

HER2在尿路上皮癌中的分子异质性、检测标准化与靶向治疗进展

窦方赫, 付玉叶, 阎磊

山东大学齐鲁医院泌尿外科, 山东 济南

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月6日

摘要

目的: 综述HER2 (ERBB2)在尿路上皮癌中的分子异常特征及其临床病理意义, 阐明HER2检测与判读的规范化要点, 系统总结抗HER2治疗证据链, 重点评述抗体偶联药物(ADC)在晚期、一线及围手术期/膀胱保留治疗中的最新进展, 并提出适用于ADC时代的临床分层与精准治疗框架。资料来源: 检索PubMed及主要学术期刊近年发表的UC-HER2相关基础与临床研究, 并结合近年国内外关于UC HER2检测与质控的共识性观点进行归纳。综述重点: UC中HER2异常可由蛋白过表达、ERBB2扩增及激活突变共同驱动, 且呈现显著肿瘤内/灶间异质性与原发-转移不一致。ADC时代的核心矛盾已从“是否扩增”转向“是否具备足够的膜表达与内吞递送能力”, 并进一步升级为“肿瘤对不同细胞毒载荷是否敏感”。以维迪西妥单抗(Disitamab Vedotin, DV)等HER2-ADC为代表的证据显示: 在HER2表达(IHC 1+/2+/3+)晚期UC一线, DV联合PD-1抑制剂较化疗显著延长无进展生存与总生存; 在MIBC新辅助与高危NMIBC膀胱保留策略中亦出现较高病理缓解/无病生存信号。结论: HER2在尿路上皮癌中并非失效靶点, 但其临床价值受限于显著的表达异质性、肿瘤生物学背景差异及载荷敏感性不匹配。面向ADC时代, HER2靶向治疗亟需从单一表达分层升级为整合靶点可及性、载荷敏感性与分子背景的精准分层体系, 并以标准化检测与动态监测为基础, 实现治疗策略的合理选择与排序。

关键词

尿路上皮癌, 膀胱癌, HER2, ERBB2, 抗体偶联药物, 曲妥珠单抗德鲁替康, 维迪西妥单抗, 异质性, 载荷敏感性, 精准诊疗

Molecular Heterogeneity, Standardized Assessment, and Therapeutic Advances of HER2 in Urothelial Carcinoma

Fanghe Dou, Yuye Fu, Lei Yan

Department of Urology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 6, 2026

文章引用: 窦方赫, 付玉叶, 阎磊. HER2 在尿路上皮癌中的分子异质性、检测标准化与靶向治疗进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 972-981. DOI: 10.12677/acm.2026.163870

Abstract

Objective: To review the molecular alterations and clinicopathological significance of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2, ERBB2) in urothelial carcinoma (UC), to clarify key issues in the standardization of HER2 testing and interpretation, and to systematically summarize the evidence base for anti-HER2 therapies. Particular emphasis is placed on recent advances in antibody-drug conjugates (ADCs) across advanced, first-line, and perioperative or bladder-preserving treatment settings, and on proposing a precision stratification framework tailored to the ADC era. **Data Sources:** Relevant basic and clinical studies on HER2 in urothelial carcinoma published in recent years were retrieved from PubMed and major academic journals. These data were integrated with recent national and international consensus opinions on HER2 testing and quality control in UC. **Review Highlights:** HER2 alterations in urothelial carcinoma may be driven by protein overexpression, ERBB2 amplification, and activating mutations, and are characterized by marked intratumoral and interlesional heterogeneity as well as discordance between primary and metastatic lesions. In the ADC era, the central clinical question has shifted from “whether ERBB2 is amplified” to “whether sufficient membranous expression and internalization capacity are present”, and has further evolved toward “whether the tumor is intrinsically sensitive to specific cytotoxic payloads”. Evidence from HER2-ADC agents, exemplified by disitamab vedotin (DV), demonstrates that in first-line treatment of advanced UC with HER2 expression (IHC 1+/2+/3+), DV combined with PD-1 inhibitors significantly prolongs progression-free and overall survival compared with chemotherapy. Promising signals of pathological response and disease-free survival have also been observed in neoadjuvant settings for muscle-invasive bladder cancer (MIBC) and in bladder-preserving strategies for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). **Conclusions:** HER2 is not an invalid therapeutic target in urothelial carcinoma; however, its clinical utility is constrained by pronounced expression heterogeneity, tumor-specific biological context, and mismatches between target expression and payload sensitivity. In the ADC era, HER2-directed therapy in UC must evolve from single-parameter expression stratification toward an integrated precision framework that incorporates target accessibility, payload sensitivity, and molecular background. Such an approach, grounded in standardized testing and dynamic monitoring, is essential for rational treatment selection and sequencing.

