

尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2 免疫组织化学检测临床病理专家共识(2026 版)

《尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2 免疫组织化学检测临床病理专家共识(2026 版)》
编写组

执笔人:张和军(福建医科大学肿瘤临床医学院 福建省肿瘤医院病理科,福州 350014);白燕峰(浙江大学医学院附属第一医院病理科,杭州 310003)

通信作者:陈刚(福建医科大学肿瘤临床医学院 福建省肿瘤医院病理科,福州 350014),Email:naichengang@126.com;滕晓东(浙江大学医学院附属第一医院病理科,杭州 310003),Email:teng1102069@zju.edu.cn;应建明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院病理科 分子肿瘤学全国重点实验室,北京 100021),Email:jmying@cicams.cn

【摘要】 随着尿路上皮癌抗人表皮生长因子受体 2(HER2)靶向治疗循证证据的进展,中国病理实验室 HER2 免疫组织化学(IHC)检测实践经验的积累,HER2 蛋白表达检测在尿路上皮癌诊断与治疗中的规范化需求日益明显。本共识在 2021 年发表的《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》基础上,综合国内外最新研究进展及国家病理质控中心总结的质量控制实践数据,对 HER2 蛋白表达检测的适用人群及检测意义、HER2 IHC 染色流程、特殊类型尿路上皮癌 HER2 病例的判读、HER2 表达异质性的处理,以及室内和室间质量控制要求等进行了系统性规范,以期提高 HER2 检测的准确性和可重复性,为临床制定抗 HER2 靶向治疗策略提供有力支持。

Clinical pathological expert consensus on HER2 immunohistochemical testing in urothelial carcinoma(2026 version)

Members of Urothelial Carcinoma Expert Panel on Clinical Pathological Expert Consensus on HER2 Immunohistochemical Testing in Urothelial Carcinoma (2026 version)

Corresponding author: Chen Gang(Department of Pathology, Clinical Oncology School of Fujian Medical University, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China), Email: naichengang@126.com; Teng Xiaodong(Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China), Email: teng1102069@zju.edu.cn; Ying Jianming(State Key Laboratory of Molecular Oncology, Department of Pathology, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China), Email: jmying@cicams.cn

尿路上皮癌(urothelial carcinoma)是泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一。根据发病部位,尿路上皮癌可分为上尿路尿路上皮癌(肾盂、输尿管)和

下尿路尿路上皮癌(膀胱、尿道),其中以膀胱发生的尿路上皮癌最常见,占尿路上皮癌的 90% 以上^[1-2]。多项研究表明,人表皮生长因子受体 2(human

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20251009-00668

收稿日期 2025-10-09 本文编辑 王世贤

引用本文:《尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2 免疫组织化学检测临床病理专家共识(2026 版)》编写组. 尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2 免疫组织化学检测临床病理专家共识(2026 版)[J]. 中华病理学杂志, 2026, 55(1): 7-15. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20251009-00668.



epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达与尿路上皮癌的预后不良相关^[3-4]。尿路上皮癌 HER2 蛋白过表达[HER2 免疫组织化学(IHC)检查结果为 2+或 3+]的比例可达 58.4%^[5], HER2 表达(HER2 IHC 检查结果为 1+、2+或 3+)的比例可达 81.4%^[5]。晚期尿路上皮癌患者的预后较差^[6],以往的治疗手段较为局限,自 2022 年 1 月国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准抗 HER2 类抗体耦联药物(antibody-drug conjugates, ADC)维迪西妥单抗(RC48)用于治疗既往接受过含铂化疗且 HER2 过表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者以来,多项临床研究进一步揭示维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗在一线治疗 HER2 表达尿路上皮癌,以及治疗围手术期 HER2 表达肌层浸润性膀胱癌上均表现出良好的疗效和安全性^[7-8],极大改善了 HER2 表达尿路上皮癌患者的治疗结局。因此,准确评估尿路上皮癌患者 HER2 表达状态对于指导个体化治疗有着重要意义。

《尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2 免疫组织化学检测临床病理专家共识(2026 版)》以 2021 年发表的《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》^[9]为基础,根据新的研究进展和临床需求,补充相关领域的更新,旨在完善、提高尿路上皮癌 HER2 检测的规范性和准确性,以帮助临床准确评估尿路上皮癌患者的预后,并指导临床更好地应用抗 HER2-ADC 治疗尿路上皮癌患者。

一、共识的形成方法

本共识由中华医学会病理学分会、国家病理质控中心、中华医学会病理学分会技术学组及中华医学会病理学分会泌尿男生殖学组共同发起,并成立共识工作组,涵盖病理科、泌尿外科、肿瘤内科等多个学科的专家。本共识的制订参照《制订/修订〈临床诊疗指南〉的基本方法及程序》^[10]及《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[11]临床实践指南的要求,参考 2021 年发表的《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》进行共识制订和全文撰写。已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.org>)进行了中英文双语注册,注册编号为 PREPARE-2025CN669。同时,本共识已撰写计划书。工作组所有成员均签署了利益冲突声明,利益冲突管理委员会对其进行评估,确认所

