

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2025.25.0282

·特约来稿·



贺慧颖 博士，主任医师，北大医学部病理学系副主任，北京大学第三医院病理科副主任。美国希望城医学中心、克里夫兰医学中心病理系访问学者。2020年获优秀援疆干部称号并记功一次。中华医学学会病理学分会泌尿男性生殖学组副组长、中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会委员、中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会常委、中国抗癌协会病理学分会原发不明学组委员、北京市医学会病理学分会泌尿男性生殖学组副组长、中华医学学会病理学分会青年学组委员、中国医学装备协会基因检测分会委员、中国抗癌协会期刊出版专业委员会委员、中国医疗保健国际交流促进会病理学分会委员、北京肿瘤病理精准诊断研究会常务委员。WHO第五版泌尿男生殖系统肿瘤分类章节撰稿人、《中华病理学杂志》《中国肿瘤临床》《临床与实验病理学杂志》编委、BMJ quality and safety中文版青年编委。在Adv Sci、Cell Death Dis、Eur Urol、Virchows Arch等SCI期刊作为责任作者/共同责任作者或第一作者发表论文25篇。

尿路上皮癌治疗相关生物标志物的免疫组织化学检测进展

龚苗子^{1,2}，贺慧颖¹**Immunohistochemical Detection of Treatment-Related Biomarkers in Urothelial Carcinoma**GONG Miaozi^{1,2}, HE Huiying¹

1. Department of Pathology, Peking University Third Hospital/School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2. Department of Pathology, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, China

Corresponding Author: HE Huiying, E-mail: huiyinghe@bjmu.edu.cn

Abstract: Immune checkpoint inhibitors and antibody-drug conjugates are increasingly incorporated into the clinical management of advanced urothelial carcinoma. The immunohistochemical detection of relevant biomarkers facilitates the selection of individualized precision therapies and supports the prediction of therapeutic efficacy. This review summarizes biomarkers associated with the treatment of urothelial carcinoma and the methodologies and clinical applications of immunohistochemical testing, focusing on the correlation between biomarker expression and the divergent differentiation or histological subtypes of urothelial carcinoma.

Key words: Urothelial carcinoma; Divergent differentiation/histological subtype; Biomarker; Immunohistochemistry

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 近年来免疫检查点抑制剂与抗体偶联药物在晚期尿路上皮癌的治疗中取得了突破性进展。通过免疫组织化学检测以评估相关生物标志物的表达，有助于为个体化精准治疗方案的选择和疗效预测提供依据。本文对尿路上皮癌治疗相关生物标志物的免疫组织化学检测进展及其应用进行了总结和梳理，并着重关注各生物标志物与尿路上皮癌多向分化/组织学亚型的相关性。

关键词: 尿路上皮癌；多向分化/组织学亚型；生物标志物；免疫组织化学
中图分类号: R737

收稿日期：2025-04-10；修回日期：2025-07-28
作者单位：1. 100191 北京，北京大学第三医院病理科/北京大学医学部基础医学院病理学系；2. 518053 深圳，香港大学深圳医院病理科

通信作者：贺慧颖，女，博士，副教授，主任医师，主要从事泌尿男性生殖系统病理诊断和基础研究、头颈病理诊断，E-mail: huiyinghe@bjmu.edu.cn，ORCID: 0000-0001-6237-2190

作者简介：龚苗子，女，博士，副主任医师，主要从事泌尿系统和头颈病理相关研究，ORCID: 0009-0001-6588-165X

0 引言

尿路上皮癌（Urothelial carcinoma, UC）是全球范围内十大常见癌症之一。根据中国国家癌症中心数据，2022年中国膀胱癌新发病例数9.29万，总

体发病率为3.48/10万人，男性发病率大约是女性的3~4倍，总体死亡率为1.33/10万人^[1]。在欧美国家，约90%以上UC病例发生在膀胱，上尿路UC的比例约为5%~10%^[2-3]；相比之下，中国人群的上尿路UC发生率明显高于欧美人群，比例约为20%~30%^[4]。局部晚期或转移性尿路上皮癌（Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, la/mUC）的预后差，5年生存率不足10%。传统以铂类为基础的化疗方案是la/mUC的标准一线治疗。近年来，新的治疗药物如免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors, ICI）、抗体偶联药物（Antibody drug conjugates, ADC）和成纤维细胞生长因子受体（Fibroblast growth factor receptor, FGFR）抑制剂等，在UC治疗领域取得了显著的进展，为晚期UC患者带来了新的治疗选择和希望^[5]。相关生物标志物的检测有助于实现个体化精准治疗方案的选择和疗效预测。本文总结梳理了PD-L1、HER2、NECTIN-4、TROP2等UC治疗相关生物标志物的免疫组织化学（Immunohistochemistry, IHC）检测及其应用。