Keywords

Urothelial Carcinoma, Bladder Cancer, HER2, ERBB2, Antibody-Drug Conjugate, Trastuzumab Deruxtecan, Disitamab Vedotin, Heterogeneity, Payload Sensitivity, Precision Medicine

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

尿路上皮癌(UC)以膀胱癌为主,也包括肾盂与输尿管癌。尽管免疫检查点抑制剂(ICI)、FGFR 抑制剂以及多类 ADC 的加入显著丰富了晚期 UC 治疗选择,但临床仍普遍面临:一线治疗后进展比例高、有效二线方案受限、预测标志物稳定性不足,以及肿瘤内/灶间异质性导致的“检测-用药不匹配”。在此背景下,HER2 (ERBB2)作为跨癌种验证充分的可药靶点,被重新审视于 UC 精准治疗体系中[1]-[4]。

与乳腺癌或胃癌不同,UC 中的 HER2 异常既可以由 ERBB2 扩增驱动,也可由激活突变或单纯蛋白过表达构成,并呈现更突出的空间异质性与原发-转移不一致。传统抗 HER2 单抗或酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)在 UC 中的疗效整体不稳定,使得 HER2 一度被视为“难以转化的靶点”。然而,ADC 时代将 HER2

从“信号通路抑制靶点”转变为“药物递送入口”，使低表达乃至超低表达人群出现潜在可及性，并推动检测标准化、入组分层与耐药机制研究快速迭代[1] [5]。

本文围绕 HER2 在 UC 中的异常激活方式与分子图谱、临床病理相关性、检测判读标准化、抗 HER2 治疗证据链(重点: HER2-ADC 与免疫/围手术期策略)、耐药与毒性管理进行系统综述，并在结尾提出可用于临床路径与试验设计的“3D-HER2”创新框架。

2. HER2/ERBB2 在尿路上皮癌中的异常激活方式与分子图谱

HER2 为受体酪氨酸激酶家族成员，可通过基因扩增导致蛋白过表达，也可由激活突变增强信号转导。基于大规模实体瘤前瞻性基因谱分析，UC 中致癌或可能致癌 ERBB2 改变约占 14.5% (295/2, 035)，其中包括约 6.7% ERBB2 突变、6.3%野生型 ERBB2 扩增、1.5%突变与扩增并存。这一比例提示 HER2 并非罕见事件，但其改变类型复杂，不能以单一检测维度概括[6] [7]。

ERBB2 突变在 UC 中具有位点聚集特征，胞外结构域热点(如 S310F/Y)较为常见；该位点亦被认为与 APOBEC 相关突变谱存在关联。同时，UC 的组织学变异型(如微乳头、浆细胞样等)可能富集 ERBB2 扩增/突变事件，使得 HER2 不仅是“药物入口”，也可能参与侵袭性生物学表型。

值得强调的是，UC 存在显著的时空异质性：原发与转移之间 ERBB2 状态不一致并不少见，患者来源类器官/异种移植模型与来源肿瘤之间亦可出现差异。因此，单次取材的 IHC 或 NGS 可能无法代表全身病灶，更难代表治疗过程中克隆演化后的真实靶点状态。针对 HER2 的精准治疗，需要从“静态一次检测”走向“动态、多灶、可复测”的决策模式[7]，如表 1。

Table 1. Key points of the association between the types and incidence rates (mutation/amplification/coexistence) of ERBB2 abnormalities in UC and histological subtypes

表 1. UC 中 ERBB2 异常类型与发生率(突变/扩增/并存)及与组织学亚型的关联要点

数据来源/人群	样本量	ERBB2 突变	ERBB2 扩增	并存(突变 + 扩增)	与组织学亚型/分子特征的关联要点
泛癌前瞻性 NGS 队列(尿路上皮癌子集)	n = 2035	6.7%	6.3%	1.5%	总体 ERBB2 致癌/可能致癌改变约 14.5%；提示“基因层面”与“蛋白表达层面”并非完全同义，建议在综述中并列呈现(IHC + NGS/ISH)。
TCGA 膀胱尿路上皮癌(分子分型/扩增为主)	约 150 例(示例)	-	约 6% (文献报道)	-	在部分 Luminal/Genomically unstable 亚型中更常见；且扩增与 mRNA/蛋白表达存在相关但不完全一致，提示需考虑肿瘤内异质性与取材偏倚。
特殊组织学：微乳头型 (Micropapillary UC)	多中心回顾性(示例)	可富集 (文献报道)	可富集 (文献报道)	-	多篇研究提示微乳头型与 ERBB2 扩增/突变富集相关，可作为“优先检测/优先入组 HER2 靶向治疗”亚群的写作落脚点。
上尿路尿路上皮癌(UTUC)	回顾性/队列研究(示例)	变异范围	总体较低 (文献报道)	-	UTUC 中 ERBB2 扩增相对不常见，但一旦出现可能提示进展风险与潜在靶向获益；可强调“解剖部位差异 + 转移演化”。

注：发生率受检测平台、阈值(IHC/ISH/NGS)及入组人群影响；建议在正文中明确“检测方法 + 判定标准 + 样本来源(原发/转移)”。

3. HER2 与临床病理特征及预后：从高危 NMIBC 到转移性疾病的分层意义

3.1. NMIBC：HER2 可能标记“高进展风险”亚群，存在前移干预窗口

在非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)中,多项研究提示 HER2 高表达或扩增与更高的复发/进展风险相关,尤其在 T1 期与高级别患者中更为突出。针对接受 BCG 的高危 NMIBC 队列,亦有研究提示 HER2 过表达可预测不良结局或 BCG 失败风险升高[1]。这些证据共同指向:HER2 并非仅属于晚期靶点,可能在“高危 NMIBC-BCG 失败风险”阶段即具备可利用的分层价值。