有成员均不存在利益冲突。

工作组基于最新循证医学证据、国家病理质控中心尿路上皮癌 HER2 IHC 检测能力验证的实践经验及针对全国临床、病理工作者的在线调查问卷结果,充分讨论后确认了 7 个方面要解决的问题。经过工作组会议的充分讨论,形成相应的 7 条推荐意见和推荐依据。由于目前尚无统一或广泛使用的证据质量分级和推荐强度分级方法,考虑到本共识的使用者为不同级别医院的临床及病理工作者,为保证内容的通用性和可操作性,经共识工作组和指南方法学专家讨论后,决定根据共识的一致性确定推荐级别。

工作组采用主题词结合自由词的形式,检索中英文医学文献数据库进行证据检索、筛选与确定。检索截止时间为 2025 年 8 月 9 日。证据质量评价选用 GRADE (The Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 证据分级系统对纳入文献的方法学质量进行评价^[12]。GRADE 证据质量及推荐强度分级标准见表 1。

表 1 本共识采用的证据质量和推荐强度分级标准

项目	内容
证据质量等级	
高	非常有把握,观察值接近真实值
中	对观察值有中等把握;观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低	对观察值的把握有限;观察值可能与真实值有较大差别
极低	对观察值几乎无把握;观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度等级	
强推荐	明确显示干预措施利大于弊
弱推荐	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

二、尿路上皮癌 HER2 检测的临床意义

推荐意见 1: HER2 蛋白过表达是预测非肌层浸润性尿路上皮癌进展为肌层浸润性尿路上皮癌的独立风险因素,是预测卡介苗灌注治疗中高危非肌层浸润性尿路上皮癌疗效不佳的独立预测因子; HER2 蛋白过表达是肌层浸润性尿路上皮癌和晚期尿路上皮癌的预后不良因素; HER2 蛋白过表达状态可作为局部晚期或转移性尿路上皮癌使用抗 HER2-ADC 类药物治疗的依据(证据质量:中等;推荐强度:强推荐)。

HER2 蛋白过表达、基因扩增或突变在乳腺癌、胃癌及尿路上皮癌等多种恶性肿瘤中均存在,

并发挥着重要作用。有研究显示,HER2 蛋白过表达的非肌层浸润性尿路上皮癌患者进展为肌层浸润的风险显著高于 HER2 阴性患者^[13], HER2 蛋白过表达可以预测肿瘤的侵袭性和预后^[14]。在中高危的非肌层浸润性尿路上皮癌中,HER2 蛋白过表达对卡介苗灌注治疗患者的疗效具有一定的预测意义^[15]。此外,HER2 蛋白过表达与肌层浸润性尿路上皮癌和晚期尿路上皮癌的不良预后相关^[4],HER2 蛋白过表达的 pT2-pT4 肌层浸润性尿路上皮癌患者的无病生存期和总生存期均较差^[4]。因此,HER2 蛋白表达状态的检测对于预测尿路上皮癌患者的预后有一定价值。

抗 HER2 靶向药物曲妥珠单抗在乳腺癌、胃癌治疗中取得了显著的临床获益,显著改善了晚期 HER2 阳性乳腺癌、胃癌患者的预后,延长了中位总生存时间^[16]。然而,单纯 HER2 单抗类药物和抗 HER2 酪氨酸激酶抑制剂在转移性 HER2 过表达尿路上皮癌中并未显示出显著的临床疗效^[17-18]。RC48-C005/C009 研究合并分析显示,维迪西妥单抗在治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌全身化疗后进展的 HER2 过表达 (IHC 2+ 和 3+) 患者中显示出显著的临床疗效,其客观缓解率为 50.5%,中位无进展生存期为 5.9 个月^[19]。RC48-C014 研究显示,维迪西妥单抗联合抗 PD-1 药物一线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌,确认的客观缓解率为 73.2%,完全缓解率为 9.8%,中位无进展生存期为 9.2 个月,HER2 过表达人群的客观缓解率达 83.3%,并且 HER2 1+ 人群也有很好的疗效,客观缓解率可达 64.3%^[7]。RC48-C017 研究显示,维迪西妥单抗联合抗 PD-1 药物围手术期治疗 HER2 表达 (HER2 IHC1+/2+/3+) 的肌层浸润性尿路上皮癌疗效显著,病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率达 63.6%,12 个月无事件生存率 (event-free survival, EFS) 为 92.5%^[8]。因此,HER2 蛋白表达状态的准确评估对筛选潜在抗 HER2-ADC 类药物获益的尿路上皮癌患者有着重要的临床意义。

三、尿路上皮癌 HER2 蛋白表达检测的适用人群

推荐意见 2: 建议对中高危及非肌层浸润性尿路上皮癌患者常规进行 HER2 蛋白表达检测 (证据质量:低;推荐强度:弱推荐);所有术后经病理学诊断为肌层浸润性尿路上皮癌 (\geq pT2 期) 的患者常规行 HER2 蛋白表达检测 (证据质量:强;推荐强度:

强推荐);所有局部晚期或转移性尿路上皮癌患者常规行 HER2 蛋白表达检测 (证据质量:强;推荐强度:强推荐)。

HER2 蛋白表达检测有助于预测非肌层浸润性尿路上皮癌患者的预后,以及在一定程度上预测中高危及非肌层浸润性尿路上皮癌 [根据 2016 版美国泌尿外科协会 (AUA) 非肌层浸润性膀胱癌诊疗指南的危险分层定义^[20],下同] 患者对卡介苗灌注治疗的效果^[15]。中高危及非肌层浸润性尿路上皮癌进展为肌层浸润性尿路上皮癌的风险较高,临床上也在积极探索抗 HER2-ADC 药物对 HER2 表达的这类患者的治疗效果和安全性^[21],因此,评估其 HER2 状态同样具有重要意义。同时,HER2 蛋白表达检测可以帮助判断肌层浸润性尿路上皮癌 (\geq pT2) 患者的预后,预测其对维迪西妥单抗联合 PD-1 抑制剂作为围手术期治疗方案的疗效。HER2 蛋白表达检测还可协助筛选抗 HER2 治疗 (如抗 HER2-ADC 类药物等) 的潜在获益人群,帮助预测局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的预后。

