

# HER2在非肌层浸润性膀胱癌中的诊断、预后及靶向治疗研究进展

江民健<sup>1</sup>, 伍耿青<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

<sup>2</sup>赣南医科大学第一附属医院泌尿外科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

## 摘要

非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)约占全部膀胱癌病例的70%~75%, 具有复发率高、进展风险难以准确预测的特点。人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)作为经典原癌基因, 已在乳腺癌、胃癌等实体瘤中确立为关键治疗靶点, 而其在NMIBC中的作用近年来逐渐受到关注。本文通过系统检索PubMed、Web of Science等数据库的相关文献, 研究结果显示, HER2在NMIBC中的异常表达与肿瘤分期、复发、进展及预后密切相关, 且针对HER2的靶向治疗策略展现出潜在的临床应用价值。因此, 本文将从HER2检测方法、肿瘤分型、肿瘤进展、复发、预后评估以及靶向治疗进展等方面, 系统综述HER2在NMIBC中的临床意义及最新研究动态。

## 关键词

HER2, NMIBC, 诊断, 预后, 分子标志物, 靶向治疗, 抗体偶联药物(ADC)

# HER2 in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Comprehensive Review of Diagnosis, Prognosis, and Targeted Therapy

Minjian Jiang<sup>1</sup>, Gengqing Wu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

<sup>2</sup>Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 江民健, 伍耿青. HER2在非肌层浸润性膀胱癌中的诊断、预后及靶向治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1314-1323. DOI: 10.12677/acm.2026.162517

## Abstract

Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) accounts for approximately 70%~75% of all bladder cancer diagnoses and is characterized by a high recurrence rate and the challenge of accurately predicting progression risk. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), a classic proto-oncogene, has been established as a critical therapeutic target in solid tumors such as breast and gastric cancers. Recently, its role in NMIBC has garnered increasing attention. Through a systematic search of databases including PubMed and Web of Science, current evidence indicates that aberrant HER2 expression in NMIBC is closely associated with tumor stage, recurrence, progression, and prognosis. Furthermore, HER2-targeted therapeutic strategies have demonstrated potential clinical utility. Therefore, this article systematically reviews the clinical significance and latest research advancements regarding HER2 in NMIBC, covering detection methods, molecular subtyping, disease progression, recurrence, prognostic assessment, and developments in targeted therapy.

## Keywords

HER2, Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer, Diagnosis, Prognosis, Biomarker, Targeted Therapy, Antibody-Drug Conjugate

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 据统计, 2022 年全球膀胱癌发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中分别位居第 9 位和第 13 位[1]。临床上根据肿瘤是否侵犯膀胱肌层, 将其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)。其中, NMIBC 约占初诊病例的 70%~75%, 肿瘤主要局限于黏膜层(Ta 期、Tis 期)或黏膜下层(T1 期) [2] [3]。NMIBC 患者总体预后较好, 其 5 年生存率可达 90%~95%, 但其复发率高达 50%~70%, 且有 10%~20% 的风险进展为肌层浸润性膀胱癌(MIBC) [4]。NMIBC 的临床诊断主要依赖影像学检查(CT 或 MRI)、尿脱落细胞学及膀胱镜检查[5]。其中, 膀胱镜检查联合组织活检是确诊的“金标准”, 可直观评估肿瘤形态并明确病理分级与分期[6]。临床治疗主要包括经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)及术后膀胱灌注化疗或免疫治疗[7]。然而, 现有治疗方案存在复发率高、个体疗效差异大及随访负担重等局限。因此, 迫切需要探索新的治疗靶点与生物标志物, 以优化 NMIBC 的精准诊疗策略, 降低疾病复发与进展风险。

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)属于表皮生长因子受体家族成员, 已在乳腺癌、胃癌等实体瘤中得到深入研究, 相关靶向治疗在上述恶性肿瘤中显示出显著疗效[8]-[11]。近年来, HER2 在尿路上皮癌中的治疗潜力也受到关注[12] [13], 目前针对 NMIBC 的研究仍不够完善。因此, 本文将从 HER2 在 NMIBC 中的诊断价值、靶向治疗进展及预后评估等方面, 综述其在 NMIBC 中的研究现状与临床意义。

## 2. HER2

### 2.1. HER2 的分子生物学

人表皮生长因子受体 2 (HER2, 亦称 ErbB2)属于表皮生长因子受体(EGFR/ErbB)家族, 该家族包括

HER1 (EGFR/ErbB1)、HER2 (ErbB2/neu)、HER3 (ErbB3)和 HER4 (ErbB4)四个高度同源的受体[14] [15]。HER2 基因(ERBB2)定位于 17q12 染色体,其编码的 HER2 蛋白为I型跨膜酪氨酸激酶受体,HER2 蛋白由胞外区、跨膜区和胞内酪氨酸激酶区三部分组成[16]。目前尚未发现 HER2 的直接天然配体,其主要通过与家族其他成员形成异二聚体而被激活[17]。

## 2.2. HER2 的致癌机制

正常生理条件下,HER2 呈低表达或不表达状态,但在乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌及膀胱癌等多种恶性肿瘤中常表现为过表达[18]。在 HER2 阳性肿瘤中,HER2 基因扩增导致细胞表面 HER2 受体数量显著增加,形成过表达[19]。随后,二聚体(同源或异源)的形成激活 HER2 信号通路,激活后的 HER2 蛋白通过胞内信号域启动下游通路(如 Ras/Raf/MAPK、PI3K/Akt、JAK/STAT),促进肿瘤细胞增殖、抗凋亡及侵袭转移[20]-[22]。