1 PD-L1

程序性死亡配体1（Programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1）又称分化抗原簇274（CD274），是一种I型跨膜蛋白，作为配体蛋白与程序性死亡受体1（Programmed death receptor-1, PD-1）结合，抑制T细胞活化和细胞因子的产生，促进肿瘤细胞免疫逃逸。针对PD-1/PD-L1的ICI通过阻断PD-L1和PD-1的结合，恢复T细胞的免疫活性，增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击能力，进而达到治疗肿瘤的目的。

国内外获批UC适应证的PD-1/PD-L1单抗药物包括替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和阿维鲁单抗等。特定的ICI伴随特定的PD-L1抗体（如替雷利珠单抗-SP263、帕博利珠单抗-22C3、纳武利尤单抗-28-8、阿替利珠单抗-SP142）和检测平台，并且使用不同的评分指标和阈值体系。除SP142外，22C3、28-8、SP263抗体检测结果一致性较好，存在互用性潜力。但目前尚缺乏足够的循证医学证据来证明这些检测与药物疗效之间的直接关联。

各抗体在UC的评分指标及阈值如下：SP263采用肿瘤细胞（Tumor cells, TC）和免疫细胞（Immune cells, IC）阳性比例评分，满足TC≥25%、或ICP（Immune cells present）>1%且IC+≥25%、或

ICP=1%且IC+=100%为高表达。22C3采用TC和IC联合阳性评分（Combined positive score, CPS），CPS≥10为阳性。28-8采用TC评分，TC≥1%为阳性。常见生物标志物检测相关信息见表1。不同于SP263和28-8仅评估浸润性UC细胞，22C3评估的TC还包括高级别乳头状UC和尿路上皮原位癌；另外22C3与SP263评估的IC范畴也有所不同，22C3评估的IC仅包括淋巴细胞和巨噬细胞，SP263还包括树突状细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞^[6]。

在UC伴多向分化或组织学亚型中，伴鳞状分化、淋巴上皮瘤样亚型及肉瘤样亚型病例常显示出较高的PD-L1阳性表达率^[7-9]。Miller等回顾了519例接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的进展期UC，经典UC和UC亚型患者的总缓解率差异无统计学意义，但伴神经内分泌分化的患者从免疫治疗中获益少^[10]，其中位总生存期及中位无进展生存期分别仅为4.6个月和3.7个月。一项联合PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂治疗高危UC的临床研究虽然病例数较少（n=11），结果显示一半以上UC亚型达到病理完全缓解，部分病例（包括浆样、微乳头和小细胞亚型）却对治疗无反应^[11]。不同分化或组织学亚型在一定程度上预示着PD-L1表达水平或免疫治疗疗效的差异，病理医生在PD-L1免疫组织化学判读过程中应关注UC多向分化或组织学亚型的识别，当组织学形态和PD-L1表达均表现出异质性时，宜在报告中给予详细说明。

除ICI之外，多种ADC亦相继应用于UC的治疗实践。ADC主要由三个核心组成部分构成：靶向性抗体、连接子和细胞毒性药物。除了直接杀伤靶向的TC之外，ADC还可通过“旁观者效应”杀伤邻近抗原低表达的TC，从而提升疗效^[12]。目前，靶向性抗体针对的TC表面抗原主要包括HER2、NECTIN-4及TROP2等靶点。

2 HER2

人表皮生长因子受体2（Human epidermal growth factor receptor 2, HER2），亦称ERBB2或分化抗原簇340（CD340），是表皮生长因子受体（Epidermal growth factor receptor, EGFR）家族的II型跨膜酪氨酸激酶受体之一。作为关键的治疗靶点，多年来针对HER2的靶向药物，包括单克隆抗体（如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等）及小分子酪氨酸激酶抑制剂（如拉帕替尼等），在乳腺癌、胃癌等恶性肿瘤治疗中取得了显著成效。而针对HER2的ADC凭借其独特的机制，结合了抗体药物的精准靶向

表1 尿路上皮癌治疗相关生物标志物：检测试剂/免疫组织化学克隆号、检测平台、评价指标、计算方法/评分标准、目标细胞、阈值、对应药物和UC适应证

Table 1 Treatment-related biomarkers in urothelial carcinoma: detection reagents/IHC clones, platforms, evaluation metrics, scoring algorithm/criteria, tissue elements scoring measure/cut-offs, corresponding drugs, and UC indications