从治疗策略角度,若 HER2 确能稳定标记高进展风险亚群,则其意义不仅在于“是否用药”,更在于推动“膀胱保留”与“早期升级治疗”的试验设计:例如在非常高危或拒绝根治性膀胱切除的患者中,探索 HER2-ADC 联合膀胱灌注/免疫的保膀胱方案,并以严格的病理与影像学终点验证其安全性与长期控制率。

3.2. MIBC 与转移性 UC：抗 HER2 疗效由“入口 + 载荷 + 背景”共同决定

在泛癌种篮子试验中,HER2 过表达/扩增患者可获得一定缓解。研究显示,在 HER2 扩增和/或过表达实体瘤队列中,曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的总体客观缓解率(ORR)为 25.9%,且 KRAS 野生型与 IHC 3+患者的活动度更高。然而,UC 对单抗/TKI 的总体获益仍不稳定,提示单纯阻断 HER2 信号并非普适有效[8]。

ADC 时代的“入口递送”机制为 UC 带来转机,但同为 HER2-ADC 仍可能出现疗效差异:一方面取决于 HER2 膜表达密度、内吞与溶酶体加工;另一方面取决于肿瘤对载荷机制(如 Topo-I 抑制或微管抑制)的固有敏感性以及 DNA 损伤修复背景。因此,晚期 UC 更需要复合分层与联合策略,而不是仅按 IHC 阳性/阴性进行粗分。

4. HER2 检测与判读标准化：ADC 时代的核心基础设施

4.1. 为什么 UC 不能简单照搬乳腺癌/胃癌 HER2 标准？

与乳腺癌/胃癌相比,UC 更常见空间异质性(同一肿瘤不同区域 HER2 表达差异明显),且 IHC 与原位杂交的一致性有限。ADC 治疗更关注“可被抗体识别并内吞的膜表达”,并不必严格绑定扩增。因此,UC 的 HER2 检测体系需要围绕 ADC 临床需求重新校准:既要减少假阴性导致的“剥夺有效治疗”,也要避免假阳性造成的“无效暴露与毒性风险”[9][10]。

此外,UC 还存在特殊组织学亚型、表层与深部浸润成分差异、活检与根治标本之间差异等问题,使得取材与判读流程对最终分型影响更大。

4.2. 前分析与质控：固定、取材、多点活检、外对照与室间质控

前分析因素(离体到固定时间、固定充分性、蜡块选择、热损伤/挤压)会显著影响膜染色强度与可判读性。建议根治标本充分暴露肿瘤区域以保证固定,并记录关键时间节点;活检标本尽量多点取样,优先选择肿瘤表层区域、避免烧灼或严重挤压区域[9]。

在实验室层面,应优先使用标准化染色平台与试剂体系,建立外对照梯度并参与室间质评,以降低“同一病例不同实验室不同结论”的风险。对于研究入组与真实世界用药,检测一致性本身就是疗效可重复性的基础设施。

4.3. 异质性病例与“超低表达”报告：决定 ADC 入组与真实世界可及性

UC 中 IHC 0 并不等同于“完全无膜染色”,而可能包含“存在少量/不完全膜染色但不足以达到阳

性阈值”的超低表达群体。随着 HER2-ADC 向低表达人群扩展，报告中应尽可能记录：IHC 评分、阳性细胞比例、是否存在明显异质性(例如不同区域 1+/2+/3+混在)、以及浸润与非浸润成分是否一致[9][11]。

对异质性病例，临床更需要可操作的信息：例如“最高分区域的比例是否达到入组标准”与“低表达区域的占比”。这些信息直接关联到 ADC 递送效率、旁观者效应可能性与复发风险评估。

在异质性评估方面，当前尚无专门针对尿路上皮癌(UC)的统一量化标准。乳腺癌领域 ASCO/CAP 指南将“HER2 异质性”定义为：**≥10%肿瘤细胞构成的 HER2 强阳性(IHC 3+)克隆与其余区域明显不同**，该定义在规范判读与治疗决策中具有重要参考价值。然而，鉴于 UC 中 HER2 表达更呈斑片化、连续性不足，且 ADC 疗效更依赖“递送入口”而非信号通路驱动，上述标准**不宜直接照搬**。