## 2.3. HER2 介导的免疫微环境重塑机制

除了经典的促癌信号通路外,HER2 在重塑肿瘤免疫微环境(TME)中也发挥着关键作用,近年来,这一机制在阐明免疫治疗耐药性的成因方面受到了广泛关注。

### 2.3.1. 招募 MDSC 和 Tregs

HER2 主动招募并扩增髓源性抑制细胞(MDSCs)和调节性 T 细胞(Tregs),MDSCs 能通过分泌精氨酸酶-1 (Arg1)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)耗竭微环境中的 L-精氨酸,从而诱导 T 细胞周期停滞[23]。MDSCs 的聚集进一步促进了 Tregs 的募集。随后,Tregs 通过接触依赖性抑制和分泌抑制性细胞因子,直接中和 BCG 试图激发的 Th1 型免疫反应[24]。总之,这些机制显著抑制了效应 T 细胞的浸润及其细胞毒性功能。

### 2.3.2. 下调抗原提呈机制

HER2 下游的 RAS-MAPK 信号通路已被证实是 MHC-I 表达的负调控因子。MAPK 通路的持续激活会抑制干扰素调节因子 1 (IRF1)和 STAT1 的核转位及转录活性,而这两者是 MHC-I 重链及抗原加工转运体(TAP)基因表达所必需的,这种抑制作用导致肿瘤细胞表面的 MHC-I 分子下调,从而削弱 CD8<sup>+</sup>杀伤性 T 细胞对肿瘤抗原的识别与杀伤能力[25]。这是 HER2 过表达导致免疫治疗抵抗的重要环节。

### 2.3.3. 构建纤维化屏障

HER2 下游信号可促进 TGF- $\beta$  的分泌,该细胞因子不仅直接抑制 T 细胞的功能,还驱动成纤维细胞(CAFs)合成大量胶原蛋白和细胞外基质(ECM),在肿瘤周围形成致密的物理屏障,阻止 T 细胞穿透基质进入肿瘤核心与癌细胞接触[26]。这种“基质屏蔽”效应构成了一种关键的空间阻滞机制,物理性地阻挡 T 细胞穿透基质到达肿瘤核心,从而阻止了 BCG 等疗法诱导的杀伤活性。

### 2.3.4. 上调抗凋亡蛋白

HER2 过表达导致 PI3K-AKT 通路的持续磷酸化激活,活化的 AKT 能够显著上调抗凋亡蛋白(尤其是 BCL-2 和 BCL-XL)的表达[27]。高水平的 BCL-2 家族蛋白能够维持线粒体外膜的完整性,阻止细胞色素 c 的释放,从而切断了颗粒酶诱导的凋亡级联反应,让肿瘤细胞在免疫攻击下存活[28]。

## 2.4. HER2 的检测

### 2.4.1. HER2 的检测方法

从分子生物学角度,HER2 过表达可在 DNA、mRNA 和蛋白质层面检测到,不同方法的结果间存在

显著相关性[29]。目前临床最常用的检测手段为评估蛋白表达水平的免疫组织化学(IHC)和检测基因拷贝数的荧光原位杂交(FISH)。两者各有优缺点,不同研究团队对两者的敏感性和特异性的评价不一[30]。IHC作为一线初筛手段,凭借其操作便捷、成本低廉及保留组织形态学背景的优势,在基层医疗机构广泛普及。然而,其半定量性质致使结果易受分析前变量及观察者主观判读差异的影响,存在一定的假阴性或假阳性风险[31][32]。相比之下,FISH技术直接检测DNA扩增状态,具有极高的敏感性、特异性及客观稳定性,被公认为HER2检测的“金标准”。但其高昂的设备与试剂成本、繁琐的操作流程以及无法永久保存荧光信号的缺陷,限制了其作为大规模初筛工具的应用。

基于IHC和FISH各自的优缺点,ASCO/CAP及CSCO等权威指南均推荐采用“两步法”策略:即常规行IHC初筛,判定IHC 3+为阳性,IHC 0/1+为阴性,仅对IHC 2+(结果不确定)病例行FISH复核基因状态[33]。多国成本效果分析模型证实,该策略在确保诊断准确性的前提下,通过IHC低成本过滤约80%的阴性病例,显著优化了医疗资源配置[34]。

#### 2.4.2. 膀胱癌中 HER2 的判读标准

在膀胱癌的临床实践中,HER2的判读标准仍存在显著争议,主要集中在应采用乳腺癌标准还是胃癌标准上。膀胱癌组织形态学上与乳腺癌存在显著差异[35],而与胃癌更为相似[36],常表现为基底侧膜染色或侧膜染色,且具有显著的肿瘤异质性[37]。乳腺癌的ASCO/CAP评分标准严格要求强强度、完整且环周的细胞膜染色(>10%肿瘤细胞)方可判定为IHC 3+。根据该标准,基底侧或侧膜染色被视为“不完整”表现,倾向于被评定为1+(阴性)或2+(可疑)[38]。若直接套用乳腺癌标准,会导致严重的假阴性诊断。

