



# 指南汇编



全球快速FISH领导者

药物基因组学多联检先行者

# 目录

乳腺癌HER2检测指南（2019版）	1-7
人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识（2021版）	8-13
胃癌HER2检测指南（2011版）	14-18
胃癌HER2检测指南（2016版）	19-23
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	24-29
子宫内膜癌分子检测中国专家共识（2021年版）	30-48
2021CSCO结直肠癌诊疗指南	49-54
2021CSCO食管癌诊疗指南	55-57
2021CSCO非小细胞肺癌诊疗指南	58-59



## ·共识与指南·

# 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)

《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》编写组

执笔人: 杨文涛(复旦大学附属肿瘤医院病理科/复旦大学上海医学院肿瘤学系 200032); 步宏(四川大学华西医院病理研究室/病理科, 成都 610041)

通信作者: 步宏, Email: hongbu@scu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.03.001

## Guideline for HER2 detection in breast cancer, the 2019 version

Recommended by Breast Cancer Expert Panel

Corresponding author: Bu Hong, Email: hongbu@scu.edu.cn

**【摘要】** 近年来针对 HER2 阳性乳腺癌的抗 HER2 治疗在临幊上取得了良好疗效,新的抗 HER2 药物也越来越多用于临幊。与此同时,HER2 检测中也出现了一些新进展和新问题。本指南以《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》为基础,补充相关领域的更新,旨在提高 HER2 检测的准确性和可重复性、更有效地评估乳腺癌患者的预后,并选择适合抗 HER2 靶向治疗的乳腺癌患者。

正确检测和评定乳腺癌的 HER2 蛋白表达和基因扩增状态对乳腺癌的临幊治疗及预后判断至关重要<sup>[1-2]</sup>。2006 年我国《乳腺癌 HER2 检测指南》的发布<sup>[3]</sup>对提高乳腺癌 HER2 检测水平起到了积极作用。我国病理学专家和临床专家于 2009 年和 2014 年联合发布了《乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)》<sup>[4]</sup>及《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》<sup>[5]</sup>,强调了 HER2 检测结果的判读标准、检测的技术路线、内外部质量控制等,对提高我国乳腺癌 HER2 检测的标准化水平起到了积极推动作用。近年来针对 HER2 阳性乳腺癌的抗 HER2 治疗(曲妥珠单抗、拉帕替尼)在临幊上取得了良好疗效,新的抗 HER2 药物如帕妥珠单抗、T-DM1、吡咯替尼等也越来越多用于临幊。与此同时,HER2 检测中也出现了一些新进展和新问题<sup>[6-11]</sup>。本指南以《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》为基础,补充相关领域的更新,旨在提高 HER2 检测的准确性和可重复性,更有效地评估乳腺癌患者的预后,并选择适合抗 HER2 靶向治疗的乳腺癌患者。

## 一、检测方法

推荐采用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法检测 HER2 蛋白的表达水平,应用原位杂交(in situ hybridization)法检测 HER2 基因扩增水平。原位杂交包括荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和亮视野原位杂交。常

用的亮视野原位杂交方法有显色原位杂交(chromogenic in situ hybridization, CISH)<sup>[12-13]</sup> 和银增强原位杂交(silver-enhanced in situ hybridization, SISH)<sup>[14-15]</sup>。上述检测方法各有优缺点,本指南推荐 IHC 与原位杂交相结合的检测策略。近年来有报道部分 HER2 基因突变患者也能从抗 HER2 靶向治疗中获益<sup>[16-17]</sup>,但 HER2 基因突变检测尚未作为预测 HER2 靶向治疗疗效的常规检测方法。HER2 基因 mRNA 相关研究也有报道<sup>[18]</sup>,也尚未用于临幊常规检测。

## 二、检测时机及临幊病理联系

所有乳腺原发性浸润性癌都应进行 HER2 检测。只要能获取肿瘤组织,对复发灶和转移灶也应该进行 HER2 检测。加强临幊病理沟通有助于对 HER2 检测结果的正确诠释和对抗 HER2 靶向治疗疗效的客观评价。临幊医师和病理医师应该注意 HER2 检测结果是否与组织病理学特征相符,如下列组织学类型通常为 HER2 阴性,包括组织学分级为 I 级的浸润性导管癌、经典型浸润性小叶癌、小管癌、黏液癌、筛状癌、髓样癌、分泌性癌、低级别腺鳞癌、腺样囊性癌等<sup>[9,19]</sup>。上述肿瘤如 HER2 检测结果为阳性,则视为检测结果与组织病理学特征不符合,需要核实诊断或重新检测。

## 三、HER2 检测流程

乳腺癌标本一般可先做 IHC 检测。IHC 3+判

断为 HER2 阳性, IHC 0 和 1+ 则判断为 HER2 阴性。IHC 2+ 者需进一步应用原位杂交的方法进行 HER2 基因扩增状态检测, 也可以选取不同的组织块重新检测或送其他实验室进行检测。

#### 四、组织标本的制备

1. 标本的类型:(1)手术切除标本;(2)粗针穿刺活检标本;(3)麦默通活检标本;(4)大于 100 个癌细胞的细胞学标本。

2. 标本的固定:所有乳腺癌标本离体后都应尽快固定(1 h 内)。固定时应将标本每隔 5~10 mm 切开, 并可在组织间嵌入纱布或滤纸等物。固定液量与所浸泡组织的比例应足够。固定时间以 6~72 h 为宜。

3. 固定液类型:3.7% 中性(磷酸缓冲)甲醛固定液。

4. 组织切片:(1)未染色的切片置于室温不宜超过 6 周,以防抗原丢失。(2)用于 IHC 染色者切片厚度以 3~5 μm 为宜,原位杂交法以 4~5 μm 为宜。(3)完成检测的切片,IHC 和亮视野原位杂交可按常规长期保存,FISH 结果应立即照相存档并于-20 ℃保存,建议至少保存 3 个月备查。(4)各种检测方法均应有 HE 染色切片作为比对。

#### 五、染色要求与结果判读

建议使用我国国家药品监督管理局批准的检测试剂盒<sup>[12]</sup>,对自行组配的检测系统则必须经过严格的内、外部质量控制,建立完善的实验室标准操作程序(SOP),并与权威机构批准的检测试剂盒进行比对,以保证检测结果的可靠性。

##### (一)IHC

1. 观察程序:应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。正常乳腺上皮不应出现强的细胞膜着色。

只评定浸润癌的着色情况,原位癌的着色不能作为评定对象。当原位癌伴有微浸润时,若 IHC 切片中能判断微浸润癌的 HER2 状态,应予以报告。若 IHC 切片中微浸润病灶过少,难以评估 HER2 状态时可予以备注。观察细胞膜着色的浸润癌细胞的比例及着色强度,若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(如伴明显挤压)的癌组织。

