

# 妇科恶性肿瘤抗 HER2 治疗 中国专家共识(2025 年版)

中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会

**摘要:**人表皮生长因子受体 2(HER2)是一种跨膜酪氨酸激酶受体,在多种妇科恶性肿瘤中均存在一定比例的 HER2 蛋白过表达、基因扩增或突变。现有研究证实,HER2 异常表达与多种妇科恶性肿瘤的不良预后相关。抗 HER2 靶向治疗在妇科恶性肿瘤中的临床试验已相继开展,部分研究结果显示有良好的疗效。为提高我国妇科肿瘤医师对 HER2 蛋白过表达、基因扩增或突变的认识,促进妇科恶性肿瘤抗 HER2 治疗的合理、有效及安全地实施,结合国内外相关研究,中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会牵头制定妇科恶性肿瘤抗 HER2 治疗中国专家共识,以期临床提供参考。

**关键词:**人表皮生长因子受体 2;妇科恶性肿瘤;专家共识

**中图分类号:**R737.3 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-5269(2025)24-1465-10

## Chinese expert consensus on anti-HER2 therapy for gynecologic malignancies (2025 Edition)

Chinese Onco-endocrinology Society of China Anti-Cancer Association

**Abstract:** Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is a transmembrane tyrosine kinase receptor, and a certain proportion of HER2 protein overexpression, gene amplification or mutation exists in a variety of gynecological malignancies. Existing studies have confirmed that abnormal expression of HER2 is associated with poor prognosis of various gynecological malignancies. The clinical trials of anti-HER2 targeted therapy in gynecological malignancies have been carried out successively, and some research results show good efficacy. In order to improve the knowledge of gynecologic oncologists in China about HER2 protein overexpression, gene amplification, or mutation, and to promote the rational, effective, and safe implementation of anti-HER2 therapy for gynecologic malignancies, combined with relevant studies at home and abroad, the Chinese Onco-endocrinology Society of China Anti-Cancer Association has taken the lead in formulating the Chinese Expert Consensus on Anti-HER2 Therapy for Gynecologic Malignancies with the aim of providing a clinical reference.

**Keywords:** human epidermal growth factor receptor 2; gynecologic malignancies; expert consensus

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2),又称酪氨酸激酶受体 2(Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2, ERBB2),属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族成员之一,其编码基因位于染色体 17q12<sup>[1]</sup>。HER2 蛋白由胞外结构域(extracellular domain, ECD)、单链跨膜结构域及胞内结构域(intracellular domains, ICD)组成,其激活的方式主要包括:(1)受体二聚化:HER2 通过形成同源二聚体或者与家族中其他成员形成异源二聚体,激活其激酶活性,启动下游信号传导;(2)配体-受体结合:某些生长因子可以

通过结合 HER2-HER3 异源二聚体,活化下游信号通路;(3)蛋白酶水解:HER2 受体 ECD 可以被蛋白酶水解切割而被激活<sup>[2]</sup>。常见的 HER2 变异形式有 HER2 蛋白过表达以及基因扩增或突变<sup>[3]</sup>。1985 年,King 等<sup>[4]</sup>首次发现人类乳腺癌 DNA 中存在 HER2 基因的扩增。此后,HER2 蛋白过表达和基因突变被发现存在于多种实体瘤中,如乳腺癌、结直肠癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、子宫内膜癌和卵巢癌等<sup>[5]</sup>。HER2 蛋白过表达和(或)基因扩增参与调控细胞的增殖、迁移和侵袭等过程,对肿瘤的发生和发展具有正向促进作用<sup>[6-8]</sup>。抗 HER2 靶向治疗在 HER2 阳性乳腺癌和胃癌患者中具有显著疗效,极大地改善了此类患者的预后<sup>[9-10]</sup>。在妇科领域,HER2 异常表达在多种肿瘤中均有发现,且与不良预后相关<sup>[11]</sup>。HER2 在妇科恶性肿瘤中是有前景的治疗靶点,多项抗 HER2 靶向治疗的临床试验取得令人瞩目的成果,正不断深入开展。

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2025.24.01

基金项目:辽宁省重点研发项目(2024JH2/102500019);辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC2412037)

通信作者:张颐,E-mail:syzi@163.com

通信作者:张师前,E-mail:r370112@126.com

本共识结合国内外有关 HER2 异常表达在妇科常见恶性肿瘤(子宫内膜癌、卵巢癌和子宫颈癌)中的研究和临床经验,制定妇科恶性肿瘤抗 HER2 治疗中国专家共识,以期为妇科同道提供参考和借鉴。

1 共识的制定方法及流程

1.1 制订标准

本共识的制定遵循《世界卫生组织指南制订手册(2014 年版)》《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》<sup>[12-13]</sup>,并在国际实践指南注册与透明化平台进行注册(注册网址: <http://www.guidelines-registry.org/>),注册号 PREPARE-2025CN409。本共识计划每 3 年更新一次,或根据重要新证据发布临时修订版。

1.2 目标人群与使用者

本共识主要为不同等级医院的妇科(肿瘤)医师、相关专科医师及其他医疗工作者提供参考;目标人群为妇科恶性肿瘤患者,旨在提高治疗的安全性和有效性。

1.3 临床问题的遴选与确定

本共识编写团队设立文献支持小组并确定主要的检索策略,聚焦关键内容。确定了若干个临床问题,涉及 HER2 异常表达在妇科恶性肿瘤中的发生率、妇科恶性肿瘤中 HER2 检测方法及判读标准、HER2 异常表达在妇科恶性肿瘤中与其他生物标志物的关系、抗 HER2 靶向治疗在妇科恶性肿瘤治疗中的应用以及

HER2 异常表达与妇科恶性肿瘤预后的关系等,并根据相应问题提出有文献支持的处理建议。这些建议将为临床实践和决策提供指导。

1.4 证据检索与筛选

依据目标人群或患者群体、干预措施、比较措施及结果原则,对所涉及的临床问题进行系统检索。(1)检索数据库:包括中国知网、万方、维普、中国生物医学全文数据库、Ovid MEDLINE 和 Ovid Embase 数据库。同时补充检索临床试验注册平台和追溯纳入文献的参考文献。(2)检索时间:从建库至 2024 年 12 月。(3)中文检索词:人表皮细胞生长因子受体 2、酪氨酸激酶受体 2、妇科肿瘤、子宫内膜癌、卵巢癌和子宫颈癌。(4)英文检索词:human epidermal growth factor receptor 2、Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2、gynecological cancer、endometrial cancer、ovarian cancer、cervical cancer。(5)检索文章的类型:涉及 HER2 与妇科恶性肿瘤并正式发表的原创研究结果或会议论文,包括系统评价、随机对照试验、队列研究和病例对照研究的循证医学证据。

1.5 证据的评价与分级

本共识的证据质量与推荐强度采用评估、制定及评价分级(grades of recommendation, assessment, development and evaluation, GRADE)系统进行评估<sup>[14]</sup>。证据质量分为 3 个等级:高(A)、中(B)和低(C);推荐强度为强推荐和弱推荐。见表 1。