目前的趋势倾向于参照胃癌的Hoffmann评分标准,即纳入基底侧/侧膜染色,承认这是腺体/尿路上皮来源肿瘤的特征性阳性表现。一项针对188例局部晚期尿路上皮癌的回顾性研究显示,当应用乳腺癌标准时,许多FISH检测为阳性的病例在免疫组化(IHC)中被评为1+或2+,原因正是这些病例表现为基底侧染色而非环周染色[39]。在现有的循证医学证据强烈支持在膀胱癌中摒弃乳腺癌标准,全面采纳胃癌标准。这一转变不仅符合尿路上皮癌的生物形态特征,更能显著提高免疫组化与基因扩增结果的一致性,从而提升预后预测的准确性。

### 3. HER2 在 NMIBC 诊断和分子分型中的意义

#### 3.1. HER2 表达与组织学分级的关联

HER2表达水平与NMIBC的病理分级密切相关。研究表明,HER2过表达在低级别(Low-grade)NMIBC中较为罕见,但在高级别(High-grade)肿瘤中显著升高。由于高级别肿瘤具有更高的增殖活性,HER2的过表达通常预示着更强的侵袭性、更高的复发风险以及对常规治疗(如膀胱内灌注化疗)的潜在耐药性。

Wang等的研究表明HER2表达与肿瘤分级( $p = 0.020$ )和pT分期( $p = 0.001$ )显著相关,但与性别、肿瘤大小或数量无关。通过ROC曲线分析,HER2阳性可以区分高级别和低级别患者( $AUC = 0.743$ ,  $p = 0.001$ ),也可以区分pT1期和pTa期肿瘤患者( $AUC = 0.652$ ,  $p = 0.003$ ),验证了HER2表达在区分高、低级别肿瘤以及pT1/pTa期肿瘤中的诊断价值[40]。一项对120例NMIBC病例中的HER2/neu表达的研究中,低级别NMIBC中的HER2/neu的阳性表达率为38%(19/50),而在高级别肿瘤中,这一比例显著升至83%(58/70),在高级别尿路上皮癌中的表达显著高于低级别( $p < 0.05$ ),进一步支持HER2与肿瘤恶性程度之间的关联[41]。

#### 3.2. HER2 在 NMIBC 分子分型中的意义

在膀胱癌分子亚型中,HER2的表达主要与Luminal亚型相关。虽然Luminal亚型通常表现出较低的

侵袭性, 但 HER2 的过表达可能增强该类肿瘤的增殖潜力, 从而导致更高的复发风险。相比之下, Basal/Squamous 亚型中 HER2 表达水平通常较低, 但该亚型本身具有更高的侵袭性和较差的临床结局。Breyer 等通过 RT-qPCR 分析发现, HER2 在 pT1 期膀胱癌分子分型中具有显著的预测价值, 且 HER2 高表达与较短的无进展生存期(PFS)显著相关[42]。该研究不仅为 NMIBC 的分子分型提供了新的生物学依据, 并为针对 HER2 的靶向治疗策略奠定了理论基础。此外, 他的研究还指出, ESR1、ERBB2 (HER2) 及 Ki67 的 mRNA 水平在不同分级和分级间存在显著差异, 可作为病理评估的客观参考参数[43]。

### 3.3. 尿液及血清 HER2 检测在 NMIBC 诊断中的价值

基于尿液和血液的 HER2 检测为 NMIBC 的无创性诊断和预后评估提供了新的思路。Arikan 等比较了 44 例 NMIBC 患者与 40 名健康对照者的血清及尿液 HER2 水平, 结果显示, NMIBC 患者的尿液 HER2/肌酐比值显著高于健康对照组( $0.45 \pm 0.62$  ng/mg vs  $0.16 \pm 0.15$  ng/mg,  $p = 0.021$ ), 进一步的分层分析显示, 该比值与肿瘤分级呈正相关( $p = 0.035$ ), 而血清 HER2 水平在两组间差异无统计学意义( $p = 0.395$ )。此外, 尿液 HER2 检测对 NMIBC 具有较高特异性, 但敏感性较低, 或可作为脱落细胞学检查的补充方法[44]。Kim 等的研究同样观察到膀胱癌组尿液 HER2 水平显著升高, 但未发现其与肿瘤分级之间的显著相关性, 可能受限于样本量较小[45]。

## 4. HER2 与 NMIBC 的预后评估

### 4.1. HER2 作为肿瘤进展的独立预测因子

多项研究证实, HER2 过表达是 NMIBC 肿瘤进展的独立危险因素。在一项针对 93 例 NMIBC 患者的队列研究中指出, HER2 免疫组化 3+ 表达在高级别肿瘤中的比例高达 87%, 并表现出显著缩短的无复发生存期(RFS) [46]。Breyer 等通过 RT-qPCR 法检测 ERBB2 mRNA, 证实高表达组 5 年进展率达 55%, 显著低于低表达组的 90%。该研究进一步提出, 将 HER2 表达水平与肿瘤分期相结合构建风险分层模型, 为早期实施膀胱切除术提供分子生物学依据[47]。Ding 等的研究结果进一步确定了 HER2 表达是预测 NMIBC 肿瘤进展的独立危险因素( $HR 2.64, p = 0.024$ )。该研究还表明, 将 HER2 表达状态与欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC) 风险评分联合应用, 可显著提高进展预测准确性, 尤其适用于中高风险患者[48]。