2. 结果判断及注意事项:结果判读标准(按每张切片计;图 1):0: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+:>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(图 2)。对于 2+ 的病例,应该用原位杂交做进一步检测,也可以选取不同的组织块重新检测或送条件更好的实验室进行检测。当出现下列情况时 HER2 状态为无法判断(indeterminate),包括标本处理不当、严重的组织挤压或边缘效应、检测失败等。应在报告中注明 HER2 状态无法判断的可能原因,并建议再次获取标本进行 HER2 检测。在乳腺浸润性微乳头状癌和部分有分泌现象的乳腺癌中,常呈特殊的基底及侧膜 U 型染色模式。此时若呈现弱-中等强度的细胞膜染色,应判为 HER2 2+,并需要行原位杂交检测进一步明确 HER2 状态<sup>[7,9]</sup>。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<sup>[20]</sup>。建议 HER2 的 IHC 检测报告中包括如下内容:患者信息(包括姓名、性别、年龄、门诊/住院号)、送检医师姓名、送检日期、

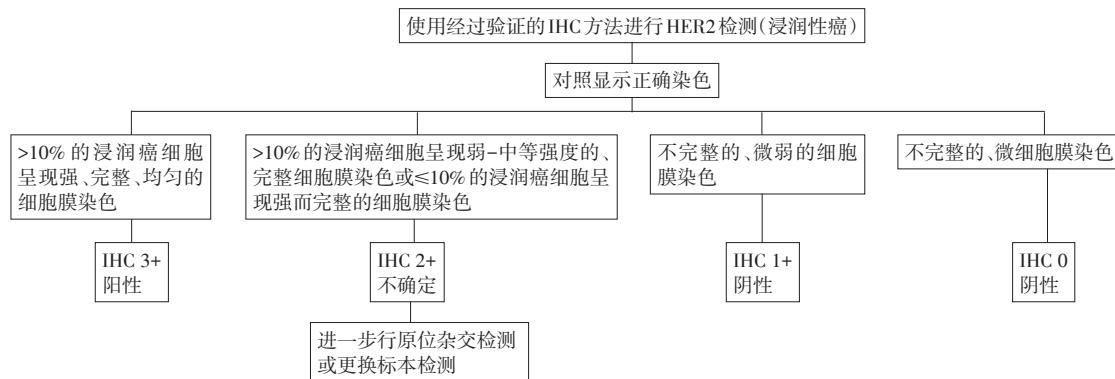


图 1 HER2 免疫组织化学检测判断标准

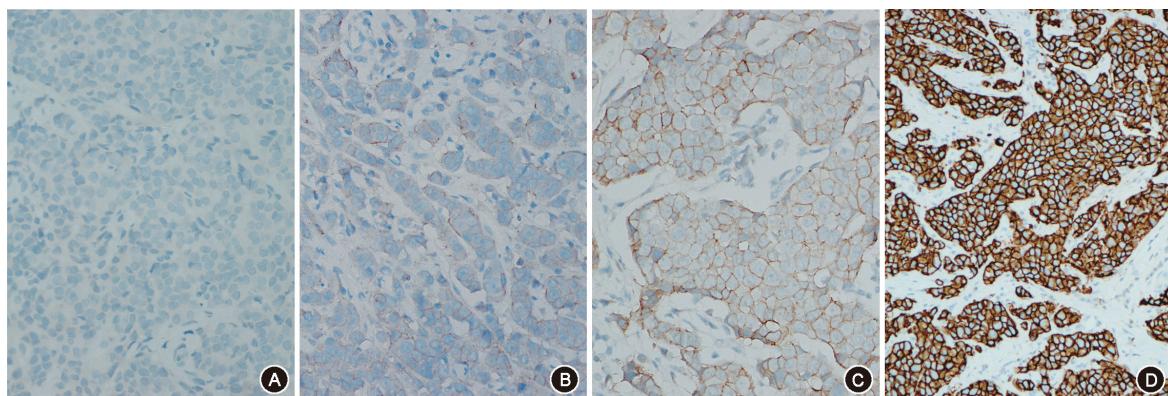


图2 浸润性乳腺癌HER2免疫组织化学染色结果,图A~D分别示0,1+,2+,3+ 高倍放大

病理编号、标本部位和类型、抗体类型、检测方法、是否使用图像分析、对照设置情况、样本量是否适合评估、判读结果(0、1+、2+、3+)。

3.质量控制: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SOP进行。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。IHC染色须设立阳性对照和阴性对照,以不同染色强度的组织芯片作为外对照为最佳。被检测切片中癌旁正常乳腺上皮细胞是很好的阴性内对照。利用计算机图像分析或人工智能有利于判断的准确性和可重复性,但必须经过病理医师确认其结果,且设备使用前必须进行校验。

## (二)FISH

FISH技术通过荧光标记的DNA探针与细胞核内的DNA靶序列杂交。在荧光显微镜下观察并分析细胞核内杂交于DNA靶序列的探针信号,以获得细胞核内染色体(或染色体片段)上基因状态的信息。目前进行HER2基因状态检测的探针多为同时含有HER2基因和该基因所在的第17号染色体着丝粒(CEP17)序列的双探针,也可采用仅含有

HER2基因的单探针。

1.观察程序:应在低倍镜下观察整张FISH切片,初步判断检测质量(如观察标本内血管内皮细胞、正常乳腺上皮细胞或淋巴细胞信号是否正常)以及是否存在HER2基因扩增的异质性。建议至少在2个代表性区域内计数≥20个浸润癌细胞,细胞数量过少的微浸润灶不宜行FISH检测。可以参照IHC切片先确定可能存在扩增的浸润性癌区域,然后于高倍镜(60倍或100倍物镜)下通过特异通道滤光片观察HER2和CEP17信号,并进行信号计数和比值计算。

2.结果判读及注意事项:应选择细胞核大小一致、核的边界完整、4'6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染色均一、细胞核无重叠、信号清晰的肿瘤细胞进行判读。随机计数至少20个浸润癌细胞核中的双色信号。在观察信号时,应根据情况随时调节显微镜的焦距,准确观察位于细胞核不同平面上的信号以免遗漏。双探针FISH的判读标准分以下5种情况(图3,4):(1)第1组,HER2/CEP17比值≥2.0,且平均HER2拷贝数/细胞≥4.0:此种情况判为FISH阳性。若HER2与CEP17信号的比值>20或众多