表 1 专家共识推荐级别和意义  
Tab.1 Expert consensus recommendation levels and implications

| 具体描述   |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| 证据质量等级 |                                     |
| 高(A)   | 未来的研究不太可能对目前的评估结果有重要影响,从而不大可能改变当前推荐 |
| 中(B)   | 未来的研究可能对目前的评估结果有重要影响,从而可能改变当前推荐     |
| 低(C)   | 未来的研究很可能对目前的评估结果有重要影响,从而很可能改变当前推荐   |
| 推荐强度   |                                     |
| 强推荐    | 明确显示干预措施利大于弊或弊大于利                   |
| 弱推荐    | 利弊不确定或无论高或低质量的证据均显示利弊相当             |

2 HER2 在妇科恶性肿瘤中的表达

子宫内膜癌 HER2 蛋白过表达率为 14.00%~80.00%,HER2 基因扩增的比例为 21.00%~47.00%<sup>[15]</sup>。HER2 蛋白过表达和(或)基因扩增见于 25.00%~30.00%的子宫内膜浆液性癌和 15.00%~20.00%的子宫癌肉瘤<sup>[16]</sup>。其他不同组织病理类型的子宫内膜癌也存在一定比例的 HER2 蛋白过表达和(或)基因扩增<sup>[17-18]</sup>。在一项纳入 2 638 例子宫内膜癌

病例的研究中,69 例(2.60%)患者有 HER2 突变,子宫内膜癌中 HER2 突变(非扩增)与较高的肿瘤突变负荷和较低的染色体不稳定性相关<sup>[19]</sup>。

卵巢癌 HER2 蛋白过表达和(或)基因扩增率为 2.00%~66.00%<sup>[20]</sup>。HER2 异常表达的比例在不同组织病理类型的卵巢癌中存在差异。研究发现,18.00%~35.00%的黏液性卵巢癌存在 HER2 蛋白过表达或基因扩增<sup>[21-23]</sup>。而浆液性卵巢癌 HER2 蛋白过表达或基因扩增的检出率仅为 2.00%~

5.00%<sup>[24-25]</sup>。除了 HER2 蛋白过表达和基因扩增,卵巢癌中 HER2 异常还可以表现为 *HER2* 基因序列改变,Elvin 等<sup>[26]</sup>研究纳入 2 045 例晚期卵巢癌患者,其中 81 例(3.90%)存在 *HER2* 基因组改变,超过 25.00%的 *HER2* 基因组改变是由序列变化而非基因扩增引起的。

Itkin 等<sup>[27]</sup>基于美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/美国病理学家学会(College of American Pathologists, CAP)研究子集进行了一项有关宫颈癌 HER2 蛋白过表达和基因扩增的 Meta 分析,研究结果显示,宫颈癌 HER2 蛋白过表达率为 5.70% (95%CI: 1.50%~11.70%), *HER2* 基因扩增率为 1.20% (95%CI: 0~5.80%)。另有研究通过 Sanger 测序评估 1 015 例子宫颈癌患者 *HER2* 基因突变情况发现,3.15%的患者检测到体细胞 *HER2* 基因突变,其中腺癌(4.52%, 7/155)、腺鳞癌(7.59%, 6/79)和神经内分泌癌(10.34%, 3/29)的 *HER2* 基因突变率显著高于鳞状细胞癌(2.14%, 16/749),  $P=0.004$ <sup>[28]</sup>。

HER2 蛋白过表达和基因扩增是抗 HER2 治疗的主要靶点。目前尚无证据显示在妇科恶性肿瘤中将 *HER2* 基因突变检测作为评判抗 HER2 靶向治疗有效性的常规检测方法<sup>[29]</sup>。样本量、肿瘤的异质性、检测方法和判读标准等是导致妇科恶性肿瘤 HER2 蛋白过表达或基因扩增比例差异的主要原因<sup>[30]</sup>。

推荐意见:子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌中均有不同比例的 HER2 异常表达,HER2 蛋白过表达和基因扩增是妇科恶性肿瘤抗 HER2 治疗的主要靶点(证据质量等级:B 强推荐)。

### 3 妇科恶性肿瘤中 HER2 检测方法及判读标准

妇科恶性肿瘤 HER2 蛋白表达和基因扩增的病理检测和标准化评分对于筛选抗 HER2 靶向治疗的适宜患者群体具有重要作用。由中国抗癌协会宫颈癌专业委员会牵头制定的《妇科恶性肿瘤人表皮生长因子受体 2 病理检测指南(2024 年版)》的发布,有助于规范 HER2 检测在妇科恶性肿瘤中的应用<sup>[29]</sup>。该指南推荐采用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)与荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)相结合的方法对妇科恶性肿瘤 HER2 进行检测。通过 IHC 染色检测肿瘤细胞表面 HER2 蛋白的表达水平,HER2 IHC 3+ 被判定为 HER2 阳性,HER2 IHC 0 被判定为 HER2 阴性,HER2 IHC 1+ 被判定为 HER2 低表达。HER2 IHC 2+ 需进一步行 FISH 检测来确认 *HER2* 基因扩增状态,如 FISH 检测结果显示, *HER2* 基因存在扩增,则判定为 HER2

阳性,如 FISH 阴性则判定为 HER2 低表达。妇科恶性肿瘤 HER2 蛋白 IHC 的判读标准参考胃癌 HER2 检测标准, FISH 检测标准参考乳腺癌 *HER2* 基因扩增判读标准。

推荐意见:推荐采用 IHC 与 FISH 相结合的方法对妇科恶性肿瘤 HER2 进行检测(证据质量等级:B 强推荐)。HER2 IHC 3+ 被判定为 HER2 阳性,HER2 IHC 0 被判定为 HER2 阴性,HER2 IHC 1+ 被判定为 HER2 低表达(证据质量等级:B 强推荐)。HER2 IHC 2+ 需进一步行 FISH 检测来确认 *HER2* 基因扩增状态,如 FISH 检测结果显示, *HER2* 基因存在扩增,则判定为 HER2 阳性,如 FISH 阴性则判定为 HER2 低表达(证据质量等级:B 强推荐)。妇科恶性肿瘤 HER2 蛋白 IHC 的判读标准参考胃癌 HER2 检测标准, FISH 检测标准参考乳腺癌 *HER2* 基因扩增判读标准(证据质量等级:B 强推荐)。