### 4.2. HER2 作为 NMIBC 预后生物标志物

越来越多的研究将 HER2 视为 NMIBC 复发的关键预后标志物。Chae 等系统评估了 HER2 在 NMIBC 不同分期之间的表达差异, 并分析其与患者生存、复发及进展之间的关系。结果显示, 在 NMIBC 人群中, HER2 2+/3+ 患者在 72 个月内无复发生存率显著低于 HER2 0/1+ 患者( $p < 0.05$ ), 进一步多变量分析显示, HER2+ ( $HR = 1.53, p < 0.05$ ) 和肿瘤分级是 NMIBC 无复发生存期的独立预后因素[49]。Abdou Hassan 等研究了 HER2 和 c-KIT 蛋白在浅表性膀胱尿路上皮癌中的表达特征, HER2 和 c-KIT 蛋白表达时, 复发和进展的可能性分别增加 6 倍和 4 倍以上, HER2 表达和 c-KIT 蛋白水平与随访期间肿瘤复发率和进展率增加之间存在显著相关性, 提示这两种蛋白可能作为膀胱癌进展的预后标志物[50]。在另一项纳入 60 例接受经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)及卡介苗(BCG)灌注治疗的 NMIBC 患者的研究中, 发现高脂酰合成酶(FASN)、HER2/neu 高表达及 E2F1 高表达与肿瘤进展、RFS 缩短及较短的无进展生存期(PFS)显著相关, 提示 HER2 可作为 NMIBC 进展的预后标志[51]。据此, Lim 等建议, 应将肿瘤亚分期与 HER2 状态作为独立的预后指标, 常规纳入 NMIBC 的诊断和治疗管理流程[52]。

### 4.3. HER2 与无复发生存期(RFS)的预测价值

HER2 在预测 NMIBC 患者无复发生存期方面同样具有重要意义, 并可为个体化治疗决策提供依据。

在一项 80 例 T1 期 NMIBC 患者的 HER2mRNA 表达与 RFS 的关系的回顾性研究中发现, ERBB2 mRNA 高表达是 T1 期 NMIBC 患者 RFS 缩短的独立预测因素[50]。Moustakas 等的研究进一步指出, HER2 过表达是中高危 NMIBC 患者 RFS 的独立负面预测因素, 该关联不受肿瘤分期、分级及膀胱灌注治疗方式的影响; 这提示 HER2 免疫组化评估有助于早期识别高复发风险亚群, 从而指导临床采取更积极的干预策略[53]。此外, Janane 等利用 HercepTest 评估 HER2 表达, 发现 HER2 表达水平不仅能预测 RFS, 还展现出预测 BCG 免疫治疗反应的潜力[54]。

#### 4.4. HER2 联合多标志物模型在预后评估中的应用前景

为克服单生物标志物在预后预测中的局限性, 近年来研究逐渐转向多标志物联合模型的构建。Hegazy 等通过免疫组化技术检测了 NMIBC 患者在 BCG 治疗前后的 p53、p63 及 HER2 表达水平, 结果显示肿瘤复发和进展与 p53 ( $p = 0.01$ )、p63 ( $p = 0.005$ )且 HER2/neu ( $p = 0.025$ )过表达均存在显著相关性, p53 和 HER2/neu 双阴性且 p63 阳性的患者亚群, 展现出最佳的 BCG 治疗获益, 其复发和进展的风险较其他亚型的患者明显降低[55]。近期, 在一项纳入 90 例 NMIBC 患者肿瘤组织标本的研究中, 研究者综合分析了 p53 表达、17 号染色体多体性(Chr17)及 HER2 状态在预测 NMIBC 向 MIBC 进展中的作用。结果显示, 携带 HER2 基因扩增或 Chr17 多体性的患者进展风险更高。该研究强调, 将 HER2 扩增与 Chr17 状态整合至欧洲泌尿外科学会(EAU)风险评分系统中, 可显著提升风险评估的准确性。通过将 EAU 高危和极高危组中不伴有 HER2 扩增或 Chr17 多体性的患者重新归类为中危组, 有助于实施精准医疗, 避免过度治疗并减轻患者和医疗系统的负担[56]。

### 5. HER2 在 NMIBC 中的靶向治疗策略

HER2 靶向治疗已在乳腺癌和胃癌等肿瘤中取得显著疗效, 在 NMIBC 中, HER2 的表达与肿瘤分期、疾病进展及复发风险显著相关, 使其成为潜在治疗靶点[49]。Chen 等近期在肌层浸润性膀胱癌(MIBC)的保膀胱治疗模式中探索了 RC48 的应用, 结果显示在 HER2 阳性 MIBC 患者中, RC48 联合治疗组的无复发生存期显著优于传统吉西他滨/顺铂(GC)化疗组。虽然该数据来自 MIBC, 但其展现出的强效抗肿瘤活性为高危 NMIBC 的治疗提供了重要转化思路[57]。截至目前, HER2 靶向治疗尚未成为 NMIBC 的标准治疗方案, 对于 BCG 治疗失败或不耐受的极高危 NMIBC 患者, 探索 ADC 药物的全身应用或膀胱内灌注可能是未来的突破方向。

#### 5.1. HER2 表达与 BCG 治疗反应的关系

多项研究表明, HER2 过表达与 BCG 治疗失败显著相关。Deng 等的研究发现, HER2 高表达是预测 BCG 治疗失败的独立危险因素( $HR = 2.84, p = 0.003$ ), 提示 HER2 可能作为 BCG 治疗抵抗的早期分子标志物[58]。一项对 454 例术后行 BCG 膀胱灌注治疗的 NMIBC 患者回顾性研究发现, 高危 NMIBC 伴 HER2 过表达的患者 BCG 治疗失败风险最高, 其 5 年 RFS 和 PFS 分别仅为 19.0%和 58.2% [59]。