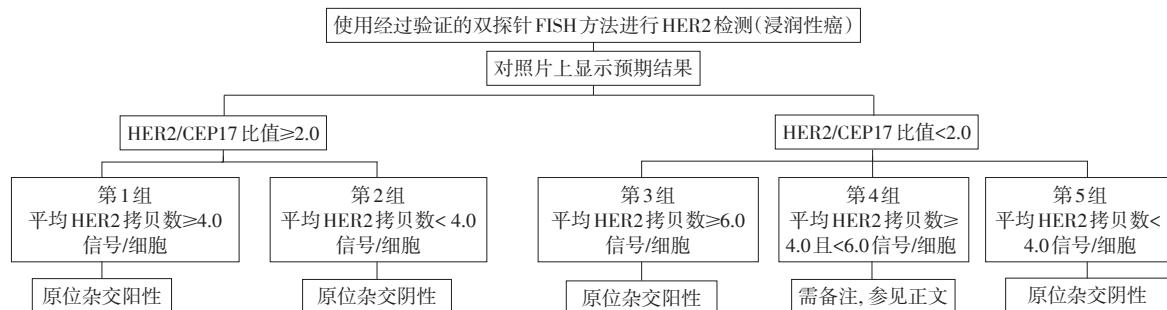


图3 HER2双探针原位杂交检测判断标准

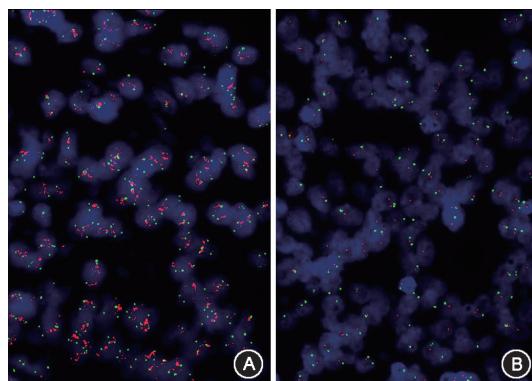


图4 浸润性乳腺癌HER2双探针荧光原位杂交检测结果,  
图A示阳性;图B示阴性 FISH法 高倍放大

HER2信号连接成簇时可直接判断为FISH阳性。(2)第2组,HER2/CEP17比值 $\geq 2.0$ ,平均HER2拷贝数/细胞<4.0:建议对此种情况增加计数细胞,如果结果维持不变,则判为FISH阴性。建议在报告中备注:在现有的临床试验数据中,缺乏充分依据显示此部分患者能从抗HER2靶向治疗中获益,对此组特殊人群尚需积累更多循证医学依据<sup>[21-22]</sup>。(3)第3组,HER2/CEP17比值<2.0,平均HER2拷贝数/细胞 $\geq 6.0$ :建议对此种情况增加计数细胞,如果结果维持不变,则判为FISH阳性。研究显示,若采用第17号染色体上的其他探针替代CEP17,此组病例中相当一部分的检测结果转变为HER2/CEP17>2.0,平均HER2拷贝数/细胞 $\geq 6.0$ 。此组特殊人群尚需更多循证医学依据的积累<sup>[21-22]</sup>。(4)第4组,HER2/CEP17比值<2.0,平均HER2拷贝数/细胞 $\geq 4.0$ 且<6.0,现有的循证医学依据显示,若HER2的IHC结果非3+,此类FISH结果的患者能否从抗HER2靶向治疗中获益目前尚不确定,需等待更充分的循证医学依据<sup>[23-24]</sup>。此种情况建议重新计数至少20个细胞核中的信号,如果结果改变,则对两次结果进行综合判断分析。如仍为上述情况,需要在FISH报告中备注:此类患者HER2状态的判断需结合IHC结果,若IHC结果为3+,HER2状态判为阳性。若IHC结果为0、1+或2+,HER2状态均判为阴性。(5)第5组,HER2/CEP17比值<2.0,平均HER2拷贝数/细胞<4.0:此种情况判为FISH阴性。单探针FISH的判读标准同CISH(见后文)。

无论上述哪一种情况,若出现IHC与原位杂交检测结果不一致的病例,建议进行多学科讨论,分析原因,并制定相应的治疗策略。必要情况下,还需和患者进行充分的沟通。建议在HER2的FISH检测报告中包括如下内容:患者信息(包括姓名、性

别、年龄、门诊/住院号)、送检医师姓名、送检日期、病理编号、标本部位和类型、探针信息、检测方法、是否使用图像分析、对照设置情况、样本量是否适合评估、判读结果(包括评估的细胞数量、平均HER2拷贝数/细胞、平均CEP17拷贝数/细胞、平均HER2拷贝数/平均CEP17拷贝数的比值)、检测结论(如阳性、阴性、需结合IHC结果、无法判读)。

3.质量控制:(1)内对照:使用上述同时含有HER2基因和CEP17序列的混合探针时,组织中 $\geq 75\%$ 的细胞核显示出双色信号视为杂交成功,并且双色信号互为对照,癌与非癌细胞互为对照。出现下列情况时应视为FISH检测失败,包括:<①对照样本未出现预期结果;②浸润癌病灶太小;③可计数信号的细胞<75%;④>10%的荧光信号位于细胞核外;⑤细胞核结构难以分辨;⑥有强的自发荧光。(2)外对照:应选择已知FISH阳性和阴性的标本片(或采用厂家提供的对照片)作为外对照,且杂交染色结果与预期相符。(3)如有可能,建议设置低扩增对照。

4.关于第17号染色体数目:FISH双探针检测中加入CEP17探针的目的是为了在检测HER2基因的同时检测第17号染色体数目,从而将第17号染色体的非整倍体与单纯的HER2基因扩增(尤其是低水平扩增)区分开<sup>[25]</sup>。但近年来的研究显示整条第17号染色体的多体罕见,CEP17的多体并不能代表整条第17号染色体多体<sup>[26-27]</sup>。部分乳腺癌中第17号染色体存在HER2基因和着丝粒的共同扩增<sup>[28]</sup>。越来越多的学者认为,与HER2/CEP17比值相比,HER2拷贝数对于HER2基因扩增的判断更为重要<sup>[29]</sup>。因此在HER2的FISH检测结果中除报告HER2/CEP17比值外,还应分别报告HER2拷贝数和CEP17的数值。有文献报道可使用多个第17号染色体上的其他基因探针替代CEP17进行FISH检测,以此来解决FISH结果特殊的困难病例的判读问题<sup>[24,27]</sup>。但这种检测经常会由于采用多个不同探针而获得多个不同结果,最后如何综合判断缺乏依据,因此目前不推荐常规应用。

5.关于HER2基因的异质性:浸润性乳腺癌中HER2表达或扩增可能存在异质性。虽然目前HER2基因异质性的临床意义尚不明确,但它可能导致IHC与原位杂交、原发灶与转移灶、穿刺标本与手术切除标本的检测结果不一致<sup>[30-31]</sup>。在原位杂交计数之前,应观察整张切片或使用IHC切片确定可能存在的HER2扩增区域。需要强调的是,即使存在异

质性,但只要扩增细胞连续、均质,且占浸润癌10%以上,就应明确报告为原位杂交阳性。可补充报告不同细胞群(>10%)的计数值(包括计数的细胞总数、HER2拷贝数、CEP17数值、HER2/CEP17比值),并报告扩增细胞群占所有浸润癌细胞的比例。

### (三)SISH

SISH中目前运用最广泛的是双色原位杂交(dual-color *in situ* hybridization, DISH)<sup>[32-33]</sup>。在此检测中通过二硝基苯(DNP)标记的探针检测HER2,并利用银染原位杂交DNP染色液进行显色。用地高辛标记探针检测CEP17,采用地高辛红染显色液。可在光镜下观察DISH结果,其中HER2在肿瘤细胞的细胞核中表现为黑色信号,CEP17为红色信号。也可采用仅针对HER2基因的单探针SISH。

1. 观察程序:结合HE染色,选定含有浸润性乳腺癌的靶区进行观察。选定区域内的大部分细胞需同时显示黑色和红色信号,且这些信号没有被非特异性背景染色覆盖。在4倍物镜下扫描整张切片,观察是否存在HER2扩增的异质性以及标本质量。然后于高倍镜(40倍或60倍物镜)下观察结果并进行信号计数和比值计算。建议至少在2个代表性区域内计数≥20个浸润癌细胞。

2. 结果判读:(1)应选择细胞核大小一致、核的边界完整、细胞核无重叠、红色和黑色两种信号清晰的细胞。随机计数至少20个浸润癌细胞核中的双色信号。(2)当存在HER2信号簇时,可根据单个拷贝大小估计拷贝数。双探针SISH的判读标准见双探针FISH(图3),单探针SISH的判读标准同CISH(见后文)。报告格式可参照FISH检测。