### 4 妇科恶性肿瘤 HER2 与其他生物标志物的关系

#### 4.1 子宫内膜癌 HER2 与其他生物标志物的关系

在子宫内膜癌中,HER2 与 p53 的关系在多项研究中得到证实,伴有 *TP53* 突变的子宫内膜癌发生 HER2 蛋白过表达和基因扩增的概率相对较高。对子宫内膜癌分子亚型进行选择性的 HER2 筛查,尤其是 p53 突变型,有助于识别出抗 HER2 靶向治疗的获益人群。一项纳入 2 042 例子子宫内膜癌患者的队列研究发现,77 例(3.80%)存在 *HER2* 扩增,其中高级别组织学类型 75 例(97.00%), *TP53* 突变 72 例(94.00%),该研究提示, *HER2* 扩增常与 *TP53* 突变和高级别组织学类型同时存在<sup>[31]</sup>。PORTEC-3 试验指出, p53 突变型子宫内膜癌常伴随 HER2 阳性表达,且 p53 突变型与 HER2 状态显著相关( $\rho=0.438, P<0.001$ ),并强于子宫内膜浆液性癌与 HER2 状态之间的关联( $\rho=0.154, P=0.002$ ),  $P<0.001$ <sup>[32]</sup>。Jenkins 等<sup>[33]</sup>研究发现,子宫癌肉瘤 HER2 蛋白高表达率或基因扩增率约为 15.00%, HER2 阳性表达者通常具有程序性死亡-配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)低表达和错配修复功能完整(proficient mismatch repair, pMMR)的免疫学特征,后者对该群体免疫治疗疗效具有一定的预测价值。

#### 4.2 卵巢癌 HER2 与其他生物标志物的关系

有研究回顾性分析了 373 例晚期或复发性卵巢癌患者资料,评估 HER2 表达、同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)状态、错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白和叶酸受体  $\alpha$  (folate receptor alpha, FR $\alpha$ ) 表达。结果发现,HER2 IHC 2+ 或 3+ 与 IHC 3+ 在高级别浆液性癌(high-grade

serous carcinoma, HGSC) 中的比例分别为 17.60% 和 5.10%, 在透明细胞癌中为 45.20% 和 9.70%, 在黏液性癌中为 50.00% 和 28.60%, 其他非上述亚型的患者中该占比分别为 30.40% 和 4.30%,  $P < 0.001$ 。在 HGSC 队列中, 乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA) 突变患者 HER2 IHC 2+ 或 3+ 与 ICH 3+ 的比例分别为 22.00% 和 2.90%, BRCA 野生型而 HRD 阳性患者中该比例为 19.30% 和 4.80%, HRP 患者中该比例为 4.40% 和 2.20%,  $P = 0.022$ 。HGSC 中 HER2 过表达患者总生存率较低, 尤其是 BRCA 突变型患者和 BRCA 野生型而 HRD 阳性患者 ( $P = 0.040$ )。40 例 FR $\alpha$  高表达和 8 例 MMR 蛋白缺失的患者中, 分别有 5 例和 1 例 HER2 过表达。实质性脏器转移瘤的患者 HER2 IHC 2+ 或 3+ 过表达比例高于卵巢原发肿瘤或腹腔播散肿瘤患者 (35.80% vs 24.80% vs 27.40%)<sup>[34]</sup>。上述研究结果提示, HER2 靶向药物有可能成为多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (polyADP ribose polymerase, PARP) 抑制剂治疗失败后的治疗选择, 凸显了靶向治疗在 BRCA 突变型或 HRD 阳性 HGSC 中的重要性。Lin 等<sup>[35]</sup> 通过 IHC 分析 27 例上皮性卵巢癌患者组织芯片样本中 HER2、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、p53 和 Ki-67 蛋白的表达, 并采用 FISH 检测 HER2 基因的扩增情况, 结果显示, HER2 FISH 和 HER2 IHC 检测结果具有极高的一致性 (100.00%)。HER2 蛋白表达与 ER ( $P = 0.002$ ) 和 PR ( $P = 0.046$ ) 表达呈负相关。HER2 基因扩增与 ER 表达呈负相关 ( $P = 0.007$ ), 与 PR 表达无显著相关性 ( $P = 0.106$ )。

#### 4.3 子宫颈癌 HER2 与其他生物标志物的关系

Nishio 等<sup>[36]</sup> 对 204 例子宫颈癌组织标本中的细胞核 Y 盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein-1, YB-1) 表达进行 IHC 分析, 其中有 41 例 (20.20%) 存在 YB-1 表达, YB-1 表达与肿瘤分期、肿瘤大小、间质浸润及淋巴结转移有关, YB-1 表达还与 EGFR ( $P = 0.011$ ) 和 HER2 ( $P = 0.005$ ) 表达呈正相关。PIK3CA/PTEN 通路突变是抗 HER2 靶向治疗的耐药机制之一<sup>[37]</sup>。Xiang 等<sup>[28]</sup> 对 1015 例 IB1~IIA2 子宫颈癌患者进行研究, 发现部分 (18.75%) 携带 HER2 突变的子宫颈癌患者同时携带 PIK3CA 或 KRAS 突变。该研究结果在某种程度上为探索抗 HER2 靶向治疗应用于子宫颈癌的耐药机制提供基础。

推荐意见: 伴有 TP53 突变的子宫内膜癌患者发生 HER2 蛋白过表达和基因扩增的概率相对较高, 推荐在 p53 突变型子宫内膜癌患者中进行 HER2 的检测 (证据质量等级: B 强推荐)。推荐在经 PARP 抑制

剂治疗失败的 BRCA 突变型或 BRCA 野生型 HRD 阳性的卵巢癌患者中进行 HER2 检测, 筛选抗 HER2 靶向治疗候选患者 (证据质量等级: B 强推荐)。

#### 5 抗 HER2 靶向治疗在妇科恶性肿瘤治疗中的应用

目前, 抗 HER2 靶向药物主要分为以下 3 类: (1) 靶向 HER2 蛋白 ECD 的单克隆抗体, 如曲妥珠单抗和帕妥珠单抗等; (2) 靶向 HER2 蛋白 ICD 的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 如拉帕替尼、奈拉替尼和吡咯替尼等; (3) 特异性结合 HER2 蛋白而识别肿瘤细胞, 并被内吞的抗体药物偶联物 (antibody drug conjugate, ADC), 如恩美曲妥珠单抗 (trastuzumab emtansine, T-DM1) 和德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) 等<sup>[38]</sup>。已有多项研究探索传统单克隆抗体和小分子 TKI 在 HER2 蛋白过表达、基因扩增或突变妇科恶性肿瘤患者中的应用。近年来, ADC 在肿瘤领域的临床试验取得许多突破和进展, 靶向 HER2 的 ADC 应用于 HER2 阳性的妇科恶性肿瘤患者, 取得了良好的疗效。