基于现有 UC-HER2-ADC 临床与转化研究证据，本文建议在研究报道及真实世界实践中引入“操作性异质性分级”的概念：

建议性阈值(非强制)：

若**≥10%肿瘤细胞呈 IHC 2+/3+膜染色**，可视为“潜在 ADC 可及亚群”；

若**1%~10%肿瘤细胞呈局灶性 2+/3+表达**，建议明确标注为“低比例异质性阳性”，提示疗效不确定但可能存在旁观者效应获益；

若**<1%或仅散在极弱膜染色**，可归入“超低表达(Ultralow)”，更适合作为探索性或研究性入组对象。

上述比例化报告并非用于替代现有 IHC 评分体系，而是作为补充信息，服务于 ADC 入组、真实世界可及性评估及疗效差异解释。其核心目的在于：**将“是否阳性”的二分判断，转化为“递送概率梯度”的连续变量**，从而提高 HER2-ADC 治疗决策的可解释性与可重复性(如表 2)。

Table 2. Key points for interpretation and reporting of UC HER2 IHC (sampling, heterogeneity, 0/1+/2+/3+, and prompts for ultra-low expression)

表 2. UC HER2 IHC 判读与报告要点(取材、异质性、0/1+/2+/3+、超低表达提示语)

模块	推荐做法	常见坑点/补救措施
取材与前分析	优先选取肿瘤细胞含量足够、坏死少的区域；原发 + 转移/复发尽量分别检测；当怀疑异质性的时候建议多部位取样或多蜡块。	小活检/电切标本易受热损伤与取材局限影响；建议在“报告备注”中说明样本类型与代表性。
IHC 评分(建议采用膜染色为核心)	0：无膜染色或仅细胞质/非特异；1+：弱/不完整膜染色；2+：弱 - 中等完整或不完整膜染色(建议加做 ISH/NGS 确认)；3+：强而完整的环形膜染色。	UC 未形成统一标准，很多研究借鉴乳腺/胃癌体系；建议在论文中明确“采用何标准/是否修订”。
异质性报告	建议记录：阳性面积比例(%)、强度分布、是否呈斑片状；必要时给出“最高分 + 占比”并在图中展示代表性视野。	异质性可导致 IHC 与基因改变不一致；建议对 2+/异质性样本行 ISH 或 NGS 复核。
HER2 低/超低表达提示语(写作落点)	在临床意义已出现变化的背景下，可在报告备注中增加：IHC 1+或 2+/ISH-属于“低表达”谱系；极弱/≤10%膜染色可提示“超低表达(ultralow, 0+)”以便筛选 ADC 潜在人群/临床试验。	低表达与超低表达区分可重复性较差；建议二次阅片、使用带梯度的对照切片并在高倍下复核。
与基因检测的衔接(建议算法)	IHC 3+：可直接视为“高表达”；IHC 2+：建议 ISH 确认扩增，或 NGS 评估扩增/突变；IHC 0/1+：如拟入组 ADC/研究队列，可考虑 NGS 补充 ERBB2 突变并结合 ctDNA 动态监测。	不同平台阈值不同导致队列不可比；建议在方法学中写清“平台/阈值/判读人员一致性”。

注：建议在正文“检测策略”小节明确：IHC/ISH/NGS 的优先级、IHC 2+的复核路径，以及对低/超低表达的报告口径。

5. 抗 HER2 治疗证据链：从单抗/TKI 到 ADC 与联合策略

5.1. 传统单抗/双抗：有信号但总体不稳定，受分子背景影响明显

早期研究尝试曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等单抗或双抗方案用于 UC，部分小样本研究可见缓解信号，但总体疗效不稳定。系统性证据认为，UC 中下游通路(RAS/MAPK、PI3K/AKT 等)可能被其他驱动激活，使得单纯阻断 HER2 受体不必然带来持久获益。相关文献亦提示，KRAS 突变背景下 HER2 靶向抗体获益显著降低[8]。

因此，在“通路抑制型”HER2 治疗路径中，患者筛选(扩增/过表达程度、共突变、通路依赖性)与联合策略是决定因素，而不是“一刀切”的 IHC 阳性。

5.2. TKI：总体获益有限，凸显“通路抑制”在 UC 的局限

既往多项研究探索 lapatinib、afatinib、neratinib 等 HER 家族 TKI 在 UC 中的应用，结果差异较大且多数未形成稳定标准方案。2022 年系统综述认为，现有 HER2 靶向治疗在转移性 UC 的疗效证据不如乳腺/胃癌成熟，提示需要更合理的分层与更契合 UC 生物学的治疗形态。这从机制上支持：UC 更可能从“递送型 HER2 靶向”(ADC)而非“通路抑制型 HER2 靶向”(TKI/单抗)获益[7][8]。

5.3. HER2-ADC：进入“可转化阶段”

转化研究表明，在患者来源的尿路上皮癌模型中，多种 HER2 抗体偶联药物(HER2-ADC)，如曲妥珠单抗德鲁替康(Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd)和恩美曲妥珠单抗(Ado-Trastuzumab Emtansine, T-DM1)，在不同 ERBB2 异常背景下均可产生显著的抗肿瘤活性，其疗效并不完全依赖于 ERBB2 基因扩增状态。相关研究进一步提示，HER2 在尿路上皮癌中更可能作为 ADC 递送的“功能入口”，而非传统意义上的单一信号驱动靶点。