3. 质量控制:(1)内对照:可以乳腺组织中的正常细胞(如成纤维细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞、正常乳腺上皮细胞)的HER2信号和CEP17信号作为内对照。出现下列情况时应视为检测失败,包括:①对照未出现预期结果;②浸润癌病灶太小;③缺乏红色染色或黑色染色;④斑点伪影干扰计数;⑤严重消化过度或细胞核中空泡干扰计数;⑥非特异性背景染色强,干扰计数。(2)外对照:建议在每次染色过程中都加入阳性和阴性对照,以用于确认试剂质量和仪器功能。

### (四)CISH

在CISH检测中多使用地高辛标记的探针,在石蜡切片上进行原位杂交反应,再用鼠抗地高辛抗体和辣根过氧化物酶-抗鼠抗体进行免疫结合,二

氨基联苯胺显色后,在普通显微镜亮视野下观察HER2基因信号。也有关于双探针CISH的报道。CISH检测可以同时显示基因状态与组织形态学,且检测切片可长期保存。

1. 观察程序:结合HE染色,选定含有浸润性乳腺癌的靶区进行观察,区域内的大部分细胞需有棕色信号,且这些信号没有被非特异性背景染色覆盖。在低倍镜下观察整张切片,确定标本质量及是否存在HER2扩增的异质性。然后于高倍镜(40倍或60倍物镜)下进行信号计数。建议至少在2个代表性区域内计数≥20个浸润癌细胞。

2. 结果判读:(1)应选择细胞核大小一致、核的边界完整、细胞核无重叠、信号清晰的细胞。随机计数至少20个浸润癌细胞核中的HER2信号。(2)判读标准:肿瘤细胞平均HER2拷贝数/细胞<4.0为CISH阴性;肿瘤细胞平均HER2拷贝数/细胞≥6.0为CISH阳性。平均HER2拷贝数/细胞为≥4.0且<6.0:现有的循证医学依据显示,若IHC结果非3+,此类CISH结果的患者能否从抗HER2靶向治疗中获益目前尚不确定,需等待更充分的循证医学依据。此种情况建议重新计数至少20个细胞核中的信号,如果结果改变,则对两次结果进行综合判断分析。如仍为上述情况,建议在CISH报告中备注:此类患者HER2状态的判断需结合IHC结果,若IHC结果为3+,HER2状态判为阳性。若IHC为0、1+或2+,HER2状态判为阴性。

3. 质量控制:(1)内对照:可以乳腺组织中的正常细胞(如成纤维细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞、正常乳腺上皮细胞)的HER2信号作为内对照。出现下列情况时应视为检测失败,包括:①对照未出现预期结果;②浸润癌病灶太小;③缺乏细胞核内的棕色信号;④严重消化过度或细胞核中空泡干扰计数;⑤非特异性背景染色强,干扰计数。(2)外对照:建议在每次染色过程中都加入阳性和阴性对照(可采用厂家提供的质控对照片),用于确认试剂质量和仪器功能。

### 六、实验室要求

HER2蛋白和基因扩增的检测均应在内、外部质量控制良好的病理实验室进行,必须严格按照指南要求的程序操作,以保证结果的可靠性和准确性。不具备HER2检测条件的单位应按照指南规定妥善地准备好标本,提供给有质量保证的病理实验室进行检测。实验室内、外部质量控制和SOP的主要要求如下。

1. 开展乳腺癌HER2检测的实验室有责任确保其检测结果的可靠性和准确性。无论哪一种检测方法的开展均需要通过严格的比对验证,也可通过参加有关外部质量控制活动(建议每年进行1~2次)来实现。

2. 内部质量控制工作包括定期对相同组织的不同批次染色结果进行重复性分析,每次染色设置阳性、阴性对照,如有可能还应设置低表达/低扩增对照。检测相关的仪器和设备需定期维护、校验。

3. 应建立完善的SOP,并做好检测情况的记录和存档工作。

4. 任何操作程序和试剂的变化均应重新进行严格的比对验证。

5. 从事乳腺癌HER2检测的技术人员和病理医师应进行必要的培训和能力评估。

总之,准确的HER2检测是保障乳腺癌患者得到正确治疗的基石。影响HER2检测的各种因素贯穿于检测前、检测中及检测后的多个环节,规范化的操作程序和标准化的结果判读能提高HER2检测的准确性和可重复性。在HER2检测过程中一定要重视多学科合作的重要性,加强临床与病理的沟通交流有助于对HER2检测结果的正确判断及对治疗疗效的客观评价。

**免责声明:**本指南只代表本编写组观点,供各临床病理实验室结合各单位实际情况参照使用。随着科学知识的迅速发展,在本指南出版或更新之前可能出现新的证据。本编写组不对因使用本指南而引起的直接或间接损失承担任何责任。

**《乳腺癌HER2检测指南(2019版)》编写组成员(按拼音字母顺序排列):**白雪峰、鲍炜、步宏、曹友德、柴晓菲、常秀青、陈定宝、陈刚、陈林莺、崔树德、邓永键、邓云特、丁华野、方娜、冯振博、付丽、高鹏、高雪、郭德玉、郭凌川、郭双平、韩静绮、何洁华、何向蕾、赫淑倩、胡骏、胡夕春、黄波、黄传生、贾影、江泽飞、孔令非、郎荣刚、郎志强、李惠翔、李金范、李挺、李晓梅、李新军、梁锐、梁智勇、刘斌、刘冬耕、刘健、刘梅、刘霞、刘毅强、刘月平、刘志红、柳剑英、陆元志、路喜安、马韵、孟刚、牟坤、聂秀、牛昀、戚基萍、瞿伟、任国平、任国胜、阮秋蓉、邵牧民、邵志敏、沈丹华、师永红、石慧娟、水若鸿、孙文勇、孙兴旺、汤红平、唐峰、滕晓东、王超、王成勤、王聪、王鸿雁、王宽松、王丽霞、王明华、王强、王晓稼、王妍、王永胜、魏兵、翁阳、邬黎青、吴昊、吴焕文、肖秀丽、徐兵河、徐承平、徐方平、徐澍、薛德彬、薛卫成、杨承纲、杨华、杨举伦、杨荣、杨文涛、杨雯娟、杨向红、杨映红、姚敏、于宝华、袁静萍、曾瑄、张帆、张清富、张庆慧、张巍、张祥盛、张雨涛、张璋、张智弘、郑闪、郑唯强、周珏、周晓燕