HER2 过表达导致 BCG 治疗抵抗的机制与其介导的免疫微环境抑制密切相关。如前文所述, HER2 过表达通过下调抗原提呈机制及招募免疫抑制细胞, 构建了一个“冷肿瘤”微环境, 阻碍了 T 细胞的有效浸润和激活, 从而直接削弱了 BCG 诱导的抗肿瘤免疫效应。因此, 检测 HER2 蛋白水平有助于预测高危患者的 BCG 治疗结局, 对于 BCG 无应答且 HER2 阳性的高危 NMIBC 患者, 采用 HER2 靶向药物联合免疫检查点抑制剂, 可能通过逆转免疫抑制微环境, 成为一种有巨大潜力的治疗策略。

#### 5.2. HER2 靶向治疗药物在 NMIBC 中的研究现状

在乳腺癌等肿瘤中, HER2 靶向治疗主要包括单克隆抗体(如曲妥珠单抗[trastuzumab]和帕妥珠单抗

[pertuzumab])、ADC (如曲妥珠单抗艾坦新[trastuzumab emtansine, T-DM1]和迪西替尼维多汀[disitamab vedotin, RC48])以及酪氨酸激酶抑制剂(如拉帕替尼[lapatinib])。在 NMIBC 中, 当前研究重点聚焦于 ADC 类药物, 因为 HER2 靶向单克隆抗体或 TKI 作为单一疗法在尿路上皮癌中的疗效有限[60]。

### 5.3. HER2 靶向治疗与免疫治疗的联合策略

近年来, 一些研究开始探索 HER2 靶向治疗与免疫治疗的联合应用, 为 NMIBC 的治疗提供了新的研究方向, 这种联合策略基于两者在作用机制上的互补性: HER2 靶向治疗可调节肿瘤免疫微环境、降低免疫抑制并增强抗肿瘤免疫, 同时通过细胞毒性载荷直接杀伤肿瘤细胞并释放肿瘤相关抗原, 从而增强同期免疫治疗的疗效, 这种联合方案可能成为未来 NMIBC 治疗的重要发展方向。

### 5.4. 临床应用前景与挑战

尽管 HER2 过表达通常与 NMIBC 的高级别特征和较高复发风险相关, 但并非所有 NMIBC 患者均表现出 HER2 阳性表达。因此, 精准筛选和鉴定 HER2 阳性患者是成功实施靶向治疗的关键前提。对于 HER2 过表达的患者, 靶向治疗有望在提高疗效的同时减少不必要的治疗相关毒性。目前关于 HER2 靶向治疗在 NMIBC 中的长期疗效、安全性和生存获益的临床证据仍然有限。未来的研究必须优先考虑大规模、前瞻性的临床试验, 以明确验证 HER2 靶向疗法在 NMIBC 治疗中的疗效和安全性。

## 6. 小结与展望

综合现有研究成果, HER2 在 NMIBC 的辅助诊断、预后预测及靶向治疗中展现出广阔的临床应用前景。HER2 的异常表达不仅与肿瘤分级、临床分期及复发风险密切相关, 更具备成为指导个体化精准治疗和风险分层管理的关键分子标志物的潜力。然而, 目前关于 HER2 的检测标准、临床应用路径及其靶向治疗在 NMIBC 中的循证证据仍处于探索阶段, 尚未形成统一且成熟的临床应用体系。

为推动 HER2 在 NMIBC 诊疗中的临床应用, 未来研究可从以下四个方向深化: (1) 建立标准化的 HER2 检测与分级体系: 鉴于膀胱癌中 HER2 表达的异质性, 需统一免疫组化(IHC)和荧光原位杂交(FISH)等检测方法的阳性判定标准, 并结合多中心、大样本数据构建成本效益模型, 以提升其在临床实践中的可推广性。(2) 阐明 HER2 的分子机制与信号通路的交互: 深入研究 HER2 与 FGFR3、PI3K/AKT 等关键致癌通路之间的交互作用, 揭示其在肿瘤发生、进展及治疗耐药中的作用机制。(3) 开发系统的抗 HER2 治疗策略: 重点开展针对抗体-药物偶联物(ADCs)、酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)以及 HER2 靶向药物联合免疫检查点抑制剂的临床试验, 评估其疗效与安全性, 为 NMIBC 提供多层次、差异化的治疗选择。(4) 构建基于 HER2 状态的个体化治疗与随访体系: 整合患者 HER2 表达、分子分型及临床特征, 建立更加精准的风险分层和治疗反应预测模型, 实现全周期的精准化疾病管理。

综上所述, 作为 NMIBC 极具潜力的分子标志物, HER2 的临床转化价值正日益凸显。随着检测技术的规范化和新型靶向药物的迭代, HER2 有望成为 NMIBC 精准治疗的核心靶点, 为复发和进展风险较高的患者开辟全新的治疗路径。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Babjuk, M., Oosterlinck, W., Sylvester, R., Kaasinen, E., Böhle, A., Palou-Redorta, J., *et al.* (2011) EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update. *European Urology*, **59**, 997-1008. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.017>