Biomarker	IHC Clone	Platform	Evaluation metrics	Scoring algorithm/criteria	Tissue elements	Scoring measure /Cut-offs	Drug	UC indications
PD-L1	SP263	Ventana BenchMark ULTRA	TC	TC: the percentage of tumor cells exhibiting membrane staining;	TC: viable invasive UC cells	TC ≥ 25%;	Tislelizumab	La/mUC with PD-L1 high expression (failed platinum-containing chemotherapy; presented disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy) ^a
			ICP IC+	ICP: the percentage of tumor area occupied by tumor-associated immune cells; IC+: the percent area of ICP exhibiting PD-L1-positive immune cell staining	IC: tumor-associated immune cells (lymphocytes, macrophages, histiocytes, reticular dendritic cells, plasma cells, eosinophils, and neutrophils) Viable UC tumor cells: ● High-grade papillary carcinoma ● Carcinoma in situ (CIS) Any lamina propria, muscularis, or serosal invasion ● Metastatic carcinoma Exclusion: low-grade papillary carcinoma Immune cells lymphocytes and macrophages Exclusion: plasma cells, eosinophils and neutrophils	or ICP > 1% and IC+ ≥ 25%; or ICP = 1% and IC+ = 100%		
22C3	Dako Autostainer Link 48	CPS	Number of PD-L1-positive cells (tumor cells, lymphocytes, and macrophages) / Total number of viable tumor cells × 100 cells		CPS ≥ 10		Pembrolizumab	La/mUC (in combination with EV) ^{a,b} La/mUC (ineligible for any platinum-containing chemotherapy or disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant platinum-containing chemotherapy) ^b Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): BCG-unresponsive, high-risk, with CIS, with or without papillary tumors, ineligible for or have elected not to undergo cystectomy) ^b

续表 1 尿路上皮癌治疗相关生物标志物：检测试剂/免疫组织化学克隆号、检测平台、评价指标、计算方法/评分标准、目标细胞、阈值、对应药物和UC适应证
Table 1 (Continued) Treatment-related biomarkers in urothelial carcinoma: detection reagents/IHC clones, platforms, evaluation metrics, scoring algorithm/criteria, tissue elements
scoring measure/cut-offs, corresponding drugs, and UC indications

Biomarker	IHC Clone	Platform	Evaluation metrics	Scoring algorithm/criteria	Tissue elements	Scoring measure /Cut-offs	Drug	UC indications
PD-L1	28-8	Dako Autostainer Link 48	TC	Number of PD-L1 – positive tumor cells Total number of viable tumor cells	Viable invasive UC cells, excluding urothelial dysplasia and carcinoma <i>in situ</i>	TC ≥ 1%	Nivolumab	Adjuvant treatment of UC at high risk of recurrence after the radical resection of UC ^{a,b} First-line treatment of unresectable or metastatic UC in combination with cisplatin and gemcitabine ^{a,b} La/mUC (disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy) ^b
HER2	4B5	Ventana BenchMark ULTRA Hercep Test Dako Autostainer	Proportion, intensity, and completeness of tumor cell membrane staining	0: no staining or incomplete and faint/barely perceptible staining in <10% of tumor cells; 1+: incomplete and faint/barely perceptible staining in ≥10% of tumor cells; 2+: weak-to-moderate complete membrane staining within ≥10% of tumor cells or complete and intense staining in <10% of tumor cells; 3+: complete and intense staining in ≥10% of tumor cells	Viable invasive UC cells	Overexpression: IHC 2+ or 3+, regardless of FISH status ^[18]	Disitamab vedotin	La/mUC with HER2 overexpression (previously received platinum-based chemotherapy) ^a

Notes: IHC: immunohistochemistry; a: National Medical Products Administration, b: Food and Drug Administration.

性、小分子毒素的高效杀伤能力以及“旁观者效应”，显著拓宽了HER2靶向治疗的适应证^[13-14]。

这类药物包括维迪西妥单抗（DV/RC48）、德曲妥珠单抗（T-DXd）及恩美曲妥珠单抗（T-DM1）等。RC48是国内首个获批用于HER2过表达（IHC 2+或IHC 3+）晚期UC二线治疗的ADC，而T-DXd是首个获批治疗HER2低表达（IHC 1+或IHC 2+且原位杂交阴性）乳腺癌患者的ADC，T-DXd的临床应用促进了HER2检测从传统分类向连续谱系评估的转变。

两项Ⅱ期临床试验RC48-C005（*n*=43）及RC48-C009（*n*=64）评估了RC48单药疗法在HER2阳性（IHC 3+或IHC 2+）la/mUC患者中的应用，总体客观缓解率为50.5%，中位总生存期达到14.2个月^[15]。另外，在HER2阴性（IHC 1+或IHC 0）la/mUC患者中，RC48治疗的客观缓解率为26.3%，提示即使HER2表达水平低，患者也可能从ADC治疗中获益^[16]。在DESTINY-PanTumor02试验中，T-DXd治疗HER2过表达（IHC 3+或IHC 2+）膀胱癌的总客观缓解率为39.0%，IHC 3+患者的客观缓解率高于IHC 2+患者（56.3% vs. 35.0%）^[17]，一定程度上反映了靶点密度依赖性。ADC在HER2低表达UC患者中的潜在治疗价值，还需要更多的临床试验来进一步探索及验证。