**利益冲突** 所有作者均声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33):5287-5312. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364.
- [2] 倪韵碧, 杨雯娟, 步宏, 等. 乳腺癌HER2检测的必要性[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(2): 76-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.02.002.
- [3] 《乳腺癌HER2检测指南》编写组. 乳腺癌HER2检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(10):631-633.
- [4] 《乳腺癌HER2检测指南(2009版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2009版)[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(12): 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2009.12.013.
- [5] 《乳腺癌HER2检测指南(2014版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2014版)[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4): 262-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.04.012.
- [6] Ma F, Li Q, Chen S, et al. Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(27): 3105-3112. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.6179.
- [7] 杨飞, 杨文涛, 步宏. 乳腺癌HER2检测中的新问题[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(5): 289-292. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.05.001.
- [8] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 118-145. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2775.
- [9] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31): 3997-4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
- [10] Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(20): 2105-2122. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
- [11] Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(11): 1364-1382. DOI: 10.5858/arpa.2018-0902-SA.
- [12] Hanna WM, Kwok K. Chromogenic in-situ hybridization: a viable alternative to fluorescence in-situ hybridization in the HER2 testing algorithm[J]. Mod Pathol, 2006, 19(4): 481-487. DOI: 10.1038/modpathol.3800555.
- [13] 张瑰红, 施达仁, 梁晓曼, 等. 显色原位杂交和免疫组织化学检测乳腺癌HER2/neu基因状况和蛋白表达的对照性研究[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(10): 580-583.
- [14] 应建明, 郭蕾, 刘秀云, 等. 全自动银增强原位杂交检测乳腺癌患者人表皮生长因子受体2基因状态[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(24): 1674-1677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.24.005.
- [15] 许燕, 杨文涛, 杨飞, 等. 双色银染原位杂交与荧光原位杂交在乳腺癌HER2基因状态评估中的比较[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4): 226-230. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-

- 5807.2014.04.004.
- [16] Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(2): 224-237. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0349.
- [17] Zuo WJ, Jiang YZ, Wang YJ, et al. Dual characteristics of novel HER2 kinase domain mutations in response to HER2-targeted therapies in human breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(19): 4859-4869. DOI: 10.1158 /1078-0432.CCR-15-3036.
- [18] 武莎斐, 刘媛媛, 姜英, 等. HER2免疫组织化学结果不确定的乳腺癌原位 mRNA 表达特征[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(10): 725-728. DOI: 10.3760 /cma.j.issn.0529-5807.2015.10.008.
- [19] Haines GK, Wiley E, Susnik B, et al. HER2 in well differentiated breast cancer: is testing necessary? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(3): 551-556. DOI: 10.1007 /s10549-008-9893-8.
- [20] 杨雯娟, 魏兵, 陈敏, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌HER2免疫组织化学染色结果的判读方法探讨[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(1): 48-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.01.010.
- [21] Donaldson AR, Shetty S, Wang Z, et al. Impact of an alternative chromosome 17 probe and the 2013 American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists guidelines on fluorescence in situ hybridization for the determination of HER2 gene amplification in breast cancer[J]. *Cancer*, 2017, 123(12): 2230-2239. DOI: 10.1002 /cnr.30592.
- [22] Press MF, Sauter G, Buyse M, et al. HER2 gene amplification testing by fluorescent in situ hybridization (FISH): comparison of the ASCO-college of american pathologists guidelines with FISH scores used for enrollment in breast cancer international research group clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(29): 3518-3528. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6693.
- [23] Press MF, Villalobos I, Santiago A, et al. Assessing the new American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines for HER2 testing by fluorescence in situ hybridization: experience of an academic consultation practice[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016. DOI: 10.5858 /arpa.2016-0009-OA.
- [24] Shah MV, Wiktor AE, Meyer RG, et al. Change in pattern of HER2 fluorescent in situ hybridization (FISH) results in breast cancers submitted for FISH testing: experience of a reference laboratory using US Food and Drug Administration criteria and American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists guidelines[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(29): 3502-3510. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.8983.
- [25] Zhu X, Lu Y, Lu H, et al. Genetic alterations and protein expression of HER2 and chromosome 17 polysomy in breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(10): 1499-1504. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.04.023.
- [26] Marchiò C, Lambros MB, Gugliotta P, et al. Does chromosome 17 centromere copy number predict polysomy in breast cancer? A fluorescence in situ hybridization and microarray-based CGH analysis[J]. *J Pathol*, 2009, 219(1): 16-24. DOI: 10.1002/path.2574.
- [27] Tse CH, Hwang HC, Goldstein LC, et al. Determining true HER2 gene status in breast cancers with polysomy by using alternative chromosome 17 reference genes: implications for anti-HER2 targeted therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(31): 4168-4174. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.0107.
- [28] Varga Z, Tubbs RR, Wang Z, et al. Co-amplification of the HER2 gene and chromosome 17 centromere: a potential diagnostic pitfall in HER2 testing in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3): 925-935. DOI: 10.1007 /s10549-011-1642-8.
- [29] Viale G. Be precise! The need to consider the mechanisms for CEP17 copy number changes in breast cancer[J]. *J Pathol*, 2009, 219(1): 1-2. DOI: 10.1002/path.2593.
- [30] Vance GH, Barry TS, Bloom KJ, et al. Genetic heterogeneity in HER2 testing in breast cancer: panel summary and guidelines[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(4): 611-612. DOI: 10.1043/1543-2165-133.4.611.
- [31] 杨壹羚, 范宇, 邓荣刚, 等. 乳腺癌 HER2 基因遗传异质性与其临床病理特征的相关性研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(5): 540-545. DOI: 10.3760 /cma.j.issn.1003-9406.2010.05.014.
- [32] Mansfield AS, Sukov WR, Eckel-Passow JE, et al. Comparison of fluorescence in situ hybridization (FISH) and dual-ISH (DISH) in the determination of HER2 status in breast cancer [J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(2): 144-150. DOI: 10.1309 /AJCP13GJAQAYJMW.
- [33] 许燕, 杨文涛, 杨飞, 等. 双色银染原位杂交与荧光原位杂交在乳腺癌 HER2 基因状态评估中的比较[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4): 226-230. DOI: 10.3760 /cma.j.issn.0529-5807.2014.04.004.

(收稿日期:2018-11-27)

(本文编辑:倪婧 常秀青)

## · 标准与规范 ·

# 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识(2021 版)

中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

通信作者:江泽飞,解放军总医院肿瘤医学部,北京 100070,Email:jiangzefei@csc.org.cn;  
吴炅,复旦大学附属肿瘤医院,上海 200032,Email:wujiong1122@vip.sina.com;任国胜,  
重庆医科大学附属第一医院,重庆 400001,Email:ren726@126.com;宋尔卫,中山大学  
附属孙逸仙纪念医院,广州 500080,Email:songerwei02@aliyun.com

**【摘要】** 人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌临床占比 20% 左右。近年来,针对 HER2 的生物靶向药物成为治疗乳腺癌的重要突破。近年来,帕妥珠单抗、拉帕替尼、吡咯替尼和恩美曲妥珠单抗(T-DM1)等新的抗 HER2 药物不断研发成功上市,在 HER2 阳性乳腺癌的治疗中取得良好效果,改变了临床实践。但规范治疗是保证相关疗效的前提,为了更好地规范 HER2 阳性乳腺癌临床合理诊疗,做到“合适人群、合理时机、合适方案”,中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会和中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,根据 2016 年发表的“人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识”及《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》,结合近期国内外研究进展进行了更新,以供国内外同道参考。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 人表皮生长因子受体; 专家共识