- [3] Jubber, I., Ong, S., Bukavina, L., Black, P.C., Comp erat, E., Kamat, A.M., *et al.* (2023) Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *European Urology*, **84**, 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.029>
- [4] Song, H., Xie, G., Li, Y., Hu, X., Yang, Z., Zhao, Y., *et al.* (2025) A Single-Cell Atlas of Bladder Cancer Unveils Dynamic Cellular Composition and Endothelial Functional Shifts during Progression. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 500. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02297-6>
- [5] Zhao, Y., Sun, W., Ji, Z., Liu, X. and Qiao, Y. (2023) Serum Metabolites as Early Detection Markers of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in Chinese Patients. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1061083. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1061083>
- [6] Shkolyar, E., Zhao, Q., Mach, K.E., Teslovich, N.C., Lee, T.J., Cox, S., *et al.* (2021) Bladder Cancer Risk Stratification Using a Urinary mRNA Biomarker Panel—A Path towards Cystoscopy Triaging. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **39**, 497.e9-497.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.02.011>
- [7] Babjuk, M., Burger, M., Comp erat, E.M., Gontero, P., Mostafid, A.H., Palou, J., *et al.* (2019) European Association of Urology Guidelines on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (ta1 and Carcinoma *in Situ*)—2019 Update. *European Urology*, **76**, 639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
- [8] Cheng, X. (2024) A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes*, **15**, Article No. 903. <https://doi.org/10.3390/genes15070903>
- [9] Ricci, A.D., Rizzo, A., Rojas Llimpe, F.L., Di Fabio, F., De Biase, D. and Rihawi, K. (2021) Novel Her2-Directed Treatments in Advanced Gastric Carcinoma: Another Paradigm Shift? *Cancers*, **13**, Article No. 1664. <https://doi.org/10.3390/cancers13071664>
- [10] Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., *et al.* (2001) Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against Her2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses Her2. *New England Journal of Medicine*, **344**, 783-792. <https://doi.org/10.1056/nejm200103153441101>
- [11] Bang, Y., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., *et al.* (2010) Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of Her2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61121-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61121-x)
- [12] Kr uger, S., Weitsch, G., B uttner, H., Matthiensen, A., B ohmer, T., Marquardt, T., *et al.* (2002) Her2 Overexpression in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Prognostic Implications. *International Journal of Cancer*, **102**, 514-518. <https://doi.org/10.1002/ijc.10731>
- [13] Kr uger, S., Weitsch, G., B uttner, H., *et al.* (2002) Overexpression of c-erbB-2 Oncoprotein in Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. *International Journal of Oncology*, **21**, 981-987.
- [14] Citri, A. and Yarden, Y. (2006) EGF-ERBB Signalling: Towards the Systems Level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **7**, 505-516. <https://doi.org/10.1038/nrm1962>
- [15] Yarden, Y. and Sliwkowski, M.X. (2001) Untangling the ErbB Signalling Network. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2**, 127-137. <https://doi.org/10.1038/35052073>
- [16] Kurebayashi, J. (2001) Biological and Clinical Significance of Her2 Overexpression in Breast Cancer. *Breast Cancer*, **8**, 45-51. <https://doi.org/10.1007/bf02967477>
- [17] Graus-Porta, D., Beerli, R.R., Daly, J.M., *et al.* (1997) ErbB-2, the Preferred Heterodimerization Partner of All ErbB Receptors, Is a Mediator of Lateral Signaling. *The EMBO Journal*, **16**, 1647-1655. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.7.1647>
- [18] Zhu, Y., Zhu, X., Wei, X., Tang, C. and Zhang, W. (2021) Her2-Targeted Therapies in Gastric Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188549. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188549>
- [19] Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., Levin, W.J., Ullrich, A. and McGuire, W.L. (1987) Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the Her-2/Neu oncogene. *Science*, **235**, 177-182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
- [20] Arteaga, C.L. and Engelman, J.A. (2014) ERBB Receptors: From Oncogene Discovery to Basic Science to Mechanism-Based Cancer Therapeutics. *Cancer Cell*, **25**, 282-303. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.025>
- [21] Bazley, L.A. and Gullick, W.J. (2005) The Epidermal Growth Factor Receptor Family. *Endocrine-Related Cancer*, **12**, S17-S27. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01032>
- [22] Ciardiello, F. and Tortora, G. (2008) EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *New England Journal of Medicine*, **358**, 1160-1174. <https://doi.org/10.1056/nejmra0707704>
- [23] Ren, R., Xiong, C., Ma, R., Wang, Y., Yue, T., Yu, J., *et al.* (2023) The Recent Progress of Myeloid-Derived Suppressor Cell and Its Targeted Therapies in Cancers. *MedComm*, **4**, e323. <https://doi.org/10.1002/mco2.323>
- [24] Ben Jmaa, M., Abida, O., Bahloul, E., Toumi, A., Khlif, S., Fakhfakh, R., *et al.* (2017) Role of FOXP3 Gene