针对UC的HER2检测，目前国内外尚无统一公认的评价标准。中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会及中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会于2021年10月联合发布了《中国尿路上皮癌人表皮生长因子受体2检测临床病理专家共识》^[18]，该共识从标本前期处理、标本类型选择、检测方法、判读标准以及质量控制等方面提供了权威性的指导建议见表1。国内三项研究分别纳入1 054例、836例和429例UC患者，HER2过表达率分别为：58.4%（IHC 3+及IHC 2+，616/1 054）、30.98%（IHC 3+，259/836）、45.7%（IHC 3+，24/429；IHC 2+，172/429）^[19-21]，其中IHC 3+病例比例差异较大。有关HER2表达与肿瘤部位、分化程度或级别的相关性分析结果较为一致，膀胱UC HER2表达率高于上尿路UC，高级别UC HER2表达率普遍高于低级别UC；在肿瘤分期等因素分析中，王珊珊等认为HER2表达与浸润性和分期密切相关^[19]，但黄世旺等和张孟尼等研究结果均显示，HER2表达与肿瘤T分期、淋巴血管侵犯或淋巴结转移无明显相关性^[20-21]。UC病理亚型分析表明，HER2高表达多见于微乳头亚型，而在鳞状分化、神经内分泌分化或

巢状亚型中表达较低，肉瘤样亚型几乎不表达HER2；浆细胞样亚型的HER2阳性表达率尚不明确，结果差异较大（25%~100%），可能与大部分研究此亚型样本量少有关^[20-25]。临床工作中结合组织学分化、亚型判断与免疫组织化学检测方法，有助于筛选出潜在的HER2-ADC获益人群。另外，目前检测共识指明HER2表达应评价UC浸润性癌成分，在实际工作中常常面临活检或电切标本中浸润成分少、不易辨识等问题，可能导致将非浸润成分计入评分，应予以注意。

3 NECTIN-4

连接蛋白-4（Nectin cell adhesion molecule 4, NECTIN-4），也被称作脊髓灰质炎病毒受体相关蛋白4（Poliovirus receptor-related-4, PVRL4），是一种I型跨膜蛋白，属于免疫球蛋白超家族成员。通过同源或异源结合（例如与连接蛋白-1或整合素的相互作用），NECTIN-4介导细胞间黏附，参与上皮和内皮组织的极性形成，并激活下游的PI3K/AKT及Wnt/β-catenin等信号通路，进而调控细胞的增殖、迁移和存活。在UC、乳腺癌、非小细胞肺癌以及头颈癌等多种实体瘤中，NECTIN-4可高表达^[26]。尽管一些研究指出，NECTIN-4的高表达与浸润性UC的组织学分级、淋巴结转移、分期以及预后不良之间存在一定的相关性，但其作为预后指标的价值仍需进一步的研究来深入探讨^[27-28]。

维恩妥尤单抗（EV）是一种新型ADC药物，由抗NECTIN-4单克隆抗体和微管蛋白抑制剂（Monomethyl auristatin E, MMAE）偶联而成。EV-201临床试验结果显示，EV治疗在la/mUC患者中客观缓解率超过40%，并且中位总生存期达到12个月以上^[29]；EV-301研究进一步揭示，与标准化疗组相比，EV治疗la/mUC患者的中位总生存期显著延长（12.9 vs. 9.0个月）^[30]；随后的EV-302试验显示，当EV与帕博利珠单抗联合使用时，总缓解率进一步提升至67.7%，中位总生存期显著延长至31.5个月^[31]。目前，维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗的联合用药已于2025年1月在国内获批上市，用于一线治疗既往未经治疗的la/mUC成年患者。

在前期EV101/EV103临床试验中，超过95%的UC显示NECTIN-4高表达（H评分>150），因此，在后期临床试验中不再常规进行NECTIN-4表达的检测。然而多项国内外研究显示，NECTIN-4在UC的阳性表达率不足90%^[27-28,32-33]。检测的差异可能是由于不同的样本纳入范围（包括非浸润性乳头状UC、

原位癌、非肌层浸润UC及肌层浸润UC等)、不同的抗体克隆选择和阳性阈值的差异等。此外, EV101/EV103试验中对NECTIN-4的检测并未明确区分细胞膜和细胞质的定位, 而基于ADC的作用机制, 与HER2和PD-L1等靶点类似, 仅评估膜定位的蛋白表达量可能更为恰当。检测和评估标准的缺乏是目前各项研究结果不一致的关键原因之一。