人表皮生长因子受体 2(HER2)是乳腺癌重要的驱动基因和预后指标,也是抗 HER2 药物治疗的主要预测指标。抗 HER2 药物曲妥珠单抗的临床应用,改变了乳腺癌的诊治模式,大大改善了 HER2 阳性乳腺癌患者的预后,是乳腺癌靶向治疗的重要突破。近年来,帕妥珠单抗、拉帕替尼、吡咯替尼和恩美曲妥珠单抗(T-DM1)等新的抗 HER2 药物不断研发成功上市,在 HER2 阳性乳腺癌的治疗中取得良好效果,改变了临床实践。为了更好地规范 HER2 阳性乳腺癌临床合理诊疗,做到“合适人群、合理时机、合适方案”,中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会和中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,根据 2016 年发表的“人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识”<sup>[1]</sup> 及《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》<sup>[2]</sup>,结合近期国内外研究进展,专家讨论后更新共识如下。

## 一、HER2 标准化检测和结果判定<sup>[3]</sup>

1. 正确检测和评定乳腺癌的 HER2 蛋白表达和基因扩增状态,对乳腺癌的临床治疗和预后判断至关重要。

2. HER2 阳性的乳腺癌患者各阶段都需要使用 HER2 靶向药物治疗,标准检测很重要。

3. 要求对所有新诊断的浸润性乳腺癌进行 HER2 检测。只要有可能获取肿瘤组织,建议对复发灶或转移灶进行 HER2 检测。

4. HER2 的检测,须经有质量保证的病理实验室标准免疫组化(IHC)检测或原位杂交(ISH)检测。特别强调组织标本的标准采样、及时在 4% 中性甲醛溶液中充分固定及其他标准检查操作程序。

5. HER2 阳性包括 IHC 3+ 和(或)荧光原位杂交(FISH)阳性;IHC 2+,应进一步通过 ISH 等方法进行 HER2 基因扩增检查,目前的原位杂交方法包括

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210318-00679

收稿日期 2021-03-18

本文编辑 陈新石

引用本文:中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(17): 1226-1231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210318-00679.



FISH、显色原位杂交法(CISH)、银增强原位杂交(SISH)等方法进行HER2基因扩增检测;IHC1+或IHC0,则可判断为HER2阴性。

6. HER2 阳性判断也可以通过ISH检测,双探针ISH的结果判读标准如下:(1)当HER2/CEP17比值 $\geq 2.0$ 且平均HER2拷贝数/细胞 $\geq 4.0$ 时为HER2阳性;(2)HER2/CEP17比值 $< 2.0$ 且平均HER2拷贝数/细胞 $< 4.0$ 时为HER2阴性;(3)HER2/CEP17比值 $< 2.0$ 且平均HER2拷贝数/细胞 $\geq 6.0$ ,建议对此种情况增加计数细胞,如果结果维持不变,则判为FISH阳性;(4)HER2/CEP17比值 $< 2.0$ 且平均HER2拷贝数/细胞 $< 6.0$ ,但 $\geq 4.0$ ,此种情况建议重新计数至少20个细胞核中的信号,如果结果改变,则对两次结果进行综合判断分析。如仍为上述情况,需要在FISH报告中备注:此类患者HER2状态的判断需结合IHC结果,若IHC结果为3+,HER2状态判为阳性。若IHC结果为0、1+或2+,HER2状态应判为阴性;(5)HER2/CEP17比值 $> 2.0$ ,但平均HER2拷贝数/细胞 $< 4.0$ ,建议对此种情况增加计数细胞,如果结果维持不变,则判为FISH阴性。建议在报告中备注:在现有的临床试验数据中,缺乏充分依据显示此部分患者能从抗HER2靶向治疗中获益,对此组特殊人群尚需积累更多循证医学依据。

7. 复发转移性乳腺癌患者应尽量再检测HER2,以明确复发转移灶的HER2状态。特别是患者病情发展不符合HER2状态特点,更应重新检测<sup>[4]</sup>。

8. 基于HER2低表达患者可能从新型抗体偶联药物治疗中获益,且已有临床研究正在进行。因

此,临床中在原有HER2阴性定义的基础上,将HER2 IHC1+或IHC2+且ISH阴性的患者定义为HER2低表达。鉴于HER2蛋白低表达及阳性表达对于患者治疗及预后有重要意义,建议在每次染色过程中都加入阳性和阴性对照。

## 二、HER2阳性乳腺癌新辅助治疗

抗HER2治疗为基础的药物治疗,已经成为HER2阳性早期乳腺癌的基础方案。有效的新辅助治疗,可以获得更高的病理学完全缓解(pCR),而pCR患者较非pCR者有更长的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)。HER2阳性患者新辅助治疗,曲妥珠单抗联合化疗,比单用化疗有更高的pCR率,奠定了曲妥珠单抗在新辅助治疗中的基础地位。进一步研究提示,帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的“双靶”联合化疗,可进一步提高HER2阳性乳腺癌pCR率。

HER2阳性乳腺癌新辅助治疗近年关键性临床研究见表1,NOAH研究结果证实了曲妥珠单抗新辅助治疗的获益。NeoSphere研究<sup>[4]</sup>证实,在曲妥珠单抗联合化疗基础上,再联合帕妥珠单抗能够进一步提高HER2阳性患者的pCR率。PEONY研究<sup>[5]</sup>进一步在亚洲人群验证了NeoSphere研究结果。KRISTINE研究<sup>[6]</sup>证明了紫杉醇+卡铂联合曲妥珠单抗(H)+帕妥珠单抗(P)(TcbHP)方案在新辅助治疗中的有效性和安全性。

随着越来越多HER2阳性乳腺癌接受术前新辅助治疗,这些患者已经不能遵循术后辅助治疗的研究结果来决定后续治疗。KRISTINE研究显示,新辅助接受TcbHP治疗达到pCR的患者,术后继续完成1年双靶向治疗,3年无浸润性肿瘤复发发生

表1 HER2阳性乳腺癌新辅助治疗临床研究

研究	治疗组	对照组	入组时间	入组例数	入组条件	疗效
NOAH	AT-T-CMF+H	AT-T-CMF	2002~2005	235	1.T3N1或T4(包括炎性乳腺癌);2.任何T,N2~3(包括同侧锁骨上淋巴结)	pCR率:有H组43%、无H组22%
NeoSphere	T*HP	T*H; HP; TP	2007~2009	417	1.T2~3,N0~1;2.T2~3,N2~3;3.T4(包括炎性乳腺癌);4.任何N	pCR率:T*HP组45.8%、T*H组29.0%;5年PFS:T*HP组86%,T*H组81%
KRISTINE	T-DM1+P	T*CbH+P	2014~2015	444	Ⅱ~Ⅲ期乳腺癌	pCR率:T-DM1+P组44.4%、TCbH+P组55.7%;3年EFS:T-DM1+P组85.3%、TCbH+P组94.2%
PEONY	T*HP	T*H	2016~2017	329	早期乳腺癌(T2~3,N0~1,M0)或LABC(T2~3,N2~3,M0;T4,任何N,M0),且原发肿瘤>2cm	pCR率:双靶39.3%、单靶21.8%

注:HER2为人表皮生长因子受体2;A为多柔比星;C为环磷酰胺;Cb为卡铂;F为氟尿嘧啶;H为曲妥珠单抗;M为甲氨蝶呤;P为帕妥珠单抗;T为紫杉醇;T\*为多西他赛;pCR为病理学完全缓解;PFS为无病进展生存期;EFS为无事件生存;LABC为局部晚期乳腺癌