- Polymorphism in the Susceptibility to Tunisian Endemic Pemphigus Foliaceus. *Immunology Letters*, **184**, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.02.005>
- [25] Dhatchinamoorthy, K., Colbert, J.D. and Rock, K.L. (2021) Cancer Immune Evasion through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 636568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636568>
- [26] Di Spirito, A., Balkhi, S., Vivona, V. and Mortara, L. (2025) Key Immune Cells and Their Crosstalk in the Tumor Microenvironment of Bladder Cancer: Insights for Innovative Therapies. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, **6**, Article ID: 1002304. <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002304>
- [27] Maia, J., Caja, S., Strano Moraes, M.C., Couto, N. and Costa-Silva, B. (2018) Exosome-Based Cell-Cell Communication in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **6**, Article No. 18. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00018>
- [28] Junn, E., Jang, W.H., Zhao, X., Jeong, B.S. and Mouradian, M.M. (2008) Mitochondrial Localization of DJ-1 Leads to Enhanced Neuroprotection. *Journal of Neuroscience Research*, **87**, 123-129. <https://doi.org/10.1002/jnr.21831>
- [29] Shayeb, A.M., Kurzrock, R., Adashek, J.J., et al. (2023) Comprehensive Analysis of HER2 through DNA, mRNA, and Protein in Diverse Malignancies. *JCO Precision Oncology*, **7**, e2200604.
- [30] Bánkfalvi, A. (2002) HER-2 Diagnostics. *Magyar Onkologia*, **46**, 11-15.
- [31] Penault-Llorca, F., Adelaïde, J., Houvenaeghel, G., Hassoun, J., Birnbaum, D. and Jacquemier, J. (1994) Optimization of Immunohistochemical Detection of ERBB2 in Human Breast Cancer: Impact of Fixation. *The Journal of Pathology*, **173**, 65-75. <https://doi.org/10.1002/path.1711730111>
- [32] Press, M.F., Hung, G., Godolphin, W., et al. (1994) Sensitivity of Her-2/Neu Antibodies in Archival Tissue Samples. *Cancer Research*, **54**, 2771-2777.
- [33] Li, J., Wang, X., Wang, S., Wang, S., Wang, T., Liu, Y., et al. (2022) Expert Consensus on the Clinical Diagnosis and Targeted Therapy of Her2 Breast Cancer (2023 Edition). *Translational Breast Cancer Research*, **3**, Article No. 30. <https://doi.org/10.21037/tbcr-22-48>
- [34] Morelle, M., Haslé, E., Treilleux, I., Michot, J., Bachelot, T., Penault-Llorca, F., et al. (2006) Cost-Effectiveness Analysis of Strategies for Her2 Testing of Breast Cancer Patients in France. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **22**, 396-401. <https://doi.org/10.1017/s0266462306051300>
- [35] Valenza, C., Guidi, L., Battaiotto, E., Trapani, D., Sartore Bianchi, A., Siena, S., et al. (2024) Targeting HER2 Heterogeneity in Breast and Gastrointestinal Cancers. *Trends in Cancer*, **10**, 113-123. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.11.001>
- [36] Zhang, H., Wang, Y., Wang, Y., Wu, D., Lin, E. and Xia, Q. (2020) Intratumoral and Intertumoral Heterogeneity of HER2 Immunohistochemical Expression in Gastric Cancer. *Pathology-Research and Practice*, **216**, Article ID: 153229. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153229>
- [37] Lei, H., Ling, Y., Yuan, P., Yan, X., Wang, L., Shi, Y., et al. (2023) Assessment of the Expression Pattern of Her2 and Its Correlation with Her2-Targeting Antibody-Drug Conjugate Therapy in Urothelial Cancer. *Journal of the National Cancer Center*, **3**, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2023.02.003>
- [38] Ascione, L., Crimini, E., Trapani, D., Marra, A., Criscitello, C. and Curigliano, G. (2023) Predicting Response to Antibody Drug Conjugates: A Focus on Antigens' Targetability. *The Oncologist*, **28**, 944-960. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad246>
- [39] Moktefi, A., Pouessel, D., Liu, J., Sirab, N., Maille, P., Soyeux, P., et al. (2018) Reappraisal of HER2 Status in the Spectrum of Advanced Urothelial Carcinoma: A Need of Guidelines for Treatment Eligibility. *Modern Pathology*, **31**, 1270-1281. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0023-9>
- [40] Wang, S., Ji, Y., Liu, Y., Du, P., Ma, J., Yang, X., et al. (2023) The Values of HER-2 Expression in the Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Clinical Study. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1243118. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1243118>
- [41] Ali, M.Y., Aboelsaad, A.Y., Abdel Gawad, A.M., Abouelgreed, T.A., El Gammal, A.A., Ghoneimy, O.M., et al. (2023) Her2/Neu Expression Status of Post BCG Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Urothelial Carcinomas in Relation to Their Primary Ones. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, **95**, Article No. 11313. <https://doi.org/10.4081/aiua.2023.11313>
- [42] Breyer, J., Wirtz, R.M., Otto, W., Laible, M., Schlombs, K., Erben, P., et al. (2017) Predictive Value of Molecular Subtyping in NMIBC by RT-qPCR of ERBB2, ESR1, PGR and MKI67 from Formalin Fixed TUR Biopsies. *Oncotarget*, **8**, 67684-67695. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18804>
- [43] Breyer, J., Wirtz, R.M., Laible, M., Schlombs, K., Erben, P., Kriegmair, M.C., et al. (2016) ESR1, ERBB2, and Ki67 mRNA Expression Predicts Stage and Grade of Non-Muscle-Invasive Bladder Carcinoma (NMIBC). *Virchows Archiv*, **469**, 547-552. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2002-1>