##### 5.1 单克隆抗体

一项多中心、II 期、双盲、随机对照临床试验 (NCT01367002), 观察 HER2 过表达晚期、复发性子宫内膜浆液性癌应用曲妥珠单抗联合紫杉醇+卡铂方案化疗疗效, 对照组应用紫杉醇+卡铂化疗 6 个周期, 试验组采用紫杉醇+卡铂化疗联合静脉注射曲妥珠单抗, 直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应<sup>[39-40]</sup>。61 例患者接受随机治疗, 中位随访时间为 25.9 个月, 58 例可评估患者中有 43 例疾病进展, 38 例死亡。对照组和试验组的中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 分别为 8.0 个月和 12.9 个月 ( $HR = 0.46, 90\% CI: 0.28 \sim 0.76; P = 0.005$ )。在亚组分析中, 41 例接受初治的 III~IV 期患者中对照组 (20 例) mPFS 为 9.3 个月, 试验组 (21 例) 为 17.7 个月 ( $HR = 0.44, 90\% CI: 0.23 \sim 0.83; P = 0.015$ ), 17 例复发患者中对照组 (8 例) mPFS 为 7.0 个月, 试验组 (9 例) 为 9.2 个月 ( $HR = 0.12, 90\% CI: 0.03 \sim 0.48; P = 0.004$ )。在所有患者中, 试验组和对照组的中位总生存期 (median overall survival, mOS) 分别为 29.6 个月和 24.4 个月 ( $HR = 0.58, 90\% CI: 0.34 \sim 0.99; P = 0.046$ ), 这一获益在 III~IV 期患者中最为显著, 试验组 mOS 未达到, 而对照组为 24.4 个月 ( $HR = 0.49, 90\% CI: 0.25 \sim 0.97; P = 0.041$ )。2 组间毒性反应差异无统计学意义。基于此临床试验结果, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗作为 HER2 阳性的晚期或者复发性子宫

浆液性癌或癌肉瘤的一线可选择治疗方案<sup>[41]</sup>。

在卵巢癌中,Bookman 等<sup>[42]</sup>进行的临床研究发现,在 HER2 高表达复发性难治性卵巢癌患者中曲妥珠单抗单药治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 7.30%,曲妥珠单抗单药治疗复发性卵巢癌依赖于 HER2 过表达率。一项 II 期临床研究评估了曲妥珠单抗联合卡铂+紫杉醇方案应用于 HER2 过表达或基因扩增晚期卵巢癌的疗效和安全性<sup>[43]</sup>,该研究对 320 例患者进行 HER2 状态筛查,入组 7 例 HER2 表达阳性(IHC 2+ 或 3+, 且 FISH 阳性)的铂耐药型患者,接受在卡铂+紫杉醇方案化疗的基础上联合曲妥珠单抗治疗,3 例患者完全缓解(complete response, CR),3 例患者疾病稳定(stable disease, SD),提示曲妥珠单抗联合卡铂+紫杉醇方案可能对铂耐药型 HER2 阳性晚期卵巢癌有效。Gordon 等<sup>[44]</sup>开展的一项 II 期多中心临床研究旨在评估帕妥珠单抗在晚期复发性卵巢癌患者中的疗效,该研究纳入 61 例复发性卵巢癌患者,所有患者均接受帕妥珠单抗单药治疗,其中 4.30% 的患者获得缓解,mPFS 为 6.6 周,研究未达预设的终点。另一项 II 期临床研究旨在评估帕妥珠单抗联合吉西他滨治疗铂耐药复发卵巢癌患者的有效性和安全性,结果发现,与安慰剂+吉西他滨组相比,帕妥珠单抗+吉西他滨组患者的 PFS 有获益,但 2 组比较差异无统计学意义( $HR=0.66, 95\%CI: 0.43\sim1.03; P=0.070$ ),2 组 ORR 分别为 13.80% 和 4.60%;在 HER3 mRNA 低表达( $n=61$ )亚组中,帕妥珠单抗+吉西他滨组与吉西他滨单药组比较,PFS 时间明显改善( $HR=0.32, 95\%CI: 0.17\sim0.59; P<0.001$ )<sup>[45]</sup>。但后续的帕妥珠单抗治疗铂耐药复发卵巢癌 III 期临床试验(PENELOPE 研究)发现,相较于单纯化疗,帕妥珠单抗联合化疗(拓扑替康、紫杉醇或吉西他滨)并未显著改善 HER3 mRNA 低表达铂耐药患者的 PFS,在吉西他滨和紫杉醇队列中,联合帕妥珠单抗组有延长 PFS 的趋势<sup>[46]</sup>。上述临床试验结果初步表明,单克隆抗体单药治疗复发性卵巢癌患者的抗肿瘤效果有限,只有联合化疗才可能对铂耐药卵巢癌有一定疗效。

在子宫颈癌中,一项开放标签、国际 II 期篮子研究 SGNTUC-019 (NCT04579380) 正在进行中,包括 HER2 阳性子宫颈癌和子宫体癌队列,旨在评估图卡替尼和曲妥珠单抗在 HER2 过表达、HER2 扩增或激活突变的局部晚期、不可切除或转移实体瘤患者中的疗效<sup>[47]</sup>。

推荐意见:紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗可作为 HER2 阳性的晚期或者复发性子宫浆液性癌或癌肉瘤的一线可选择治疗方案(证据质量等级:B 强推荐)。

靶向 HER2 的单克隆抗体联合化疗可用于铂耐药型 HER2 阳性晚期或复发性卵巢癌的治疗(证据质量等级:B 弱推荐)。

## 5.2 小分子 TKI

部分研究探索了小分子 TKI 在妇科恶性肿瘤中的抗肿瘤效果。在子宫内膜癌中,一项 II 期临床研究探索了拉帕替尼在持续性/复发性子宫内膜癌患者中的疗效和安全性,30 例可评估患者中 3 例 PFS $\geq 6$  个月,仅 1 例患者观察到客观缓解,且该研究并未通过 HER2 检测筛选受试者入组<sup>[48]</sup>。在子宫颈癌中,Monk 等<sup>[49]</sup>一项 II 期探索性临床研究,观察拉帕替尼和帕唑帕尼单药或二者联合在晚期、复发性子宫颈癌中的疗效,联合治疗组因不良反应被提前终止,拉帕替尼单药和帕唑帕尼单药治疗的 ORR 分别为 5.00% 和 9.00%,mPFS 分别为 17.1 周和 18.1 周,mOS 分别为 39.1 周和 50.7 周,帕唑帕尼单药较拉帕替尼单药疗效更佳,但该研究入组时未进行 HER2 检测。另一项 II 期临床试验评估了奈拉替尼单药治疗 HER2 基因突变的复发性或转移性子宫颈癌患者的有效性与安全性(SUMMIT 研究)<sup>[50-51]</sup>。22 例子宫颈癌患者中,18 例为腺癌,4 例为鳞癌,患者既往全身化疗方案中位种类为 2 种(范围 1~4),较常见的 HER2 变异是 S310F/Y 突变( $n=13; 59.10\%$ ),4 例患者部分缓解(ORR 为 18.20%; $95\%CI: 5.20\sim40.30$ ),6 例患者病情稳定 $\geq 16$  周(临床获益率为 45.50%; $95\%CI: 24.40\sim67.80$ ),中位持续时间为 7.6 个月( $95\%CI: 5.60\sim12.30$ ),mPFS 为 5.1 个月( $95\%CI: 1.70\sim7.20$ )。较常见的不良事件为不同级别的腹泻(90.90%)、恶心(54.50%)和便秘(54.50%)。该研究提示,奈拉替尼在 HER2 基因突变的复发性或转移性子宫颈癌中有一定疗效,但纳入样本量较少,有待深入研究。在卵巢癌中,目前仅有少数的个案报道探索吡咯替尼用于 HER2 阳性的复发性卵巢粘液性癌<sup>[52]</sup> 和复发性卵巢透明细胞癌<sup>[53]</sup> 的疗效。