四、规范化标本前期处理

推荐意见 3: 所有尿路上皮癌标本离体后都应及时、充分固定,固定时间以 6~48 h 为宜,最长不超过 72 h,采用 3.7% 中性 (磷酸盐缓冲) 甲醛固定液。外科、手术室与病理科密切配合保证尿路上皮癌标本的及时、规范固定。骨转移标本建议使用乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 脱钙液 (证据质量:强;推荐强度:强推荐)。

规范的标本前处理是尿路上皮癌 HER2 蛋白表达检测质量的保障。标本前处理的目的在于使组织得到充分、良好的固定,有利于标本取材、组织学观察以及后续 IHC 和分子遗传学检查^[22]。

推荐所有尿路上皮癌标本在离体后尽快固定 (1 h 内)。根治性膀胱切除标本体积大,置于固定液前需先按照膀胱癌标本处理规范进行前处理^[22],固定前需将根治标本每隔 0.5~1.0 cm 剖开,并在组织间嵌入纱布或滤纸,以便充分固定。对于膀胱镜活检标本,临床医师取材时需尽量避开变性、坏死区域,多点活检有助于减少肿瘤异质性的影响,提高检测的准确性。如果肿瘤组织破碎,推荐打包固定。采用 3.7% 中性 (磷酸盐缓冲) 甲醛固定液,固定液的体积至少为标本体积的 10 倍,根据标本大小,固定时间以 6~48 h 为宜,最长不超过 72 h。

推荐骨转移标本,区分肿瘤的质硬/质软区域进行分别处理,分离组织分别按常规流程处理,



其中质硬骨组织标本建议使用 EDTA 脱钙液,以减轻脱钙液对转移标本 HER2 检测的影响^[23-25]。骨转移标本固定及脱钙时间与组织大小、厚度及质地相关。发生骨转移的转移性尿路上皮癌 HER2 状态的评估可能受到脱钙的影响,需要选择适宜的脱钙液。相比酸性脱钙液而言,EDTA 脱钙液通过螯合作用脱钙,脱钙作用相对温和,对组织学形态及抗原保存好,对 RNA/DNA 损伤小,有利于尿路上皮癌骨转移患者的标本检测需求。

规范的标本前处理需要外科、手术室与病理科密切配合,才能保证标本固定的时效和质量。建议建立包括临床医师、病理医师、手术室护士等在内的多学科联合诊疗机制,加强临床病理沟通。

五、HER2 蛋白表达检测的标本类型及组织标本的制备

推荐意见 4:尿路上皮癌原发灶、复发灶和转移灶均可用于 HER2 蛋白表达检测,活检标本宜多点取材,在获得组织标本时建议及时进行 HER2 检测(证据质量:强;推荐强度:强推荐);对于有多个蜡块可供选择的病例,建议优先选择具有更高 HER2 蛋白过表达病理亚型的蜡块进行 HER2 检测,应尽量避免选择组织被挤压烧灼标本进行 HER2 检测(证据质量:中等;推荐强度:强推荐)。

1. 推荐选择手术切除或活检获取的石蜡包埋肿瘤组织进行 HER2 蛋白表达检测。由于石蜡包埋组织的 HER2 蛋白不稳定,对于 HER2 蛋白表达尤其是低表达的标本,其检测结果易受标本储存年限等因素影响^[26],为提高检测结果的准确性,建议在获得组织标本后及时进行 HER2 检测,为患者的治疗提供更多选择。如果样本保存时间过长(如>3 年,视标本处理及保存条件等不同)可能影响检测结果^[9]。白片保存时间会影响 HER2 状态的诊断,研究显示随着白片存放时间变长,HER2 的表达逐渐减弱,因此为防止抗原丢失,建议未染色切片置于室温不宜超过 6 周。而 HER2 低水平表达病例对应白片中的 HER2 抗原不稳定性增加,低温、低湿环境保存对其低水平表达检测结果的影响相对较小^[27],待检的白片如需较长时间保存最好置于冰箱内,用于 IHC 染色的切片厚度以 4 μm 为宜。各种检测方法均应有 HE 染色切片作为比对。

2. 原发灶、复发病灶及转移灶均可用于 HER2 蛋白表达的检测。由于尿路上皮癌 HER2 蛋白表达具有高度异质性,原发灶和转移灶 HER2 蛋

白的表达显示存在差异^[28-29]。建议对原发灶、复发灶和转移灶均进行 HER2 蛋白表达检测,以提高 HER2 蛋白表达的检出率。

3. 若无法获得肿瘤组织标本时,细胞学标本经制成细胞蜡块后可用于 HER2 蛋白表达的检测,所用细胞学标本蜡块的肿瘤细胞数应大于 100 个^[23]。判读时需观察肿瘤细胞的状态,并在备注中进行说明。