存(iDFS)率可达 97.5%，而未达到 pCR 的患者 3 年 iDFS 率为 84.2%。KATHERINE 研究<sup>[7]</sup>结果显示，无论新辅助采用双靶还是单靶治疗，对于非 pCR 的患者，T-DM1 辅助治疗的效果均优于曲妥珠单抗，中国人群亚组结果与总体人群一致。需要注意，该研究中术前接受双靶联合化疗的比例并不高。同时，目前缺乏直接对比 T-DM1 与 H+P 双靶辅助治疗疗效的研究数据。

#### 专家建议：

1. HER2 阳性乳腺癌术前新辅助治疗优先考虑含曲妥珠单抗的方案。专家普遍认为，在新辅助治疗阶段，凡是适合单靶向治疗的患者，均可以考虑曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶向治疗。

2. 优先选择紫杉类化疗联合双靶向治疗，如 TcbHP 方案，6 个周期；也可以选择 THP 方案，但临床研究中方案设计为 THP 新辅助治疗 4 个周期后手术，术后暂停双靶向治疗，完成 3 个周期的氟尿嘧啶+阿霉素+环磷酰胺(FEC) 后再继续双靶向治疗，专家对此方案的临床可行性存有争议。专家对蒽环序贯紫杉类联合双靶的方案(AC-THP) 接受程度较低。

3. 鼓励研究者设计符合科学性和伦理学要求的临床研究。

4. HER2 阳性新辅助治疗应完成预先计划的治疗周期，只有完成标准疗程后的病理学结果，才能根据是否达到 pCR，并结合新辅助治疗靶向药物使用情况，决定后续辅助治疗。

5. 术前接受抗 HER2 新辅助治疗的患者，术后辅助治疗策略要根据新辅助治疗方案和术后病理

结果决定，建议：(1) 新辅助治疗达到 pCR 患者，术后辅助治疗应继续原来的靶向治疗。术前仅使用曲妥珠单抗的患者，可以继续曲妥珠单抗；基于术后辅助治疗的临床研究结果，也可考虑采用双靶向治疗。(2) 未达到 pCR 的患者，若术前抗 HER2 治疗仅使用曲妥珠单抗的患者，可考虑双靶向治疗或 T-DM1；若术前已经使用抗 HER2 双靶治疗，优先推荐 T-DM1 的辅助治疗，也可考虑双靶向治疗。

#### 三、HER2 阳性乳腺癌辅助治疗

HER2 阳性早期乳腺癌术后辅助治疗，加用曲妥珠单抗，可显著降低复发和死亡风险，已成为 HER2 阳性早期乳腺癌辅助治疗的标准靶向治疗。后续研究显示，在含曲妥珠单抗方案的基础上，同期联合帕妥珠单抗，或完成 1 年曲妥珠单抗后序贯奈拉替尼，可进一步提高部分患者的疗效。

有关重要的临床研究结果改变了 HER2 阳性早期乳腺癌治疗模式(表 2)。HERA 研究<sup>[8]</sup>证明化疗后加曲妥珠单抗显著改善预后。B-31/N9831 研究<sup>[9]</sup>确立了 AC-TH 优于常规 AC-T 化疗。BCIRG 006 研究<sup>[10]</sup>确立了 TCbH 方案也优于 AC-T。APT 研究<sup>[11]</sup>显示小肿瘤患者使用 wTH 方案的 3 年无侵袭性疾病生存率可达 98.7%。对于双靶向辅助治疗，APHINTY 研究<sup>[12]</sup>结果首次证实了在高复发风险 HER2 阳性乳腺癌患者中，帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗能够进一步提高 iDFS，淋巴结阳性亚组获益更加显著。ExteNET 研究<sup>[13]</sup>提示在完成 1 年曲妥珠单抗治疗后序贯 1 年奈拉替尼，能够提高 II~III 期 HER2 阳性乳腺癌患者的 iDFS，但是伴随着较高的腹泻发生率，同时缺少在帕妥珠单抗联合曲妥珠单

表 2 HER2 阳性早期乳腺癌辅助治疗临床研究

研究	治疗组	对照组	入组例数	入组条件	疗效
N9831/B31	AC-TH	AC-T	4 046	淋巴结阳性；或高危淋巴结阴性(肿瘤>2 cm, HR 阳性；或肿瘤>1 cm, HR 阴性)；排除转移性疾病患者	10 年 DFS 率：73.7% 与 62.2% 10 年 OS 率：84% 与 75.2%
BCIRG006	T <sup>*</sup> CbH AC-T <sup>*</sup> H	AC-T <sup>*</sup>	3 222	淋巴结阳性；或高危淋巴结阴性(至少以下 4 项标准之一：肿瘤>2 cm, HR 阳性，组织学分级 2~3, <35 岁)；排除 T4，或 N2，或已知 N3，或 M1 患者	10 年随访 OS 获益见于 AC-TH 和 T <sup>*</sup> CbH
Jones et al	TC4H	无	493	淋巴结阳性或阴性，对于阴性患者，对肿瘤直径下限无要求；排除 III A 期、III B 期，或局部晚期，或 IV 期患者	3 年 DFS 率：96.9% 3 年 OS 率：98.7%
APT	wTH	无	410	肿瘤直径<3 cm；若存在前哨淋巴结微转移灶(<0.2 mm)，需解剖证实无进一步淋巴结转移；排除前哨淋巴结或腋窝较大转移	7 年 DFS 率：93.3% 7 年无 LRR 生存率：98.6%
APHINITY	化疗+H+P	化疗+H	4 805	淋巴结阳性或阴性，肿瘤>1 cm	6 年 OS 率：94.8% 与 93.9%；6 年 iDFS 率：90.6% 与 87.8%；对于淋巴结阳性高危亚组，6 年 iDFS：87.9% 与 83.4%
ExteNET	奈拉替尼	安慰剂	2 840	最初为：1~3 期，随机化前已完成 H 新辅助和辅助治疗≤2 年；2010 年修订为：2~3 期，已完成 H 治疗≤1 年	5 年随访 iDFS 率：90.2% 与 87.7%

注：HER2 为人表皮生长因子受体 2；A 为多柔比星；C 为环磷酰胺；DFS 为无疾病生存；Cb 为卡铂；H 为曲妥珠单抗；HR 为风险比；iDFS 为无浸润性疾病生存；LRR 为局部复发；OS 为总生存；P 为帕妥珠单抗；T 为紫杉醇；T<sup>\*</sup> 为多西他赛

抗 1 年辅助治疗后的数据。

**专家建议：**

1. 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗增加心脏毒性, 所以不建议与蒽环类化疗药同时使用, 但可与紫杉类化疗合用, 也可以与辅助放疗、辅助内分泌治疗同时使用。

2. 淋巴结阳性的患者, 推荐优先选择帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的双靶向治疗方案, 用药时间为 1 年。辅助化疗方案可选择紫杉类和蒽环或紫杉类和铂类, 6~8 个周期, 如 AC-THP、TCbHP。

3. 淋巴结阳性的患者, 无论激素受体阳性还是阴性, 都可以在 1 年曲妥珠单抗辅助治疗后序贯奈拉替尼强化治疗。若辅助治疗已经接受双靶向治疗, 部分专家认为也可考虑采用奈拉替尼后续强化治疗。