推荐意见:奈拉替尼可用于 HER2 基因突变的复发性或转移性子宫颈癌患者(证据质量等级:C 弱推荐)。

## 5.3 ADC

近年来,多项研究探索了靶向 HER2 蛋白的 ADC 药物在妇科恶性肿瘤中的治疗效果,并取得一定成效,ADC 在妇科恶性肿瘤治疗中展示出良好的应用前景。一项全球多中心 II 期临床试验[DESTINY-PanTumor02(DP-02)]评估了 T-DXd 治疗晚期转移性实体瘤的疗效和安全性,包括胆管癌、膀胱癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌和其他恶性肿瘤在内的 7 个队列入组,纳入经前线治疗失败、HER2 IHC2+ 或

3+的患者,包含既往接受抗 HER2 治疗者<sup>[54]</sup>。结果显示,T-DXd 在 HER2 表达阳性的子宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌中 ORR 分别为 50.00%、57.50% 和 45.00%,mPFS 分别为 7.0、11.1 和 5.9 个月;在 IHC 3+亚组中,3 种妇科恶性肿瘤的 ORR 分别为 75.00%、84.60%和 63.60%,铂耐药型复发性卵巢癌患者的 mPFS 为 12.5 个月,子宫颈癌和子宫内膜癌患者的 mPFS 尚未达到。T-DXd 在三大妇科恶性肿瘤中均显示出良好的抗肿瘤活性和持续的肿瘤缓解作用。基于此研究结果,2024 年 FDA 批准用于既往接受过全身治疗且无其他满意替代治疗方案的不可切除或转移性 HER2 IHC 3+实体瘤成人患者,并被 NCCN 指南推荐用于 HER2 高表达(IHC 2+或 IHC 3+)的复发性子宫内膜癌、子宫颈癌以及铂耐药复发性卵巢癌患者的二线或后线治疗<sup>[41,55-56]</sup>。

STATICE 试验(NCCH1615)是一项 II 期、多中心、单臂临床研究,旨在评估 T-DXd 在既往接受过标准化疗的晚期或复发性表达 HER2 子宫癌肉瘤患者中的疗效和安全性<sup>[57]</sup>。所有纳入的患者 HER2 免疫组化评分均 $\geq 1+$ ,分为 HER2 过表达组(免疫组织化学评分 $\geq 2+$ ;22 例)和低表达组(免疫组织化学评分为 1+;10 例)。T-DXd 6.4 或 5.4 mg/kg 静脉滴入 1 次/3 周,直到出现不可接受的毒性事件或疾病进展。研究者评估 HER2 高、低表达组的总缓解率 ORR 分别为 54.50% (95%CI: 32.2~75.6) 和 70.00% (95%CI: 34.8~93.3),经独立评审委员会复核的 ORR 分别为 68.20%和 60.00%。HER2 过表达组的 mPFS 和 mOS 分别为 6.2 和 13.3 个月,HER2 低表达组的 mPFS 和 mOS 分别为 6.7 个月和未达到。20 例(61.00%)患者发生 $\geq 3$ 级不良事件,发生 1~2 级和 3 级肺炎/间质性肺病的患者分别为 8 例(24.00%)和 1 例(3.00%)。研究发现,不论肿瘤的 HER2 表达状态如何,T-DXd 均有良好的抗肿瘤效果,且毒性可控,其或能成为晚期或复发性子宫癌肉瘤患者新型的治疗选择。

维迪西单抗(disitamab vedotin, RC48-ADC)是我国自主研发的创新型 ADC,由 HER2 抗体通过连接子与抑制微管蛋白的甲基奥瑞他汀 E(monomethyl auristatin E, MMAE)连接组成<sup>[58]</sup>。2023 年 ASCO 上报告了一项 II 期临床研究 成果 P RaG3.0 (NCT05115500),RC48 联合放疗、细胞程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1,PD-1)/PD-L1 抑制剂、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)和白介素-2(interleukin-2, IL-2)治疗包括子宫颈癌、卵巢上皮性癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的妇科肿瘤,

ORR 为 66.70%。在该研究中,HER2 IHC 1+患者与 IHC 2+和 3+患者反应相似,具有良好的安全性<sup>[59]</sup>。2024 年欧洲妇科肿瘤学会(European Society of Gynaecological Oncology, ESGO)上报告的一项开放标签、多中心 II 期篮子临床研究成果 RC48-C018 (NCT04965519),旨在评估 RC48 单药治疗 HER2 表达的妇科恶性肿瘤有效性和安全性。该研究数据显示,RC48 治疗 HER2 表达的 22 例复发或转移性子宫颈癌患者,ORR 为 36.40%,中位缓解持续时间为 5.52 个月,mPFS 为 4.37 个月,12 个月的 OS 率为 66.00%。HER2 IHC 评分为 1+、2+或 3+的患者均能从 RC48 治疗中获益,并显示出可控的安全性<sup>[60]</sup>。2024 年欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)上报告的一项单中心回顾性研究旨在分析 RC48 治疗 HER2 表达的晚期或复发性妇科恶性肿瘤的疗效和安全性,研究纳入 27 例 HER2 表达(IHC 1+、2+、3+)的晚期或复发性妇科恶性肿瘤患者(18 例卵巢癌,7 例子宫颈癌,2 例子宫内膜癌),RC48 联合治疗方案占比为 96.00%,其中以 RC48+靶向治疗+免疫检查点抑制剂+化疗的联合方案占比最高(29.60%),其次为 RC48+靶向治疗+化疗(22.20%)以及 RC48+靶向治疗+免疫检查点抑制剂(14.80%)<sup>[61]</sup>。RC48 在 HER2 表达的妇科恶性肿瘤中整体疗效数据显示,ORR 为 54.50%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 72.70%,mPFS 为 6.60 个月。HER2 IHC 2+患者的 ORR 为 60.00%,HER2 IHC 1+患者的 ORR 为 50.00%。RC48 在治疗线数 $\leq 2$ 的患者中表现出更优的缓解效果,ORR 高达 61.50%。RC48 联合靶向和免疫治疗的三联方案疗效更优,ORR 为 54.50%。既往接受过 PD-1 抑制剂治疗的患者对 RC48 的疗效表现出更好的反应,ORR 为 60.00%。该研究显示,RC48 在妇科恶性肿瘤患者前线治疗中的优势以及在联合治疗中的价值,为后续临床试验的设计提供新的方向。2024 年国际妇科癌症学会(International Gynecologic Cancer Society, IGCS)报告的一项前瞻性、双队列、多中心、开放标签及 II 期临床研究(ChiCTR2300076740),探讨卡度尼利单抗联合 RC48 或白蛋白紫杉醇用于复发或转移性子宫颈癌的疗效及安全性<sup>[62]</sup>。经 1~3 线化疗后进展的复发或转移性子宫颈癌患者纳入研究,所有患者根据 HER2 表达情况分为队列 I (HER2 IHC 1+~3+)和队列 II (HER2 0)。队列 I 患者每 2 周接受卡度尼利单抗和 RC48 治疗,队列 II 患者每 3 周接受卡度尼利单抗和白蛋白紫杉醇治疗。目前已入组 17 例患者,其中可评估患者 10 例(队列 I 4 例,队列 II 6 例),中位随访时间为 4.1 个月(95%CI: 3.20~