值得注意的是，上述转化证据同时强调，不同 HER2-ADC 之间疗效差异可能主要由其所携带的细胞毒载荷及肿瘤对载荷机制的内在敏感性所决定。因此，单纯基于 HER2 表达或 ERBB2 扩增进行患者筛选，可能不足以准确预测 ADC 获益。未来亟需在治疗前引入功能性药物敏感性评估平台，对不同载荷类型进行系统比较，以实现基于“载荷匹配”的个体化 HER2-ADC 治疗策略，从而推动 HER2-ADC 在尿路上皮癌中的临床转化与精准应用[8]。

临床层面，HER2-ADC 快速进入关键随机研究阶段。以 DV 为代表的 HER2-ADC 联合免疫在晚期一线显示显著生存获益，标志着该领域已从“探索性信号”进入“规范治疗格局”。

6. 围手术期与膀胱保留场景：HER2 靶向“前移”正在成为现实

6.1. 新辅助(MIBC)：HER2-ADC 联合免疫显示高 pCR 信号

在 HER2 表达的肌层浸润性膀胱癌(MIBC)中，II 期研究报告 DV 联合围手术期 PD-1 抑制剂用于新辅助治疗后，病理完全缓解(pCR)率达到 63.6%，总体病理缓解率亦较高[9]。若该信号在更大样本与长期随访中得到验证，HER2-ADC 有望成为 MIBC 新辅助与膀胱保留策略的重要组成。

需要指出的是，pCR 虽是强预测终点，但膀胱保留策略的核心仍是长期无肌层浸润复发率与癌特异生存；因此后续研究应在设计上同步纳入严格的再分期 TURBT、影像学评估、以及高频随访/必要时救治的安全框架。

6.2. 高危 NMIBC：HER2-ADC 联合 BCG 提示膀胱保留获益趋势

在非常高危或 BCG 疗效欠佳的 NMIBC 中，探索“膀胱保留”的有效方案一直是临床痛点。公开会

议报告显示, DV 联合 BCG 用于 HER2 高表达高危 NMIBC 的前瞻性研究中, 随访约 1 年无病生存率 (DFS) 可达约 92% (报告数据), 提示其可能显著降低 BCG 失败比例并为拒绝根治性膀胱切除的患者提供新的保膀胱选择。

鉴于证据仍以会议/早期结果为主, 建议在综述中将该策略定位为“高潜力、需长期随访验证的前移方向”, 并强调对入组标准(HER2 判读、风险分层)与终点(复发分型、进展事件、膀胱切除率)的规范化要求。

6.3. 晚期一线: III 期随机研究出现, 提示领域进入“规范治疗”竞争阶段

RC48-C016 为多中心、开放标签、随机对照 III 期研究, 纳入既往未经治疗且 HER2 表达(IHC 1+/2+/3+) 的局部晚期或转移性 UC 患者。DV 联合 PD-1 抑制剂较吉西他滨+顺铂/卡铂化疗显著延长无进展生存 (13.1 vs 6.5 个月, HR = 0.36) 与总生存(31.5 vs 16.9 个月, HR = 0.54), 并提高客观缓解率(76.1% vs 50.2%)。这一结果为 HER2-ADC 联合免疫走向一线标准治疗提供了关键证据, 也反向凸显: HER2 检测标准化与低表达分层将直接影响患者可及性与真实世界疗效[9] (如表 3)。

Table 3. Timeline of the evidence chain for anti-HER2 therapy (monoclonal antibody/TKI-ADC-combined immunotherapy-perioperative period/bladder preservation)

表 3. 抗 HER2 治疗证据链时间轴(单抗/TKI-ADC-联合免疫-围手术期/保膀胱)

时间	治疗类别	关键研究/项目 (示例)	适应证/人群 (HER2 定义)	主要终点/信号	备注 (局限/下一步)
2000s~2010s	单抗/化疗联合	曲妥珠单抗 + 含铂化疗等早期探索	HER2 过表达/扩增(标准不一)	总体疗效不稳定, 提示“检测标准与人群选择”是成败关键	为后续 ADC 时代的“精准分层”提供反证基础
2010s	TKI	拉帕替尼/阿法替尼等探索	多为复发/转移 mUC	部分研究显示有限获益, 易受伴随改变与旁路通路影响	提示需用 NGS 定义“可药靶突变/扩增”并联合策略
2021~2023	ADC(单药)	Disitamab vedotin (RC48)等	HER2 表达或阳性(IHC 1+~3+ 或 2+/3+等)	在 HER2 表达 mUC 中观察到客观缓解并可覆盖部分 2+/FISH-人群	强调“载荷旁观者效应 + 异质性容忍”
2024	ADC (跨癌种/联合免疫)	T-DXd 相关研究(含 mUC 队列); T-DXd + Nivolumab 等	HER2 表达(多为 IHC 2+/3+)	显示“预处理 mUC 仍可获得反应”, 联合免疫为增强策略	需关注 ILD/肺毒性管理与最佳表达阈值
2025	ADC + PD-1 (一线随机对照)	RC48-C016: Disitamab vedotin + Toripalimab vs 化疗 (NEJM)	未治 Ia/mUC; HER2 IHC 1+/2+/3+	在 HER2 表达一线人群中显著改善结局, 确立“ADC + 免疫”证据链核心节点	为“从二线前移至一线”与“分层检测”提供直接依据
2025-	围手术期/保膀胱方向	UTUC 术后高危辅助 RC48 联合方案等探索; 以及 DV + Pembro 等项目	围手术期高危 (HER2 IHC 2+/3+等)	以 DFS/MFS 与 pCR 为主要落点, 强调“早期根除微转移/器官保留”	需要明确终点、毒性可控与影像/ctDNA 动态评估体系