Klumper等在一项回顾性研究中发现, 在接受EV治疗的UC患者中, 肿瘤细胞表面NECTIN-4蛋白表达较低(H评分<100)者无进展生存期显著短于表达较高(H评分 $\geq$ 100)者, 提示NECTIN-4表达水平是EV疗效的关键预测因子。此外, 该研究还发现, 与原发肿瘤相比, 匹配的远处转移灶中NECTIN-4的膜表达显著降低, 其中39.4%的转移灶完全缺失NECTIN-4表达, 充分揭示了肿瘤异质性的存在^[34]。在UC中, NECTIN-4高表达常见于管腔型、鳞状分化和巢状亚型, 而肉瘤样亚型和神经内分泌亚型的表达则相对较低^[33]。因此, 确实存在部分患者因靶点蛋白缺失而导致治疗效果不佳的可能。尽管在EV治疗前不需要对NECTIN-4表达水平进行评估, 目前也缺乏公认的指南或共识推荐的NECTIN-4检测方法, 但通过IHC和经典的H评分方法来评估膜NECTIN-4的表达水平, 仍然是一种简便且有效的EV治疗效果预测手段。

4 TROP2

滋养层细胞表面抗原2 (Trophoblast cell surface antigen 2, TROP2), 又被称作肿瘤相关钙信号转导蛋白2 (Tumor-associated calcium signal transducer 2, TACSTD2), 属于I型跨膜糖蛋白家族。TROP2通过调节细胞内钙离子信号转导, 进而影响MAPK/ERK和PI3K/AKT等信号通路, 参与细胞周期调控、上皮-间质转化以及干细胞特性的维持等关键过程^[35]。在多种实体瘤中, 包括乳腺癌、非小细胞肺癌、UC及胰腺癌等, TROP2的表达率和表达水平均较高, 因此被认为是具有泛瘤种治疗潜力的靶点^[36]。此外, 一项Meta分析表明, TROP2的过表达与女性生殖系统及胃肠等实体瘤患者的不良预后具有相关性^[37]。而对于UC, Müller等研究显示, 在pTa期肿瘤中组织学级别越高, TROP2的表达越低; 而在肌层浸润性肿瘤(pT2~4期)中, TROP2的表达水平与临床病理参数之间没有明显关联^[38]。但Dum等研究则表明, TROP2低表达与UC病理分期晚有显著相关性^[36]。因此, TROP2的预后价值目前尚不明确。

针对TROP2靶点的ADC包括戈沙妥珠单抗(SG)、芦康沙妥珠单抗(SKB264)和德达博妥单抗(Dato-DXd)等, 这些药物由抗TROP2单克隆抗体与拓扑异构酶抑制剂通过连接器偶联而成。SG曾于2021年获得美国食品药品监督管理局(FDA)的加速批准, 用于治疗既往接受过含铂化疗和PD-1/PD-L1抑制剂的la/mUC患者, 但由于Ⅲ期TROPi-CS-04研究(SG单药对比化疗组)未能达到总生存期的主要终点, FDA已于2024年10月撤销了其UC适应证。

芦康沙妥珠单抗(SKB264)已获得国家药品监督管理局(NMPA)的批准, 用于治疗二线及以上晚期三阴性乳腺癌患者。在UC方面, I/Ⅱ期临床试验结果显示SKB264单药治疗晚期UC, 在二线和三线及以上治疗中的客观缓解率分别达到了45.5%和26.3%, 这一数据凸显了SKB264在UC治疗领域的潜力, 但其确切疗效仍需通过进一步临床试验予以验证^[39]。另外, 德达博妥单抗(Dato-DXd)Ⅰ期临床试验中单药治疗la/mUC患者, 研究结果显示总客观缓解率为25%, 其中60%的患者之前已经接受过 $\geq$ 3种治疗方案, 90%的患者接受过含铂化疗, 83%的患者接受过EV治疗, 这表明德达博妥单抗在面对多线治疗失败的晚期UC患者时, 具有潜在的治疗价值^[40]。

在转移性三阴性乳腺癌患者Ⅲ期ASCENT研究中, TROP2低表达组SG治疗的客观缓解率高于对照组, 而且TROP2高表达组增高趋势更为显著, 说明TROP2高表达与ADC疗效呈正相关。在la/mUC患者参与的TROPi-U-01试验中, 不同TROP2表达水平的患者在客观缓解率、无进展生存期和总生存期方面均未显示出显著差异^[41], 说明TROP2低表达晚期UC患者同样能从TROP2-ADC治疗中获益, 除旁观者效应之外, 还可能与抗体的高靶向亲和力、高药物-抗体比以及肿瘤细胞对拓扑异构酶抑制剂敏感性等因素有关。

真实世界回顾性研究显示TROP2在UC中的阳性表达率因研究人群、检测方法、抗体克隆及评分标准而异, 总体范围约为60%~90%。TROP2在管腔型UC中表达率较高, 而基底型或鳞状分化UC中表达率相对较低, 肉瘤样亚型和神经内分泌亚型则明显低表达或几乎不表达^[36,42-43]。