5. 20)。队列 I 的 ORR 和 DCR 分别为 50.00%(2/4) 和 75.00%(3/4); 队列 II 分别为 66.70%(4/6) 和 88.30%(5/6)。2 个队列的毒性均可耐受。卡度尼利单抗联合 RC48 有望成为治疗 HER2 阳性子宫颈癌的有效组合。RC48 在妇科恶性肿瘤中的初步临床研究显示出良好的治疗效果, 随着研究的不断深入, RC48 的适应症有望拓展至更多的妇科恶性肿瘤患者。

推荐意见: T-DXd 可用于 HER2 高表达(IHC 2+, 3+)的复发性子宫内膜癌、子宫颈癌以及铂耐药复发性卵巢癌患者的二线或后线治疗(证据质量等级: B 强推荐)。T-DXd 可用于治疗 HER2 表达(IHC  $\geq$  1+)的晚期或复发性子宫肉瘤患者(证据质量等级: B 强推荐)。RC48 可用于 HER2 表达(IHC 1+, 2+, 3+)的复发、转移性子宫内膜癌、子宫颈癌、卵巢上皮性癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗(证据质量等级: B 弱推荐)。

## 6 HER2 与妇科恶性肿瘤的预后

目前大部分研究支持 HER2 蛋白过表达和(或)基因扩增是妇科恶性肿瘤患者生存和预后的不良因素。在子宫内膜癌中, 一项 Meta 分析纳入 16 项有关 HER2 的研究, 发现 HER2 水平升高与子宫内膜癌患者不良预后相关, OS 的风险比(hazard ratio, HR)为 1.98 (95% CI: 1.49 ~ 2.62), PFS 的 HR 为 2.26 (95% CI: 1.57 ~ 3.25)<sup>[63]</sup>。在卵巢癌中, 一项纳入 5 180 例卵巢癌患者的 Meta 分析发现, HER2 表达与卵巢癌患者 OS (HR = 1.57, 95% CI: 1.31 ~ 1.89,  $P < 0.001$ ) 和 PFS (HR = 1.26, 95% CI: 1.06 ~ 1.49) 呈负相关<sup>[64]</sup>。另一项有关上皮性卵巢癌的 Meta 分析发现, HER2 过表达与较差的 PFS (HR = 1.88, 95% CI: 1.46 ~ 2.41) 和腹水形成 (HR = 1.21, 95% CI: 1.02 ~ 1.42) 显著相关<sup>[65]</sup>。在子宫颈癌中, Martinho 等<sup>[66]</sup>研究通过 IHC 分析 229 例子宫颈癌(194 例腺癌和 35 例腺鳞癌) HER2 表达与临床结果的相关性, 单变量分析和多变量分析均显示, HER2 阳性与不良预后之间有相关性 ( $P$  分别为 0.071 和 0.059), 按 HER2 表达阴性、中度、过表达的分层生存分析显示, HER2 过表达与更差的预后相关 ( $P = 0.014$ ), HER2 过表达为子宫颈腺癌和腺鳞癌患者的独立预后因素。Noordhuis 等<sup>[67]</sup>旨在研究主要接受放疗(化疗)子宫颈癌患者生物标志物的预后和预测意义, 纳入 42 项研究共 250 例主要接受放疗(化疗)的子宫颈癌患者, 发现 EGFR 信号传导(EGFR 和 HER2)以及血管生成和缺氧(碳酸酐酶 9 和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ )途径的标志物与子宫颈癌预后不良相关, EGFR 和 HER2 也与患者较差的放疗(化疗)反应相关, 靶向这些途径并联合放化

疗或许有助于提高晚期宫颈癌患者的 OS 率。

推荐意见: HER2 过表达和(或)基因扩增与子宫内膜癌、卵巢癌患者的不良预后显著相关(证据质量等级: B 强推荐)。HER2 过表达可能与子宫颈腺癌及腺鳞癌的不良预后相关, 但其作为独立预后标志物的证据仍需进一步验证(证据质量等级: C 弱推荐)。

## 结语与展望

HER2 异常表达存在于一定比例的妇科恶性肿瘤中, 且与不良预后相关, 是有前景的治疗靶点。妇科恶性肿瘤中 HER2 病理检测指南的发布为规范 HER2 的检测建立了标准。联合评估 HER2 与其他生物标志物, 有助于在分子层面更全面地了解患者特征, 制定个体化治疗方案。抗 HER2 靶向治疗尤其是 ADC 药物在妇科恶性肿瘤中取得令人瞩目的抗肿瘤效果, 具有广阔的应用前景。未来仍需对 HER2 检测的标准和规范进行完善及补充, 对我国妇科恶性肿瘤患者 HER2 表达情况进行分析, 以筛选抗 HER2 靶向治疗的适宜患者群体。抗 HER2 靶向治疗单独或联合其他治疗方法在妇科恶性肿瘤患者中的疗效及安全性有待多中心、大样本临床数据进一步验证。本共识旨在明确 HER2 异常表达在妇科恶性肿瘤中的诊疗意义并提出指导性意见, 但并非唯一的实践指南, 不排除其他共识、意见与建议的合理性。