注: 建议在正文对应小节把每个节点的“人群定义(IHC/ISH/NGS) - 疗效信号 - 局限 - 下一步试验设计”写成固定句式, 便于读者快速建立证据链。

7. 耐药机制与安全性: 从“入口不足”到“内吞 - 溶酶体 - 载荷敏感性”的全链条思维

7.1. 为什么同为 HER2-ADC 仍会失败?

结合临床与模型研究, UC 中 HER2-ADC 失败可归纳为三类:

- (1) 入口不足：HER2 膜表达密度低、空间异质导致有效递送不足；
- (2) 加工障碍：内吞或溶酶体加工异常导致载荷释放不足；
- (3) 载荷不敏感：肿瘤对特定载荷机制(如 Topo-I 抑制或微管抑制)固有耐受，或快速启动 DNA 修复/细胞周期逃逸。

因此，耐药研究不应仅停留在“HER2 丢失”，而应把递送链条与载荷敏感性作为核心变量。

7.2. 动态演化：原发 - 转移不一致要求“随时间更新”的治疗决策

由于原发 - 转移、不同转移灶之间以及治疗前后 ERBB2 状态可能变化，关键治疗节点(复发、转移出现、换线)建议考虑复测；对异质性明显或临床 - 病理不一致病例，可优先选择多点取样或结合 ctDNA 等液体活检进行动态评估。这样的策略既能减少分层误差，也可能提前捕捉耐药克隆的出现[3] [7]。

7.3. 安全性与管理：检测一致性也是“毒性管理”的一部分

HER2-ADC 常见不良反应包括外周神经病变、骨髓抑制、皮肤黏膜反应等；T-DXd 还需重点警惕间质性肺病/肺炎风险(跨癌种已被反复提示)。在 UC 中扩大低表达用药的趋势下，若 IHC 判读不一致导致假阳性，患者可能被错误暴露于潜在严重毒性；若假阴性，则可能失去高获益治疗机会。因此，标准化平台、外对照梯度与室内质控不仅是检测质量问题，也是风险收益平衡的关键环节[1] [2] [7] [9]。

8. “3D-HER2”模型的分级推荐：从理想路径到可落地实践

为增强“3D-HER2”框架在真实世界中的可操作性与可推广性，本文进一步提出分级推荐(Tiered Recommendation)概念，将检测与分层策略划分为核心推荐、可选推荐与探索性推荐三个层级，以适配不同医疗资源与研究场景。

8.1. 3D-HER2 分层：表达 - 基因 - 功能三维一体化

(1) 表达维度(IHC)：严格按 UC 专用判读要点报告 IHC 分值、阳性比例、异质性与组织学亚型；必要时区分浸润与非浸润成分[9]。

(2) 基因维度(NGS)：关注 ERBB2 突变、扩增与“双事件(突变 + 扩增)”，并结合共突变谱与通路背景(如 RAS/MAPK、DNA 损伤修复相关改变)用于解释疗效差异与联合策略选择[7]。

(3) 功能维度(载荷敏感性)：在条件允许时引入类器官/短期培养药敏或分子替代指标(例如 DNA 修复缺陷、拓扑异构酶相关特征等)评估对不同载荷的潜在敏感性，为“同为 HER2-ADC 如何选”提供依据[1] [7]。

8.2. 动态 HER2：把“复测/多灶/ctDNA”写进临床路径

考虑到 UC 的时空异质性与克隆演化，建议在复发、出现转移或换线治疗前进行靶点状态更新评估；对初始检测为低表达/边缘病例，可通过多点活检或复核染色降低误差；在研究设计中，鼓励将 ctDNA 或尿液肿瘤 DNA 等动态监测工具纳入，以实现“实时分层”[7] [9]。

8.3. 载荷匹配：以“机制敏感性”解释并克服疗效不稳定

现有证据提示，UC 对不同 HER2 靶向策略的敏感性差异显著：转化研究显示 T-DXd 在患者来源模型中的活性可优于某些通路抑制策略，并提出需要测试不同载荷 ADC 及开发治疗前功能预测平台。据此可提出下一代试验设计方向：