最新一项研究联合免疫组织化学和组织芯片方法研究了251例肌层浸润性膀胱癌原发灶和转移灶中HER2、TROP-2和NECTIN4三种标志物的表达特征, 并分析其与分子亚型的关联性, 研究显示在配

对的淋巴结转移灶中,三种标志物表达均有增高趋势,而远处转移灶的NECTIN4表达则降低。此外,淋巴结转移灶的HER2表达与原发灶之间存在显著异质性。分子分型方面,HER2表达与管腔型和基因组不稳定型相关,而TROP-2除间质型外广泛表达于各种亚型,NECTIN4在基底型、间质型和神经内分泌样型中低表达。这些发现进一步强调了临床治疗前的标志物评估应充分考虑肿瘤的异质性,包括不同亚型以及疾病不同阶段等方面^[44]。

5 其他生物标志物

除上述四种生物标志物之外,FGFR也是重要的UC治疗相关生物标志物之一。FGFR属于受体酪氨酸激酶家族,包括FGFR1-4,其基因突变、融合及扩增等变异(FGFR3最常见)可持续激活下游信号通路,是UC重要的致癌驱动因素,见于70%~80%的非肌层浸润性膀胱癌,以及10%~20%的肌层浸润性膀胱癌和晚期病例^[45]。厄达替尼(Erdafitinib, Balversa)是一种FGFR抑制剂药物,Ⅲ期临床试验THOR研究显示,厄达替尼组的客观缓解率高于化疗组(45.6% vs. 11.5%),中位总生存期延长(12.1 vs. 7.8个月);另一队列中,尽管总生存期和无进展生存期末显示差异,厄达替尼组的客观缓解率还是高于帕博利珠单抗组(40% vs. 21.6%)^[5]。基于这些数据,厄达替尼已于2025年1月获NMPA批准,用于治疗携带易感型FGFR3基因变异,且既往接受至少一线含抗PD-1或抗PD-L1期间或之后出现疾病进展的手术不可切除的la/mUC成人患者。NC-CN指南推荐采用分子检测FGFR基因改变以指导靶向治疗,目前暂无认可的免疫组织化学替代抗体。

最后,上尿路UC(Upper tract urothelial cancer, UTUC)作为特定部位的UC,由于发病率较低,其治疗策略主要来源于膀胱UC的临床证据。然而,深入研究发现两者存在本质的分子差异,例如FGFR3、HRAS和CDKN2B突变在UTUC中更为常见,而TP53、RB1和ARID1A突变率在膀胱UC中更高。遗传性UTUC与Lynch综合征密切相关,高度微卫星不稳定性/错配修复蛋白缺陷(Microsatellite instability-high/deficient mismatch repair, MSI-H/dMMR)比例显著高于膀胱UC^[46]。理解这些分子特征有助于精准诊断,及时进行FGFR3基因检测指导靶向治疗和MMR蛋白/MSI检测指导免疫治疗及筛查Lynch综合征。

6 结语

随着ICI和ADC药物、新型靶点药物(如B7H3

靶点ADC等)以及联合治疗策略(例如双靶点ADC、ADC联合ICI、ADC与PARP抑制剂等)的临床研究不断深入,晚期UC患者的治疗面临众多选择,如何精准筛选不同治疗方案的潜在获益人群和精细分层预测疗效,成为临床医生和病理医生面临的问题和挑战。

从组织形态学角度出发,结合组织学特点和免疫组织化学靶点检测,可为临床提供个体化治疗建议。例如,鳞状分化UC的HER2表达极低,但PD-L1表达较高,提示这些患者可能更适合接受免疫治疗或EV联合免疫治疗。另外,神经内分泌亚型UC中的PD-L1、HER2、NECTIN-4和TROP2均低表达,这提示此类患者难以从相应靶向治疗或免疫治疗获益,亟待新的靶向药物研发。

此外,多种生物标志物的检测缺乏评估标准或指南/共识,部分指南有待适时更新。例如,UC的HER2免疫组织化学检测长期以来借鉴乳腺癌HER2检测指南,有必要适时结合大宗病例的前瞻性和回顾性研究结果,进行全面深入的分析、更新及细化评价内容,包括HER2评分对非浸润性UC的预后意义、活检标本微小浸润的评价标准等。在新型生物标志物不断出现以及各类研究缺乏统一评分体系的情况下,采用经典的H评分方法($H评分 = \sum(染色强度 \times 对应阳性细胞百分比)$),染色强度分级:0分:无染色、1+:弱染色、2+:中等染色、3+:强染色)可能有利于未来的数据总结和分析。

最后,生物标志物的IHC检测必须严格进行质量控制(室内质控及室间质控),尤其包括检测必须设置阴性对照和阳性对照,并在报告中予以体现,才能达到精准指导治疗的目的。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. [Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024, 46(3): 221-231.]
- [2] Masson-Lecomte A, Birtle A, Pradere B, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Summary of the 2025 Update[J]. Eur Urol, 2025, 87(6): 697-716.
- [3] Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC)[J]. World J Urol, 2017, 35(3): 379-387.
- [4] Singla N, Fang D, Su X, et al. A Multi-Institutional Comparison