## 专家组组长

张 颀 中国医科大学附属第一医院

张师前 山东大学齐鲁医院

## 专家组成员(按姓氏笔画排序)

于 浩 山东第一医科大学附属肿瘤医院

王丹波 辽宁省肿瘤医院

王 冬 重庆大学附属肿瘤医院

王永军 首都医科大学附属北京积水潭医院

王志莲 山西医科大学第二医院

王纯雁 辽宁省肿瘤医院

王武亮 郑州大学第二附属医院

王国庆 陕西省肿瘤医院

王 珂 天津医科大学肿瘤医院

王 莉 河南省肿瘤医院

王 悦 河南省人民医院

王 静 湖南省肿瘤医院

曲芃芃 天津市中心妇产科医院

朱根海 海南省人民医院

孙立新 山西省肿瘤医院

孙 阳 福建省肿瘤医院

阳志军 广西医科大学附属肿瘤医院

李 力 广西医科大学附属肿瘤医院

李 宁 中国医学科学院肿瘤医院  
 李芳梅 中国医科大学附属第一医院  
 李贵玲 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
 李俊东 中山大学肿瘤防治中心  
 苏英杰 中国医科大学附属第一医院  
 杨宏英 云南省肿瘤医院  
 杨英捷 贵州医科大学附属医院  
 杨慧娟 复旦大学附属肿瘤医院  
 吴令英 中国医学科学院肿瘤医院  
 吴 强 江苏省肿瘤医院  
 邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院  
 范江涛 广西医科大学第一附属医院  
 林 安 福建省肿瘤医院  
 周 琦 重庆大学附属肿瘤医院  
 郑 虹 北京大学肿瘤医院  
 娄 阁 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院  
 袁光文 中国医学科学院肿瘤医院  
 高春英 吉林省肿瘤医院  
 郭瑞霞 郑州大学第一附属医院  
 黄 奕 湖北省肿瘤医院  
 程晓东 浙江大学医学院附属妇产科医院  
 蔡红兵 武汉大学中南医院  
 黎金婷 广西壮族自治区人民医院

#### 共同执笔作者(按姓氏笔画排序)

于 浩 山东第一医科大学附属肿瘤医院  
 苏英杰 中国医科大学附属第一医院  
 李芳梅 中国医科大学附属第一医院  
 邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院  
 张师前 山东大学齐鲁医院  
 张 颐 中国医科大学附属第一医院  
 黎金婷 广西壮族自治区人民医院

利益冲突 专家组所有成员均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Talia KL, Banet N, Buza N. The role of HER2 as a therapeutic biomarker in gynaecological malignancy: potential for use beyond uterine serous carcinoma[J]. *Pathology*, 2023, 55(1): 8-18.
- [2] Perrier A, Gligorov J, Lefèvre G, et al. The extracellular domain of Her2 in serum as a biomarker of breast cancer[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(6): 696-707.
- [3] 张晗, 刘继红, 丁怡, 等. 妇科恶性肿瘤抗 HER2 治疗的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2024, 59(5): 410-416.
- [4] King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel erbB-related gene in a human mammary carcinoma[J]. *Science*, 1985, 229(4717): 974-976.
- [5] Galogre M, Rodin D, Pyatnitskiy M, et al. A review of HER2 overexpression and somatic mutations in cancers[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 186: 103997.
- [6] Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(8): 553-563.
- [7] Meric-Bernstam F, Johnson AM, Dumbrava EEI, et al. Advances in HER2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2033-2041.
- [8] Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(2): 127-137.
- [9] Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Cancer*, 2020, 126(19): 4278-4288.
- [10] 梁寒, 李子禹, 张小田, 等. 胃癌抗 HER2 治疗中国专家共识(2024 年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(23): 1189-1205.
- [11] 全慧霞, 林仲秋. 妇科肿瘤人表皮生长因子受体 2 相关研究进展及检测方法[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(1): 74-84.
- [12] World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development[M/OL]. 2nd Edition (2014-12-18) [2025-01-31]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [13] 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.
- [14] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [15] Buza N, Roque DM, Santin AD. HER2/neu in endometrial cancer: a promising therapeutic target with diagnostic challenges[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(3): 343-350.
- [16] McNamara B, Mutlu L, Greenman M, et al. HER2 oncogene as molecular target in uterine serous carcinoma and uterine carcinosarcoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(16): 4085.
- [17] Ross DS, Devereaux KA, Jin C, et al. Histopathologic features and molecular genetic landscape of HER2-amplified endometrial carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(7): 962-971.
- [18] van Dijk D, Vermij L, León-Castillo A, et al. Clinical and molecular characteristics of high-risk, recurrent, or metastatic endometrial cancer that is human epidermal growth factor receptor 2-low[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 43(4): 443-452.
- [19] Brodeur MN, Selenica P, Ma W, et al. ERBB2 mutations define a subgroup of endometrial carcinomas associated with high tumor mutational burden and the microsatellite instability-high (MSI-H) molecular subtype[J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(10): 2356-2368.
- [20] Andrikopoulou A, Zagouri F, Goula K, et al. Real-world evidence of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Efficacy in HER2-expressing gynecological malignancies[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1-8.
- [21] Chao WR, Lee MY, Lin WL, et al. Assessing the HER2 status in mucinous epithelial ovarian cancer on the basis of the 2013 ASCO/CAP guideline update[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(9): 1227-1234.
- [22] Yan B, Choo SN, Mulyadi P, et al. Dual-colour HER2/chromosome 17 chromogenic in situ hybridisation enables accurate assessment of HER2 genomic status in ovarian tumours[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(12): 1097-1101.
- [23] Chay WY, Chew SH, Ong WS, et al. HER2 Amplification and clinicopathological characteristics in a large Asian cohort of rare mucinous ovarian cancer[J/OL]. *Plos One*, 2013, 8(4): e61565 [2025-01-31]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3631219/pdf/pone.0061565.pdf>. DOI: 10.1371/journal.