- ① 在同一 HER2 分层人群内比较不同载荷 ADC (Topo-I vs MMAE 等)；

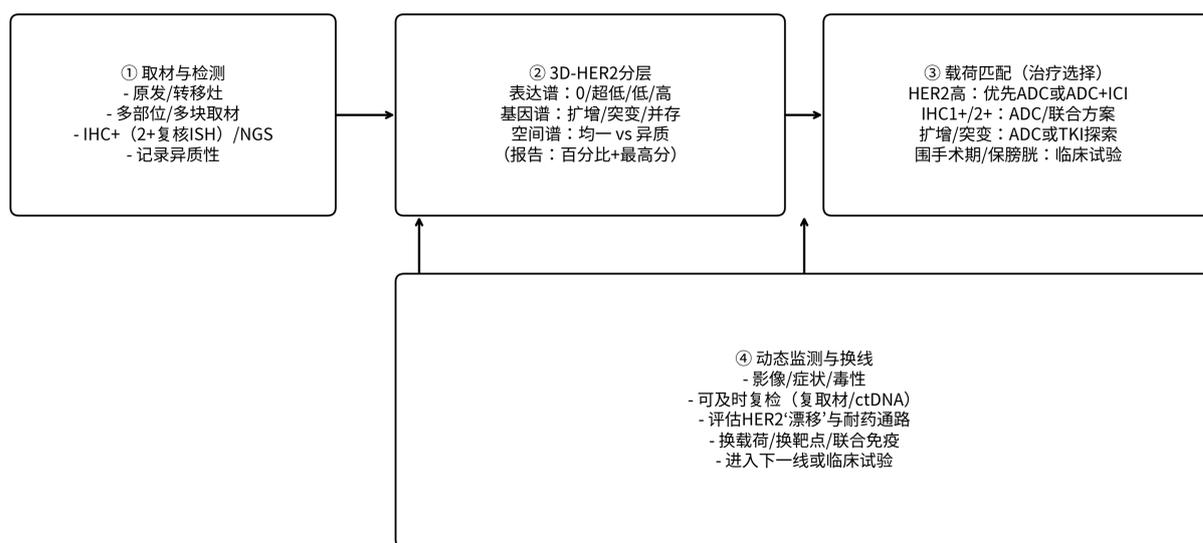
- ② 以“功能药敏/分子修复背景”作为分层或伴随诊断；
- ③ 将“超常应答”线索(如 ERBB2 双事件)作为富集队列，提高阳性率并缩短验证周期[7][11][12]。

8.4. 利用可获得替代标志物优化 ADC 决策：超越单一 HER2

鉴于类器官药敏在现实世界中成本高、周期长、可及性有限，本文建议在 3D-HER2 框架下，引入“更易获得的 ADC 相关替代标志物(Surrogate Markers)”辅助治疗决策。其中，TROP2 与 Nectin-4 的免疫组化检测已在尿路上皮癌中显示出较好的空间覆盖性与技术稳定性。

既往研究显示，HER2 与 TROP2/Nectin-4 在 UC 中的表达并非完全重叠，部分 HER2 低表达或异质性病例仍可通过后两者实现 ADC 靶向覆盖。因此，在 HER2 表达边缘或高度异质的患者中，同步评估 TROP2 或 Nectin-4 IHC，有助于为 ADC 治疗提供“备选入口”，而非完全依赖昂贵且尚未标准化的功能模型。

该策略强调：功能可及性并非唯一由 HER2 决定，而是多靶点、多入口的综合结果，为真实世界中 ADC 的合理排序与个体化选择提供更具现实意义的决策支持(如图 1)。



图注：① “3D” = 表达维度(IHC 0/0+/1+/2+/3+)、基因维度(扩增/突变/并存)、空间维度(异质性/多灶性)；② 动态监测 = 治疗前后复测 IHC/ISH/NGS，结合 ctDNA/影像/临床反应；③ 载荷匹配 = 根据 HER2 水平与异质性选择更适合的 ADC 载荷/联合免疫/围手术期策略；④ 换线逻辑 = 获益衰减或分子谱改变时，按“分层 - 匹配”闭环重新决策。

Figure 1. Schematic diagram of the clinical pathway for “3D-HER2 stratification + dynamic monitoring + payload matching” (from sampling/testing-stratification-treatment selection-retesting/switching)

图 1. “3D-HER2 分层 + 动态监测 + 载荷匹配”的临床路径示意图(从取材/检测 - 分层 - 治疗选择 - 复测/换线)

9. 结论

HER2 在 UC 中并非边缘靶点：相当比例患者存在 ERBB2 突变、扩增或蛋白过表达，且呈现显著异质性与动态演化。传统单抗/TKI 疗效不稳定的根本原因在于通路依赖性不足与入组分层误差；ADC 时代使 HER2 从“信号抑制靶点”转变为“递送入口”，并推动 HER2 低表达/超低表达的临床拓展，同时对检测判读与质控提出更高要求[1][3][4]。

面向未来，UC 的 HER2 精准治疗应从单一 IHC 分层升级为“3D-HER2 分层 + 动态监测 + 载荷匹配”的体系化策略，并以功能精准平台解决“载荷敏感性”这一 ADC 获益核心变量，从而最大化真实世界疗效并减少无效暴露[7][12]。