- of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States[J]. *J Urol*, 2017, 197(5): 1208-1213.
- [5] Nadal R, Valderrama BP, Bellmunt J. Progress in systemic therapy for advanced-stage urothelial carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(1): 8-27.
- [6] 龚苗子, 贺慧颖. 泌尿系统肿瘤PD-L1的检测与判读[J]. 中华病理学杂志, 2025, 54(1): 11-15. [Gong MZ, He HY. Detection and interpretation of PD-L1 in urologic neoplasms[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2025, 54(1): 11-15.]
- [7] Reis H, Serrette R, Posada J, *et al.* PD-L1 Expression in Urothelial Carcinoma With Predominant or Pure Variant Histology: Concordance Among 3 Commonly Used and Commercially Available Antibodies[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(7): 920-927.
- [8] 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.
- [9] Koll FJ, Weers L, Weigert A, *et al.* Histopathologic, Molecular, and Clinical Profiling of Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Bladder[J]. *Mod Pathol*, 2024, 37(11): 100588.
- [10] Miller NJ, Khaki AR, Diamantopoulos LN, *et al.* Histological Subtypes and Response to PD-1/PD-L1 Blockade in Advanced Urothelial Cancer: A Retrospective Study[J]. *J Urol*, 2020, 204(1): 63-70.
- [11] Gao J, Navai N, Alhalabi O, *et al.* Neoadjuvant PD-L1 plus CTLA-4 blockade in patients with cisplatin-ineligible operable high-risk urothelial carcinoma[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12): 1845-1851.
- [12] Ruder S, Martinez J, Palmer J, *et al.* Antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma: current status and future[J]. *Curr Opin Urol*, 2025, 35(3): 292-300.
- [13] Quaquareni E, Grillo F, Gervaso L, *et al.* Prognostic and Predictive Roles of HER2 Status in Non-Breast and Non-Gastroesophageal Carcinomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(18): 3145.
- [14] Michelon I, Dacoregio MI, Vilbert M, *et al.* Antibody-drug conjugates in patients with advanced/metastatic HER2-low-expressing breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241297079.
- [15] Sheng X, Wang L, He Z, *et al.* Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Combined Analysis of Two Phase II Clinical Trials[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(12): 1391-1402.
- [16] Xu H, Sheng X, Zhou L, *et al.* A phase II study of RC48-ADC in HER2-negative patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 16): 4519.
- [17] Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, *et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 47-58.
- [18] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会. 中国尿路上皮癌人表皮生长因子受体2检测临床病理专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(10): 1001-1006. [Tumor Pathology Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Expert Committee on Urothelial Carcinoma of Chinese Society of Clinical Oncology. Clinical pathological expert consensus on HER-2 testing in urothelial carcinoma in China[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2021, 43(10): 1001-1006.]
- [19] 王珊珊, 叶定伟, 杨立, 等. 中国尿路上皮癌患者HER2表达及其与临床病理学特征的关联分析[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(11): 1011-1019. [Wang SS, Ye DW, Yang L, *et al.* Correlation of HER2 expression and clinicopathological characteristics in patients with urothelial carcinoma in China[J]. *Zhongguo Ai Zheng Za Zhi*, 2024, 34(11): 1011-1019.]
- [20] 黄世旺, 贾凯鹏, 张天晓, 等. 836例尿路上皮癌人表皮生长因子受体2表达情况及临床病理学分析[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2024, 16(2): 1-6. [Huang SW, Jia KP, Zhang TX, *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 expression and clinical pathological analysis in 836 cases of urothelial carcinoma[J]. *Mi Niao Wai Ke Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2024, 16(2): 1-6.]
- [21] 张孟尼, 龚静, 陈雪芹, 等. 尿路上皮癌429例HER2表达情况及临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(3): 243-249. [Zhang MN, Gong J, Chen XQ, *et al.* Expression of HER2 in 429 cases of urothelial carcinoma and clinicopathological analysis[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2023, 52(3): 243-249.]
- [22] 尹玉, 仲坤, 李雪, 等. 膀胱尿路上皮癌HER2表达及临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2024, 40(4): 380-385. [Yin Y, Zhong K, Li X, *et al.* Analysis HER2 expression and clinicopathologic analysis in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi*, 2024, 40(4): 380-385.]
- [23] Sanguedolce F, Zanelli M, Palicelli A, *et al.* HER2 Expression in Bladder Cancer: A Focused View on Its Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3720.
- [24] Zheng L, Chen H, Zhao J, *et al.* Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder-A clinicopathological and molecular analysis of 52 cases[J]. *Hum Pathol*, 2024, 148: 1-6.
- [25] Kim B, Kim G, Song B, *et al.* HER2 Protein Overexpression and Gene Amplification in Plasmacytoid Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 8463731.
- [26] Li K, Zhou Y, Zang M, *et al.* Therapeutic prospects of nectin-4 in cancer: applications and value[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1354543.
- [27] 宋慧茹, 罗丹, 温俊秀, 等. Nectin-4在浸润性膀胱尿路上皮癌中的表达及其临床意义[J]. 现代泌尿外科杂志, 2024, 29(10): 903-908. [Song HR, Luo D, Wen JX, *et al.* Expression of Nectin-4 in invasive bladder urothelial carcinoma and its clinical significance[J]. *Xian Dai Mi Niao Wai Ke Za Zhi*, 2024, 29(10): 903-908.]
- [28] 肖永强, 李超, 王亚轩, 等. 膀胱癌组织中葡萄糖转运蛋白-4、连接蛋白-4的表达及其与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2024, 30(3): 319-323. [Xiao YQ, Li C, Wang YX, *et al.* Expression of GLUT4 and nectin-4 in bladder cancer and their relationship with clinicopathological character-