4. 活检标本宜采取多点活检。研究表明,尿路上皮癌 HER2 蛋白表达存在明显的异质性,与胃癌相当^[30],远高于乳腺癌^[31]。所以活检取材较少可能造成检测结果的假阴性,同时临床医师应注意,用于检测的肿瘤组织应避免烧灼。

5. 为提高检测及判读的准确性,选择检测蜡块时,推荐优先选取邻近上皮游离面(黏膜表层)的肿瘤区域进行 HER2 检测,因其常保留更典型的尿路上皮癌形态特征,有利于提高诊断准确性。应尽量避免选择组织被挤压烧灼的样本。

6. 有研究显示,微乳头状尿路上皮癌、浆细胞样尿路上皮癌以及伴腺样分化的尿路上皮癌相比于尿路上皮癌的其他亚型,有着更高的 HER2 蛋白过表达率^[32-34]。建议优先选择具有上述病理亚型的蜡块进行 HER2 检测。而且当这些亚型病例的 HER2 IHC 结果为阴性时,需要考虑检测过程中存在导致 HER2 假阴性的可能,建议检查流程并再次进行检测。

六、HER2 蛋白表达检测的操作规范及判读标准

推荐意见 5:HER2 蛋白表达采用 IHC 法进行检测,推荐采用全自动化 IHC 检测平台,配置碱性高温修复体系,参考国家病理质控中心根据尿路上皮癌 HER2 IHC 室间质量控制总结的检测流程进行检测(证据质量:中等;推荐强度:强推荐)。推荐首先在低倍镜下观察整张切片,判断染色是否满意及是否存在 HER2 表达的异质性;严格按照尿路上皮癌 HER2 检测共识标准判读浸润癌细胞的 HER2 IHC 评分,在遵循判读标准的同时,应结合患者的病理亚型等信息综合判断(证据质量:强;推荐强度:强推荐)。

(一)检测方法

HER2 蛋白表达采用 IHC 法进行检测。推荐使用全自动 IHC 仪和获得 NMPA 三类注册证的 HER2 抗体及配套的检测体系。采用优化的标准化 IHC 检测流程进行 HER2 蛋白表达水平检测。



目前已有多种HER2抗体获得NMPA的三类注册证。不同抗体的染色性能可能存在一定差异,一致性尚待进一步研究,各实验室应注重参与室间、室内质量控制及做好阳性对照,积极参加相关培训学习,以保证更好的一致性。

(二)尿路上皮癌 HER2 IHC 检测的具体操作规范

IHC检测的灵敏度与特异度受抗原修复、抗体克隆号及反应体系等多因素共同影响。基于2024年国家病理质控中心开展的尿路上皮癌HER2 IHC室间质量控制活动(涵盖261家参评单位的检测平台及质量控制数据),本共识专家组提出如下检测流程建议:推荐采用全自动化IHC检测平台,配置碱性高温修复体系(EDTA修复液pH 8.0~9.0, 98~100 °C热修复30~60 min),标准化H₂O₂封闭(推荐3%H₂O₂室温孵育10~15 min)以阻断内源性干扰,一抗采用4B5克隆抗体(25~37 °C孵育30~60 min)联合高敏多聚体信号放大系统(二抗及DAB显色均于37 °C孵育8~12 min);质量控制体系宜包含梯度染色外对照(0、1+、2+、3+不同评分的尿路上皮癌组织芯片或标准细胞系),实验室可根据各自实验条件进行充分对比验证,以达到全面细致的质量控制。

(三)结果判读

1. 观察程序:需首先在低倍镜下观察整张切片,判断染色是否满意及是否存在HER2表达的异质性。观察细胞膜着色的浸润癌细胞的比例及着色强度,若仅出现细胞质或细胞核着色提示IHC染色效果不理想或组织处理不佳,建议调整染色条件或更换组织后再行染色。判读时应避开组织边缘及组织处理不佳(如明显挤压)的癌组织。

2. 结果判读(图1,图2A~D):0为无着色或<10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色;1+为≥10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微

弱的细胞膜染色;2+:有2种情况,第一种为≥10%的浸润癌细胞呈现弱-中等强度的完整细胞膜染色;第二种为<10%的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色;3+:≥10%的浸润癌细胞呈现强、完整且均匀的细胞膜染色。

3. 注意事项:(1)需要注意的是,在某些类型的尿路上皮癌,如微乳头、腺样分化型尿路上皮癌的HER2 IHC染色中,可能会呈特殊的基底及侧膜U型染色模式(图2E, 2F)。此时若呈现弱-中等强度的细胞膜染色,且比例≥10%的浸润癌细胞,应判读为2+。若浸润癌的细胞膜已呈很深的棕褐色U型染色,可等同于完整的细胞膜染色。(2)若切片<10%的浸润癌细胞呈现弱-中等强度的完整细胞膜染色,应在病理报告中备注染色强度及比例,并建议患者再次获取组织或更换蜡块重新检测。(3)有研究初步证实,维迪西妥单抗联合卡介苗治疗高危非肌层浸润性尿路上皮癌具有良好的疗效^[35]。包括原位癌在内的非浸润性癌的HER2判读虽然参照浸润癌标准,但在病理报告中应注明是非浸润癌的HER2状态,以免被临床医师误认为是浸润癌的结果。若肿瘤中既有浸润性成分又有非浸润性成分,且两部分的HER2评分不同时,建议在报告中分别报告两者的HER2 IHC评分,以帮助临床医师为患者制定个体化的治疗方案。(4)此外,尿路上皮癌HER2 IHC着色部位为细胞膜,但部分病例存在细胞膜和细胞质均染色的情况,这种不应被视为染色失败案例,但判读时应只考虑细胞膜的染色强度,细胞质着色不作为判读的阳性信号。但当仅存在细胞质和/或细胞核着色时,应判定为非特异性染色。(5)对于HER2 IHC结果为0的病例,若存在<10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色,建议报告为:HER2 IHC 0(存在细胞膜染色),若整张切片无染色,建议报告为:HER2 IHC 0(无染色,图2G)。