- pone. 0061565.
- [24] Ersoy E, Cao QJ, Otis CN. HER2 protein overexpression and gene amplification in tubo-ovarian high-grade serous carcinomas [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(4): 313-319.
- [25] Kim YN, Chung YS, Park E, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 expression and subsequent dynamic changes in patients with ovarian cancer [J]. *Sci Rep*, 2024; 14(1): 7992.
- [26] Elvin J, Chalmers Z, Hou J, et al. Comprehensive genomic profiling of ovarian carcinomas identifies both ERBB2 amplifications and activating point mutations as biomarkers for anti-HER2 targeted therapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141: 176.
- [27] Itkin B, Garcia A, Straminsky S, et al. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in uterine cervical cancer: a systematic review and a meta-analysis [J/OL]. *PLoS ONE*, 2021, 16(9): e0257976 [2025-01-31]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8483403/pdf/pone.0257976.pdf>. DOI: 10. 21203/rs. 3. rs-288200/v1.
- [28] Xiang L, Jiang W, Ye S, et al. ERBB2 mutation: a promising target in non-squamous cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*. 2018, 148(2): 311-316.
- [29] 刘从容, 陈锐, 黄欣, 等. 妇科恶性肿瘤人表皮生长因子受体 2 病理检测指南 (2024 年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40 (11): 1094-1102.
- [30] Tueferd M, Couturier J, Penault-Llorca F, et al. HER2 Status in Ovarian Carcinomas: A Multicenter GINECO Study of 320 Patients [J/OL]. *PLoS One*, 2007, 2(11): e1138 [2025-01-31]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2042515/pdf/pone.0001138.pdf>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0001138.
- [31] Ross DS, Devereaux KA, Jin C, et al. Histopathologic features and molecular genetic landscape of HER2-amplified endometrial carcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(7): 962-971.
- [32] Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, et al. HER2 status in high-risk endometrial cancers (PORTEC-3): relationship with histotype, molecular classification, and clinical outcomes [J]. *Cancers*, 2020, 13(1): 44.
- [33] Jenkins TM, Cantrell LA, Stoler MH, et al. HER2 overexpression and amplification in uterine carcinosarcomas with serous morphology [J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46(4): 435-442.
- [34] Lee D, Kim N Y, Park J, et al. 765P HER2 expression in ovarian cancer: its relationship with HRD status, and other biomarkers [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35 (S2): S579-S579.
- [35] Lin CK, Lin WL, Chen FL, et al. Assessing the impact of polysomy-17 on HER2 status and the correlations of HER2 status with prognostic variables (ER, PR, p53, Ki-67) in epithelial ovarian cancer: a tissue microarray study using immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2011, 30(4): 372-379.
- [36] Nishio S, Ushijima K, Yamaguchi T, et al. Nuclear Y-box-binding protein-1 is a poor prognostic marker and related to epidermal growth factor receptor in uterine cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 703-708.
- [37] Rimawi MF, De Angelis C, Contreras A, et al. Low PTEN levels and PIK3CA mutations predict resistance to neoadjuvant lapatinib and trastuzumab without chemotherapy in patients with HER2 overexpressing breast cancer. [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3): 731-740.
- [38] 张丙忠, 周晖, 林仲秋, 等. 妇科恶性肿瘤抗体偶联药物临床应用指南 (2024 年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40 (5): 516-525.
- [39] Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (20): 2044-2051.
- [40] Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/neu (NCT01367002): updated overall survival analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (15): 3928-3935.
- [41] Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, et al. Uterine neoplasms, Version 1. 2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(2): 181-209.
- [42] Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 283-290.
- [43] Ray-Coquard I, Guastalla JP, Allouache D, et al. HER2 overexpression/amplification and trastuzumab treatment in advanced ovarian cancer: a GINECO phase II study [J]. *Clinical Ovarian Cancer*, 2008, 1(1): 54-59.
- [44] Gordon MS, Matei D, Aghajanian C, et al. Clinical activity of pertuzumab (rhuMAb 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer: potential predictive relationship with tumor HER2 activation status [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4324-4332.
- [45] Makhija S, Amler LC, Glenn D, et al. Clinical activity of gemcitabine plus pertuzumab in platinum-resistant ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1215-1223.
- [46] Kurzeder C, Bover I, Marmé F, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial evaluating pertuzumab combined with chemotherapy for low tumor human epidermal growth factor receptor 3mrna-expressing platinum-resistant ovarian cancer (PENELOPE) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2516-2525.
- [47] Bradley M, Fan J, Jorge R, et al. A phase 2 basket study of tucatinib and trastuzumab in solid tumors with human epidermal growth factor receptor 2 alterations: uterine and cervical cancer cohorts (SGNTUC-019, trial in progress) (1261) [J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 176 (S1): S165-S166.
- [48] Leslie KK, Sill MW, Lankes HA, et al. Lapatinib and potential prognostic value of EGFR mutations in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2): 345-350.
- [49] Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, et al. Phase II, open label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3562-3569.
- [50] Friedman CF, DSouza A, Bello Roufai D, et al. Targeting HER2-

- mutant metastatic cervical cancer with neratinib; Final results from the phase 2 SUMMIT basket trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2024,181:162-169.
- [51] Friedman CF, D'Souza AA, Tinker AV, et al. Neratinib in HER2-mutant, recurrent/metastatic cervical cancer (R/M CC): updated findings from the phase 2 SUMMIT basket trial[J]. *Ann Oncol*, 2022,33:S803-S804.
- [52] Xiangming F, Haibo M, Xinxin Y, et al. Case report: long-term clinical benefit of pyrotinib therapy following trastuzumab resistance in HER2-amplification recurrent mucinous ovarian carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022,12:1024677.
- [53] Jing W, Yang Y, Rongyuan Z, et al. Twenty-eight months progression-free survival after pyrotinib therapy for HER2-positive recurrent ovarian clear cell carcinoma: a case report[J]. *Ann Transl Med*, 2022,10 (6):387.
- [54] 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.
- [55] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, et al. NCCN Guidelines® Insights: cervical cancer, Version 1. 2024[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023,21(12):1224-1233.
- [56] 卢淮武,徐冬冬,赵喜博,等.《2024 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024,40 (2):187-197.
- [57] Nishikawa T, Hasegawa K, Matsumoto K, et al. Trastuzumab deruxtecan for human epidermal growth factor receptor 2-expressing advanced or recurrent uterine carcinosarcoma (NCCH1615): the STATICE trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(15):2789-2799.
- [58] 尹晓玉,路明,于泽芳,等.新型抗体偶联药物——维迪西妥单抗[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024,29 (11):1315-1320.
- [59] Xu M, Kong Y, Xing P, et al. 96 A novel therapy based on SBRT targeting HER2 expression advanced solid tumors (PRaG 3. 0 Regimen)[J]. *Radiother Oncol*, 2024,197 (S1):S262-S263.
- [60] Yuan G, Li G, Li Q, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of disitamab vedotin in HER2-expressing 2L recurrent or metastatic cervical cancer (r/mCC): Interim results of RC48-C018[J]. *J Clin Oncol*, 2024,42(16\_suppl):5528-5528.
- [61] Wang D, Li H, Xing Y, et al. 378MO Efficacy and safety of disitamab vedotin in treatment of HER2 expressed advanced or recurrent gynecological cancers[J]. *Ann Oncol*, 2024,35 (Sup4):S1546.
- [62] Gu H, Zhou J, Wang J, et al. PT002/ # 568 Cadonilimab in combination with disitamab vedotin or nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or metastatic cervical cancer: a prospective, double-cohort, multi-center, open-label, phase II clinical study (AK001)[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024,34(S3):A23-A24.
- [63] Yanli Z, Dong Z, Changguo G, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. [J]. *World J Surg Oncol*, 2015,13(1):208.
- [64] Hui, Luo, Xiaohui, Xu, Miaomiao, Ye et al. The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies[J/OL]. *PLoS One*, 2018,13(1):e0191972[2025-01-31]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5790275/pdf/pone.0191972.pdf>, DOI:10.1371/journal.pone.0191972.
- [65] Ouyang W, Xu L, Huang Z, et al. Role of HER family members in predicting prognoses in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis[J]. *Tumori*, 2015,101(6):595-602.
- [66] Martinho O, Silva-Oliveira R, Cury FP, et al. HER family receptors are important theranostic biomarkers for cervical cancer: blocking glucose metabolism enhances the therapeutic effect of HER inhibitors[J]. *Theranostics*, 2017,7(3):717-732.
- [67] Noordhuis Maartje G, Eijnsink Jasper JH, Roossink Frank, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo) radiation: a systematic review[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011,79:325-334.

收稿日期:2025-07-22 修回日期:2025-09-23 本文编辑:边莉

# 【本文文献著录格式】

中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会. 妇科恶性肿瘤抗 HER2 治疗中国专家共识(2025 年版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2025,32(24):1465-1474. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2025.24.01