- istics and prognosis[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Wai Ke Za Zhi*, 2024, 30(3): 319-323.]
- [29] Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, *et al.* Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 872-882.
- [30] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, *et al.* Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1125-1135.
- [31] Powles T, Valderrama BP, Gupta S, *et al.* Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(10): 875-888.
- [32] Klumper N, Eckstein M. Biomarkers of Response to Anti-NECTIN4 Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin in Urothelial Cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2024, 10(2): 224-226.
- [33] Crupi E, Costa de Padua T, Marandino L, *et al.* Nectin-4 Positivity in Genitourinary Malignancies: A Systematic Review[J]. *JCO Precis Oncol*, 2024, 8: e2400470.
- [34] Klumper N, Ralser DJ, Ellinger J, *et al.* Membranous NECTIN-4 Expression Frequently Decreases during Metastatic Spread of Urothelial Carcinoma and Is Associated with Enfortumab Vedotin Resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(8): 1496-1505.
- [35] Jiang Y, Zhou H, Liu J, *et al.* Progress and Innovative Combination Therapies in Trop-2-Targeted ADCs[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(5): 652.
- [36] Dum D, Taherpour N, Menz A, *et al.* Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression in Human Tumors: A Tissue Microarray Study on 18, 563 Tumors[J]. *Pathobiology*, 2022, 89(4): 245-258.
- [37] Zeng P, Chen MB, Zhou LN, *et al.* Impact of TROP2 expression on prognosis in solid tumors: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33658.
- [38] Müller JH, Plage H, Elezkurtaj S, *et al.* Loss of TROP2 and epithelial cell adhesion molecule expression is linked to grade progression in pTa but unrelated to disease outcome in pT2-4 urothelial bladder carcinomas[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1342367.
- [39] Ye D, Jiang S, Yuan F, *et al.* Efficacy and safety of sacituzumab tirumotecan monotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma who progressed on or after prior anti-cancer therapies: Report from the phase 1/2 MK-2870-001 study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(suppl 5): 796.
- [40] Meric-Bernstam F, Alhalabi O, Lisberg A, *et al.* Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in locally advanced/metastatic urothelial cancer: Updated results from the phase 1 TROPIONPanTumor01 study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(suppl 5): 663.
- [41] Lorient Y, Balar AV, Petrylak DP, *et al.* Sacituzumab Govitecan Demonstrates Efficacy across Tumor Trop-2 Expression Levels in Patients with Advanced Urothelial Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(15): 3179-3188.
- [42] Abbas M, Heitplatz B, Bernemann C, *et al.* Immunohistochemical expression of TROP-2 (TACSTD2) on the urothelial carcinoma of the urinary bladder and other types of cancer[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(6): 527.
- [43] Brunelli M, Gobbo S, Malpeli G, *et al.* TROP-2, NECTIN-4 and predictive biomarkers in sarcomatoid and rhabdoid bladder urothelial carcinoma[J]. *Pathologica*, 2024, 116(1): 55-61.
- [44] Dernbach G, Eich ML, Dragomir MP, *et al.* Spatial expression of HER2, NECTIN4, and TROP-2 in Muscle-Invasive Bladder Cancer and metastases: Implications for pathological and clinical management[J]. *Mod Pathol*, 2025, 38(7): 100753.
- [45] Mercader C, López R, Ferrer L, *et al.* FGFR3 immunohistochemistry as a surrogate biomarker for FGFR3 alterations in urothelial carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2025, 271: 156028.
- [46] Vlachou E, Hoffman-Censits J, Singla N. The biologic landscape and therapeutic implications of upper tract urothelial cancer[J]. *Curr Opin Urol*, 2025, 35(1): 89-95.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

龚苗子: 文章撰写及修改

贺慧颖: 文章构思及审核