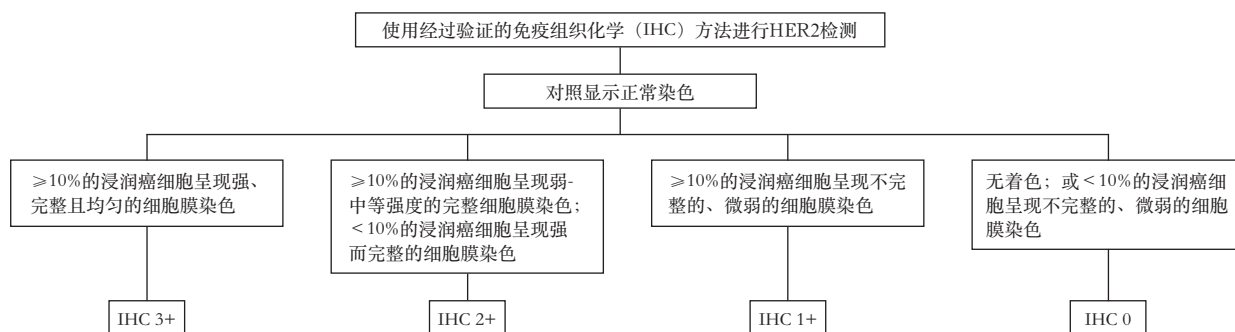


图1 HER2免疫组织化学判读标准

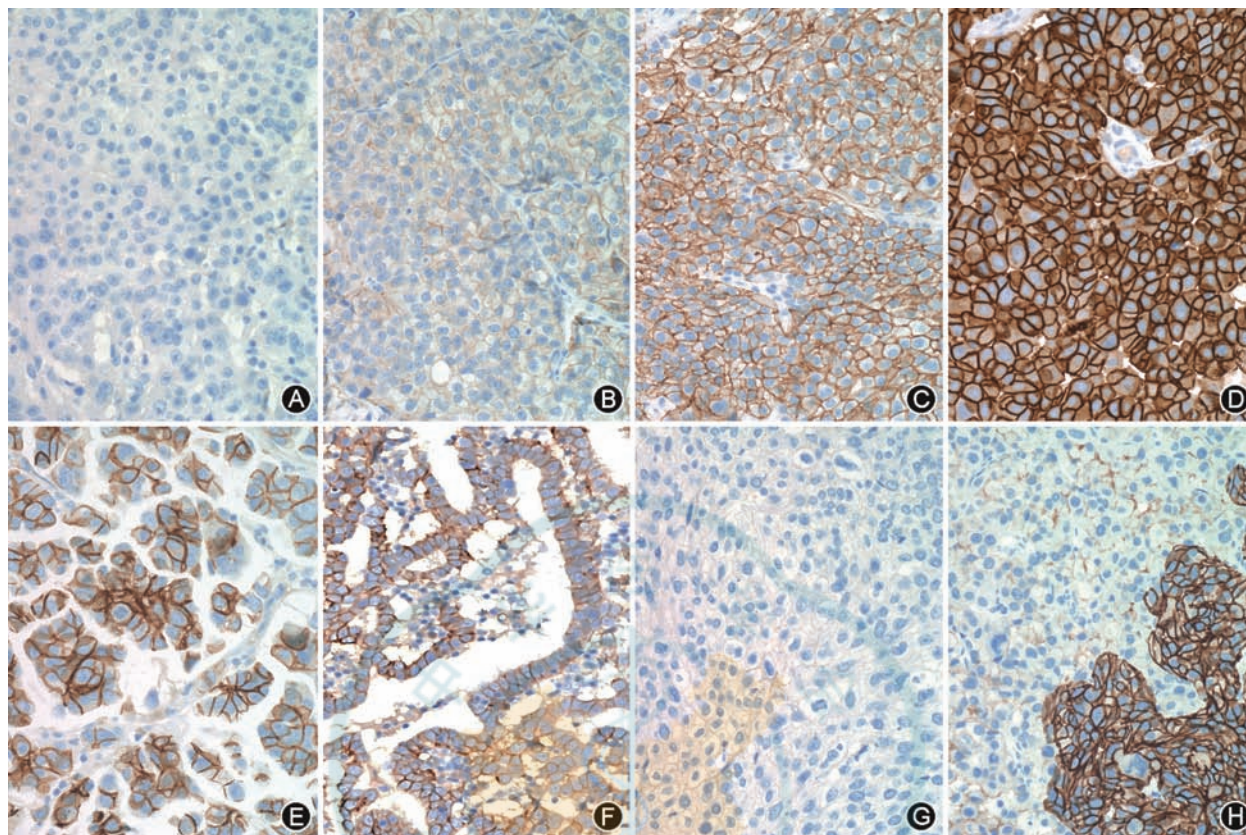


图2 浸润性尿路上皮癌HER2免疫组织化学(IHC)染色结果 Multimer法;图A示为IHC 0,无染色 高倍放大;图B示为IHC 1+高倍放大;图C示为IHC 2+ 高倍放大;图D示为IHC 3+ 高倍放大;图E示为IHC 3+,微乳头型尿路上皮癌,呈现U型染色 高倍放大;图F示为IHC 2+,腺样分化尿路上皮癌,呈现U型染色 高倍放大;图G示为IHC 0,存在细胞膜染色 高倍放大;图H示IHC 3+,有异质性,40%癌细胞强阳性 高倍放大