10. 讨论与展望

既往多种 HER2-ADC 已在乳腺癌及胆管癌中取得明确疗效，但其在尿路上皮癌中的治疗效果并不稳定。该差异并非源于 HER2 靶点本身失效，而更可能反映不同肿瘤类型在生物学背景上的系统性差异。与乳腺癌相比，尿路上皮癌中 HER2 膜的表达呈显著空间异质性，表达密度与连续性不足，限制了 ADC 的有效结合与递送；同时，其内吞-溶酶体加工效率及对特定细胞毒载荷的内敏感性存在差异，进一步削弱载荷释放后的杀伤效应。此外，旁路信号通路激活及高度分子异质性，使尿路上皮癌对单一靶点导向治疗的依赖性有限，导致 HER2-ADC 疗效不稳定。

因此，HER2-ADC 在尿路上皮癌中的应用不应仅基于“HER2 表达阳性”，而需整合靶点可及性、载荷敏感性及肿瘤分子背景进行精准分层。随着 HER2-ADC 在一线及围手术期治疗中的前移，HER2 检测已成为影响疗效可重复性的关键基础设施。未来研究需重点解决表达阈值界定、异质性分层及多种 ADC/联合方案的最优排序问题，并将标准化检测、动态复测与基于载荷机制的治疗选择纳入临床决策与试验设计。

参考文献

- [1] Hong, X., Zhang, Y., Liu, J., Wang, H., Chen, Q., Li, Z., *et al.* (2023) A HER2-Targeted Antibody-Drug Conjugate, RC48-ADC, Exerted Promising Antitumor Efficacy and Safety with Intravesical Instillation in Preclinical Models of Bladder Cancer. *Advanced Science*, **10**, e2302377. <https://doi.org/10.1002/advs.202302377>
- [2] Sanguedolce, F., Calò, B., Mancini, V., Carrieri, G., Cormio, L., Bufo, P., *et al.* (2023) HER2 Expression in Bladder Cancer: A Focused View on Its Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3720. <https://doi.org/10.3390/ijms24043720>
- [3] Gupta, A., O'Donnell, E.F., Park, S., Li, Y., Chen, R., Davis, J.L., *et al.* (2024) EGFR-Directed Antibodies Promote HER2 ADC Internalization and Efficacy. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article 101792. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101792>
- [4] Foster, S.A., Whalen, D.M., Özen, A., Wongchenko, M.J., Yin, J., Yen, I., *et al.* (2016) Activation Mechanism of Oncogenic Deletion Mutations in BRAF, EGFR, and HER2. *Cancer Cell*, **29**, 477-493. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.02.010>
- [5] Zhu, K., Liu, Q., Zhou, Y., Wang, R., Zhang, H., Li, X., *et al.* (2024) HER2-Targeted Therapies in Cancer: A Systematic Review. *Biomarker Research*, **12**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00565-1>
- [6] Moradi Tabriz, H., Ashraf, M.J., Sadeghi, E., Monabati, A., Mohammadianpanah, M., Khademi, B., *et al.* (2021) Survivin and HER2 Expressions in Different Grades of Urothelial Neoplasms of Urinary Bladder. *Iranian Journal of Pathology*, **16**, 154-161. <https://doi.org/10.30699/ijp.2020.130859.2447>
- [7] Chen, Z., Teo, M.Y., Patel, V.G., Knezevic, A., Rosenberg, J.E., Solit, D.B., *et al.* (2025) Determinants of Sensitivity to HER2-Targeted Antibody-Drug Conjugates in Urothelial Cancer. *Nature Communications*, **17**, Article No. 919. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-67643-2>
- [8] Raggi, D., Necchi, A., Giannatempo, P., Marandino, L., Colecchia, M., Gallina, A., *et al.* (2025) HER2 and Urothelial Carcinoma: Current Understanding and Future Directions. *Nature Reviews Urology*, **23**, 110-132. <https://doi.org/10.1038/s41585-025-01075-x>
- [9] Chinese Society of Pathology, Genitourinary Pathology Group and Expert Panel on HER2 Testing in Urothelial Carcinoma (2026) Clinical Pathological Expert Consensus on HER2 Immunohistochemical Testing in Urothelial Carcinoma (2026 Version). *Chinese Journal of Pathology*, **55**, 7-15.
- [10] Houlahan, K.E., McGranahan, N., Swanton, C., Watkins, T.B.K., Jamal-Hanjani, M., Turajlic, S., *et al.* (2025) Complex Rearrangements Fuel ER-Positive and HER2-Positive Breast Tumours. *Nature*, **638**, 510-518. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08377-x>
- [11] Robbins, C.J., Bates, K.M., Rimm, D.L., Allison, K.H., Bartlett, J.M.S., Wolff, A.C., *et al.* (2025) HER2 Testing: Evolution and Update for a Companion Diagnostic Assay. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **22**, 408-423. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01016-y>
- [12] Dernbach, G., Lotan, T.L., Epstein, J.I., Robinson, B.D., Al-Ahmadie, H., Wang, L., *et al.* (2025) Spatial Expression of HER2, NECTIN4, and TROP-2 in Muscle-Invasive Bladder Cancer and Metastases: Implications for Pathological and Clinical Management. *Modern Pathology*, **38**, Article 100753. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2025.100753>