- [44] Arıkan, O., Yıldıırım, A., Ýsbilen, B., Canakci, C., Atýs, G., Gurbuz, C., *et al.* (2015) Clinical Significance of Serum and Urinary HER2/Neu Protein Levels in Primary NMIBC. *International Brazilian Journal of Urology*, **41**, 1080-1087. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2014.0628>
- [45] Kim, T.S., Rhew, H.Y. and Hwang, H.Y. (2011) Pilot Study of the Clinical Significance of Serum and Urinary Her-2/Neu Protein in Bladder Cancer Patients. *Korean Journal of Urology*, **52**, 815-818. <https://doi.org/10.4111/kju.2011.52.12.815>
- [46] Agrawal, V., Bharti, N. and Pandey, R. (2020) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (*her2*) Gene Amplification in Non-Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancers: Identification of Patients for Targeted Therapy. *Arab Journal of Urology*, **18**, 267-272. <https://doi.org/10.1080/2090598x.2020.1814183>
- [47] Breyer, J., Otto, W., Wirtz, R.M., Wullich, B., Keck, B., Erben, P., *et al.* (2016) ERBB2 Expression as Potential Risk-Stratification for Early Cystectomy in Patients with Pt1 Bladder Cancer and Concomitant Carcinoma *in Situ*. *Urologia Internationalis*, **98**, 282-289. <https://doi.org/10.1159/000453670>
- [48] Ding, W., Tong, S., Gou, Y., Sun, C., Wang, H., Chen, Z., *et al.* (2015) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2: A Significant Indicator for Predicting Progression in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Especially in High-Risk Groups. *World Journal of Urology*, **33**, 1951-1957. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1557-9>
- [49] Chae, H.K., Nam, W., Kim, H.G., Lim, S., Noh, B., Kim, S.W., *et al.* (2022) Identification of New Prognostic Markers and Therapeutic Targets for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: HER2 as a Potential Target Antigen. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 903297. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903297>
- [50] Sikic, D., Eckstein, M., Weyerer, V., Kubon, J., Breyer, J., Roghmann, F., *et al.* (2022) High Expression of ERBB2 Is an Independent Risk Factor for Reduced Recurrence-Free Survival in Patients with Stage T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **40**, 63.e9-63.e18. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.06.021>
- [51] Abdelrahman, A.E., Rashed, H.E., Elkady, E., Elsebai, E.A., El-Azony, A. and Matar, I. (2019) Fatty Acid Synthase, Her2/Neu, and E2F1 as Prognostic Markers of Progression in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Annals of Diagnostic Pathology*, **39**, 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.01.002>
- [52] Lim, S.D., Cho, Y.M., Choi, G., Park, H.K., Paick, S.H., Kim, W.Y., *et al.* (2015) Clinical Significance of Substaging and HER2 Expression in Papillary Nonmuscle Invasive Urothelial Cancers of the Urinary Bladder. *Journal of Korean Medical Science*, **30**, 1068-1077. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.8.1068>
- [53] Moustakas, G., Kampantais, S., Nikolaidou, A., Vakalopoulos, I., Tzioufa, V. and Dimitriadis, G. (2020) HER-2 Overexpression Is a Negative Predictive Factor for Recurrence in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Intravesical Therapy. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060519895847>
- [54] Janane, A., Hajji, F., Ismail, T.O., Elondo, J.C., Ghadouane, M., Ameer, A., *et al.* (2011) Evaluación de la sobreexpresión de proteína HER2 en cáncer vesical no músculo invasivo con énfasis en el grado tumoral y en la recurrencia. *Actas Urológicas Españolas*, **35**, 189-194. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2010.11.017>
- [55] Hegazy, R., kamel, M., Salem, E.A., Salem, N.A., Fawzy, A., Sakr, A., *et al.* (2015) The Prognostic Significance of p53, p63 and Her2 Expression in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer in Relation to Treatment with Bacille Calmette-Guerin. *Arab Journal of Urology*, **13**, 225-230. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2015.05.001>
- [56] Kocsmár, I., Kocsmár, É., Pajor, G., Kulka, J., Székely, E., Kristiansen, G., *et al.* (2022) Addition of Chromosome 17 Polysomy and HER2 Amplification Status Improves the Accuracy of Clinicopathological Factor-Based Progression Risk Stratification and Tumor Grading of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 4570. <https://doi.org/10.3390/cancers14194570>
- [57] Chen, Y., Luo, F., Zhang, T. and Li, J. (2025) Impact of HER2 Expression on the Prognosis of Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Treated with Bladder-Preservation Comprehensive Therapy. *Biological Procedures Online*, **27**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s12575-025-00261-w>
- [58] Deng, X., Zheng, R., Tan, X. and Yao, K. (2025) Her2 Prognostic Values in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Step towards Personalized Treatment for BCG Instillation. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 891. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02751-5>
- [59] Tan, X., Liu, Z., Cai, T., Wang, Y., Wu, Z., Qin, Z., *et al.* (2024) Prognostic Significance of HER2 Expression in Patients with Bacillus Calmette-Guérin-Exposed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *European Urology Oncology*, **7**, 760-769. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.10.003>
- [60] Nam, W., Chae, H.K., Jung, Y., Kang, H., Park, M., Choi, A., *et al.* (2023) HER2 Positivity Predicts BCG Unresponsiveness and Adaptive Immune Cell Exhaustion in EORTC Risk-Stratified Cohort of Bladder Cancer. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1301510. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1301510>