(四)HER2蛋白表达 IHC 报告格式

建议在HER2的IHC检测报告中包括如下内容(表2):患者信息(包括姓名、性别、年龄、门诊/住院号)、送检日期、病理编号、标本部位和类型、抗体类型、检测平台、是否使用图像分析、对照设置情况、样本量是否适合评估、IHC判读结果(0、1+、2+、3+)。若IHC结果为0,建议按照上文关于HER2 IHC 0的判读建议进行报告。如果存在HER2表达异质性,建议按照报告规则报告结果,同时注明阳性浸润癌细胞占有所有浸润癌细胞的百分比(图2H)。

七、HER2检测及评估进展

推荐意见 6:尿路上皮癌的HER2基因扩增状态与维迪西妥单抗疗效之间的关系尚不明确,不建议对尿路上皮癌常规进行HER2 FISH检测(证据质量:弱;推荐强度:弱推荐)。

(一)HER2基因扩增检测方法

由于抗HER2-ADC类药物具有独特的治疗机制,有临床研究显示,抗HER2-ADC药物对HER2蛋白过表达但FISH阴性的尿路上皮癌患者

表2 尿路上皮癌HER2免疫组织化学病理报告模板

患者姓名:	性别:	病理编号:
患者ID:	年龄:	
送检日期:	报告日期:	
肿瘤原发部位:	肿瘤类型:	肿瘤组织取材部位:
标本类型:	活检标本[]/手术切除标本[]/细胞学蜡块标本[]	
检测试剂:		
检测平台:		
使用图像分析:	是[]/否[]	
肿瘤细胞数量是否充足:	是[]/否[]	
阴性对照:	成功[]/失败[]	
阳性对照:	成功[]/失败[]	
HER2免疫组织化学检测结果:		
注释:		

同样具有一定的临床疗效^[7, 19],且其客观缓解率与IHC 2+且FISH阳性的患者类似^[36]。这些研究结果提示,HER2 FISH检测结果与维迪西妥单抗的疗效无明显相关性。此外,有研究显示,在尿路上皮癌中,HER2基因的扩增状态并不能预测HER2的表达状态^[37]。因此,依据现有的临床实验证据,尿路

上皮癌 HER2 IHC 2+ 病例并不需要常规进行 FISH 检测。

(二) 人工智能辅助 HER2 判读

目前在乳腺癌领域关于计算机图像分析和人工智能辅助 HER2 判读的研究较多,包括辅助 IHC 和原位杂交技术的判读,预测抗 HER2 治疗疗效等^[38-40]。利用计算机图像分析或人工智能有利于提高判断的准确性和可重复性,并帮助判断患者预后,随着尿路上皮癌 HER2 检测的成熟,对尿路上皮癌领域的此类探索会越来越多。但此类结果必须经过病理医师确认,且设备使用前必须进行校验,定期维护,同样建议设置实验室内、外部质量控制和标准操作程序。

八、HER2 检测的室内质量控制及室间质量控制

推荐意见 7: 建议使用一组不同染色梯度的尿路上皮癌组织或标准细胞系作为外对照,有条件的单位建议同时设立 0、1+、2+ 和 3+ 的外对照。检测流程的建立需要通过严格的比对验证,并建议定期参加相关外部质量控制活动(证据质量:弱;推荐强度:强推荐)。

质量控制对保证尿路上皮癌 HER2 IHC 检测结果的准确性具有重要意义。建议实验室建立严格的质量手册、程序文件、作业指导书和质量记录体系,建立完善的质量控制验证程序,包括实验室的内部质量控制和外部质量控制,并严格执行。包括标本的制备、抗体的选择、抗原修复方法、染色及其他相关实验室技术,均应严格按标准操作程序进行。

(一) 室内质量控制

实验室应建立及优化 HER2 的检测规范及标准操作流程,新试剂在投入临床应用前,应进行性能验证,并开展定期抽检。IHC 自动染色系统更易达到标准化,但也应进行严格的比对试验和程序优化。参照商业化试剂盒说明书做好抗原修复时间、孵育时间及温度的优化。IHC 染色须设立阳性对照和阴性对照,以包含不同染色强度的组织芯片作为外对照为最佳,建议设置不同 HER2 表达水平的尿路上皮癌组织或细胞系的外对照,有条件单位建议同时设立 0、1+、2+ 和 3+ 的外对照。实验室应定期开展室内 HER2 检测的质量控制(包括常规检测切片的抽检复核,一段时间内 0~3+ 检测结果所占比例的定期分析),并对所有参加评判的医师进行判读标准培训和判读结果比对,如出现判读不准

者,需重新培训、考核后授权。规范化的报告格式需包括检测结果及必要的注释。

(二) 室间质量控制

建议检测实验室每年参加 1 次以上由国家或省级病理质控中心举办的 HER2 检测室间质评活动或其他有关的外部质量控制活动。总之,HER2 蛋白表达检测流程的标准化以及判读标准的确立,有利于尿路上皮癌抗 HER2-ADC 药物的个体化应用以及治疗效果客观评价的准确性。

本共识仍然存在一定的局限性,后续还有待于进一步研究,补充足够的循证医学证据,制定更加符合尿路上皮癌 HER2 蛋白表达特点和指导抗 HER2-ADC 药物在尿路上皮癌应用的判读标准,不断完善 HER2 检测在尿路上皮癌中的应用,从而为患者的个体化治疗提供更准确的指导。

《尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2 免疫组织化学检测临床病理专家共识(2026 版)》编写组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):安徽医科大学病理教研室(尹玉);北京大学第一医院泌尿外科/北京大学泌尿外科研究所(王爱香、虞巍);北京大学人民医院病理科(韩博);北京大学医学部病理学系/北京大学第三医院病理科(贺慧颖、张燕);北京大学肿瘤医院病理科(周立新);北京医院病理科(崔娣、张伟);复旦大学附属华东医院病理科(肖立);复旦大学附属肿瘤医院病理科(甘华磊),泌尿外科(朱一平);复旦大学附属中山医院病理科(宿杰阿克苏、侯君);福建省立医院病理科(陈新);福建省肿瘤医院病理科(陈刚、吴在增、张和军、朱伟峰);福建医科大学附属第一医院病理科(陈林莺、陈虹);福建医科大学附属协和医院病理科(杨映红);广东省人民医院病理科(朱小兰);广西医科大学第一附属医院病理科(党裔武);国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科(郭蕾、应建明、郑闪);哈尔滨医科大学附属二院病理科(韩桂萍);河北医科大学第四医院病理科(杨会钗);河南省人民医院病理科(郭艳萍);湖北省肿瘤医院病理科(岳君秋);华中科技大学同济医学院附属同济医院病理科(万婕、许三鹏);江苏苏北人民医院病理科(肖芹);解放军东部战区总医院病理科(饶秋);解放军联勤保障部队第九〇〇医院病理科(曲丽娟);解放军总医院第一医学中心病理科(宋欣);空军军医大学第一附属医院病理科(范林妮、胡沛臻);陆军军医大学第一附属医院病理科(段光杰);南昌大学第一附属医院病理科(陈任生);南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院病理科(张炜明);南京中医药大学附属医院病理科(章宜芬);宁波市临床病理诊断中心(赵明);青岛市市立医院病理科(卫红军);上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院病理科(冼志红);深圳市第三人民医院病理科(成志强);四川大学华西医院



病理科(陈锐、张孟尼),泌尿外科(曾浩);温州医科大学附属第二医院病理科(赵志光);厦门大学附属第一医院病理科(钟山);厦门大学附属中山医院病理科(潘超);云南省肿瘤医院病理科(陈芸);浙江大学医学院附属第一医院病理科(白燕峰、滕晓东),泌尿外科(来翀);浙江省肿瘤医院病理科(程国平);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科(吴焕文、武莎斐、肖雨);中南大学湘雅医院病理科(尹红玲);中山大学附属第一医院病理科(董愉、梁英杰、杨诗聪);中山大学孙逸仙纪念医院病理科(侯景辉);中山大学肿瘤防治中心病理科(曹云),泌尿外科(尧凯)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
- [2] He W, Chen C, Lin T, et al. Epidemiology, treatments, and related biomarkers of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in Chinese population: a scoping review[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(14): 15384-15403. DOI: 10.1002/cam4.6112.
- [3] Krüger S, Weitsch G, Büttner H, et al. Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome [J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(5):981-987.
- [4] Kim D, Kim JM, Kim J, et al. Differential expression and clinicopathological significance of HER2, indoleamine 2, 3-dioxygenase and PD-L1 in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1265. DOI: 10.3390/jcm9051265.
- [5] 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, 53(11): 1011-1019. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.11.003.
- [6] Gupta S, Andreev-Drakhlin A, Fajardo O, et al. Platinum ineligibility and survival outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma receiving first-line treatment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(4): 547-554. DOI: 10.1093/jnci/djad246.
- [7] Zhou L, Yang KW, Zhang S, et al. Disitamab vedotin plus toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (RC48-C014): a phase Ib/II dose-escalation and dose-expansion study[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(3): 331-339. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.12.002.
- [8] Sheng X, Zhang C, Ji Y, et al. Neoadjuvant treatment with disitamab vedotin plus perioperative toripalimab in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with HER2 expression: Updated efficacy and safety results from the phase II RC48-C017 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(5 Suppl): S665. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.665.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210809-00597.
- [10] 中华医学会杂志社指南与标准研究中心, 中国医学科学院循证评价与指南研究创新单元, 世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心. 2021 年医学期刊发表中国指南和共识的科学性、透明性和适用性的评级[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(30): 2319-2328. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220602-01232.
- [11] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-2021122802911.
- [12] Rosenbaum SE, Moberg J, Glenton C, et al. Developing evidence to decision frameworks and an interactive evidence to decision tool for making and using decisions and recommendations in health care[J]. *Glob Chall*, 2018, 2(9):1700081. DOI: 10.1002/gch2.201700081.
- [13] Ding W, Tong S, Gou Y, et al. Human epidermal growth factor receptor 2: a significant indicator for predicting progression in non-muscle-invasive bladder cancer especially in high-risk groups[J]. *World J Urol*, 2015, 33(12):1951-1957. DOI: 10.1007/s00345-015-1557-9.
- [14] Cormio L, Sanguedolce F, Cormio A, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expression is more important than Bacillus Calmette Guerin treatment in predicting the outcome of T1G3 bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25433-25441. DOI: 10.18632/oncotarget.15989.
- [15] Tan X, Liu Z, Cai T, et al. Prognostic significance of HER2 expression in patients with Bacillus Calmette-Guérin-exposed non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2024, 7(4): 760-769. DOI: 10.1016/j.euo.2023.10.003.
- [16] Swain SM, Baselga J, Kim S, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 724-734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.
- [17] Oudard S, Culine S, Vano Y, et al. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine+platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(1):45-54. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.009.
- [18] Powles T, Huddart RA, Elliott T, et al. Phase III, double-blind, randomized trial that compared maintenance lapatinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 1/2-positive metastatic bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 48-55. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.3468.
- [19] 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. DOI: 10.1200/JCO.22.02912.
- [20] Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline[J]. *J Urol*, 2016, 196(4): 1021-1029. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.049.



- [21] Chen X, Huang M, Chen Z, et al. Intravesical disitamab Vedotin (RC48) for HER2-expressing high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: a single-Arm, Dose-Escalation phase I trial study[J]. *MedComm* (2020), 2025, 6(7): e70288. DOI: 10.1002/mco2.70288.
- [22] 中华医学会病理学分会泌尿与男性生殖系统疾病病理学专家组. 膀胱癌标本规范化处理和病理诊断共识[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(4):305-310. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20190620-00358.
- [23] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2024 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2024 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2024, 53(12): 1192-1202. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20241009-00664.
- [24] 中华医学会病理学分会, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国抗癌协会肉瘤专业委员会, 等. 骨肿瘤病理标本处理、取材和规范化病理报告临床实践指南(2023 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2023, 52(11):9. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20230713-00455.
- [25] McMahan L, Henry J, Yang Q, et al. HER2 FISH analysis on a skeletal metastasis: a case report and technical review [J]. *J Histotechnol*, 2015, 38(4): 135-139. DOI: 10.1179/2046023615Y.0000000011.
- [26] Risio M, De Rosa G, Sarotto I, et al. HER2 testing in gastric cancer: molecular morphology and storage time-related changes in archival samples[J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(5): 1381-1387.
- [27] Garrido C, Manoogian M, Ghambire D, et al. Analytical and clinical validation of PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) antibody to assess HER2-low status for trastuzumab deruxtecan treatment in breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2024, 484(6): 1005-1014. DOI: 10.1007/s00428-023-03671-x.
- [28] Grigg CM, Livasy C, He J, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression is frequently discordant between primary and metastatic urothelial carcinoma and is associated with intratumoral human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity[J]. *Hum Pathol*, 2021, 107: 96-103. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.10.006.
- [29] Moktefi A, Pouessel D, Liu J, et al. Reappraisal of HER2 status in the spectrum of advanced urothelial carcinoma: a need of guidelines for treatment eligibility[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(8): 1270-1281. DOI: 10.1038/s41379-018-0023-9.
- [30] Motoshima S, Yonemoto K, Kamei H, et al. Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9262-9272. DOI: 10.18632/oncotarget.24265.
- [31] Seol H, Lee HJ, Choi Y, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(7):938-948. DOI: 10.1038/modpathol.2012.36.
- [32] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220829-00742.
- [33] Zinnall U, Weyerer V, Compérat E, et al. Micropapillary urothelial carcinoma: evaluation of HER2 status and immunohistochemical characterization of the molecular subtype[J]. *Hum Pathol*, 2018, 80:55-64. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.05.022.
- [34] 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. DOI: 10.1155/2016/8463731.
- [35] Shen Y, Peng L, Gu W, et al. Preliminary efficacy and safety of disitamab vedotin (DV) combined with bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of high-risk non-muscle invasive bladder cancer with HER2 expression: a prospective, open label, single-center study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(5 Suppl):S775. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.775.
- [36] Galsky MD, Koshkin VS, Campbell MT, et al. 1967MO preliminary efficacy and safety of disitamab vedotin (DV) with pembrolizumab (P) in treatment (Tx)-naive HER2-expressing, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): RC48G001 cohort C[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35 suppl 2:S1138-S1139. DOI:10.1016/j.annonc.2024.08.2052.
- [37] Tschui J, Vassella E, Bandi N, et al. Morphological and molecular characteristics of HER2 amplified urothelial bladder cancer[J]. *Virchows Arch*, 2015, 466(6):703-710. DOI: 10.1007/s00428-015-1729-4.
- [38] Yue M, Zhang J, Wang X, et al. Can AI-assisted microscope facilitate breast HER2 interpretation? A multi-institutional ring study[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(3):443-449. DOI: 10.1007/s00428-021-03154-x.
- [39] Tewary S, Arun I, Ahmed R, et al. AutoIHC-analyzer: computer-assisted microscopy for automated membrane extraction/scoring in HER2 molecular markers[J]. *J Microsc*, 2021, 281(1):87-96. DOI: 10.1111/jmi.12955.
- [40] Han D, Shen R, Yue M, et al. Relationship between the changes of positivity rate of HER2 expression and the diameter of invasive lesions in early breast cancer and its clinical significance[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 233: 153877. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153877.