4. 淋巴结阴性的患者, 原则上选择单靶向治疗为主的方案, 如 AC-TH、TCbH。但伴有其他高危因素(如肿瘤>5 cm、HR 阴性)的患者, 也可以考虑双靶辅助治疗。

5. 对于复发风险较低的患者(肿瘤<2 cm 且淋巴结阴性)建议采用 TC+H 或 wTH 方案。

6. 对于激素受体阳性无需化疗或不能耐受化疗者, 曲妥珠单抗联合内分泌治疗也是可选方案。

**四、HER2 阳性复发转移性乳腺癌治疗**

对于复发转移性或首诊Ⅳ期 HER2 阳性乳腺癌, 研究显示抗 HER2 治疗可以带来明显获益, 提示要接受抗 HER2 为主的治疗方案。需要根据患者既往用药情况、激素受体情况、一般体质状态选择合适的靶向联合治疗方案。

1. 曲妥珠单抗为主的抗 HER2 研究: H0648g 和 M77001 研究<sup>[14-15]</sup>证实, 在紫杉类基础上联合曲妥珠单抗治疗, 能够显著提高 PFS 和 OS, 确立了曲妥珠单抗联合紫杉类在一线标准治疗的地位。CHAT 研究<sup>[16]</sup>证实, 对于能够耐受双药化疗的患者, 曲妥珠单抗联合多西他赛+卡培他滨, 比曲妥珠单抗联合多西他赛效果更好, 尤其适用于考虑维持治疗的患者。CLEOPATRA 研究<sup>[17]</sup>证实, 多西他赛联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶向治疗较多西他赛联合曲妥珠单抗单靶治疗, 可明显延长 PFS 和 OS。吡咯替尼Ⅱ期<sup>[18]</sup>研究, 纳入了部分既往未使用过曲妥珠单抗的患者, 结果显示吡咯替尼联合卡培他滨相比拉帕替尼联合卡培他滨可显著延长 PFS。HOPE 研究<sup>[19]</sup>结果表明, 伊尼妥单抗联合长春瑞滨, 治疗既往未接受曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性晚期乳

腺癌, 比单用长春瑞滨显著延长 PFS。临床研究结果显示, 在我国获批上市的曲妥珠单抗生物类似药, 与曲妥珠单抗具有同样的临床效应, 因此在临床实践中同样可以作为抗 HER2 单抗的选择。

2. 曲妥珠单抗失败后的抗 HER2 治疗: EGF100151 研究<sup>[20]</sup>显示, 拉帕替尼联合卡培他滨较单药卡培他滨可延长疾病进展时间。EMILIA 研究<sup>[21]</sup>证实, 相对于拉帕替尼联合卡培他滨, 单药 T-DM1 治疗有更显著的 PFS 和 OS 获益。PHENIX 研究<sup>[22]</sup>结果显示, 对于紫杉类和曲妥珠单抗治疗失败的患者, 吡咯替尼联合卡培他滨, 较单用卡培他滨可提高客观缓解率(ORR)和 PFS, 对照组中患者在疾病进展后序贯接受吡咯替尼单药治疗, 仍然可以有较好的获益。PHOEBE 研究<sup>[23]</sup>结果显示, 吡咯替尼联合卡培他滨组的 PFS 明显优于拉帕替尼联合卡培他滨组。NALA 研究<sup>[24]</sup>显示, 既往接受过≥2 种靶向治疗的转移性 HER2 阳性乳腺癌患者, 奈拉替尼联合卡培他滨, 比拉帕替尼联合卡培他滨可显著延长 PFS。DESTINY-Breast01 研究<sup>[25]</sup>显示, 抗 HER2 ADC 药物 DS8201 在晚期乳腺癌患者, 特别是后线治疗中显示出明显临床获益。HER2CLIMB 研究<sup>[26]</sup>显示, 图卡替尼联合曲妥珠单抗+卡培他滨后线治疗显著延长 PFS 及 OS, 特别是对于脑转移患者, 显著降低了疾病进展或死亡风险。

**专家建议:**

1. 应充分告知所有 HER2 阳性复发转移乳腺癌患者, 及时接受 HER2 靶向治疗的有效性及必要性。

2. 对于既往未使用过曲妥珠单抗的患者, 首选治疗应该是曲妥珠单抗为基础的治疗, 根据患者激素受体情况、既往(新)辅助治疗用药情况, 选择合理的联合治疗方案。专家组优先推荐紫杉类联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶向治疗(THP); 此外, 化疗+曲妥珠单抗及吡咯替尼+卡培他滨方案也是可选方案。

3. 对于既往使用过曲妥珠单抗的患者, 需根据既往曲妥珠单抗疗效判定, 若既往新辅助治疗有效、辅助治疗结束 1 年以后复发、或解救治疗有效后停药, 则考虑采用抗 HER2 单抗, 包括曲妥珠单抗、伊尼妥单抗及生物类似药。

4. 对于曲妥珠单抗治疗失败的患者, 优先推荐吡咯替尼联合卡培他滨, 也可采用 T-DM1 治疗, 吡咯替尼单药或联合其他化疗、拉帕替尼联合卡培他滨也是可选方案。

5. 曲妥珠单抗及酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗

失败患者的后线抗 HER2 治疗, 目前临床中并无标准, 专家建议结合患者既往靶向药物使用和获益情况合理决策, 可选择的方案有:(1)T-DM1;(2)DS 8201;(3)更换另一类 TKI 药物;(4)H+P 双靶联合其他化疗。

6. HER2 阳性/HR 阳性的复发转移性乳腺癌, 优先考虑抗 HER2 药物联合化疗, 部分不适合化疗或进展缓慢的患者, 也可考虑联合内分泌治疗, 还可考虑联合 CDK4/6 抑制剂。抗 HER2 药物联合化疗达到疾病控制的患者, 可考虑停化疗, 采用抗 HER2 药物联合内分泌维持治疗。

7. 抗 HER2 治疗联合化疗有效者应持续至少 6~8 周期, 根据肿瘤疗效和患者对化疗的耐受程度, 可考虑停化疗, 采用抗 HER2 药物维持治疗, 基于目前国内药物的可及性, 专家组建议尽量不要随意停用抗 HER2 治疗。

8. HER2 阳性晚期乳腺癌治疗过程中出现脑转移, 如果颅外病灶未进展, 经有效的局部治疗后, 可考虑继续使用原靶向治疗方案, 必要时更换为 TKI 药物。

## 五、临床研究与真实世界研究

临床研究的发展大大改善了 HER2 阳性乳腺癌的临床实践, 提高了患者的预后生存, 因此专家组鼓励各个阶段的患者积极参与科学设计的临床研究。同时, 专家组支持临床工作者积极开展 HER2 阳性乳腺癌真实世界研究, 以帮助解决目前临床中无需随机或难以随机的科学问题, 比如 T-DM1 对比吡咯替尼用于晚期乳腺癌, 以及新辅助治疗非 pCR 患者后续双靶与 T-DM1 的选择问题。

## 六、生物类似药

生物类似药, 是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药(主要为原研药)具有相似性的治疗用生物制品。其在上市时受到严格的法规监管, 需要提供完整的证实相似性的药学、非临床和临床试验数据。因此, 生物类似药与参照药在质量、安全性及有效性方面不存在有临床意义的差别, 它的应用在一定程度上可提高药品的可及性, 节约医疗成本。

## 七、结语

随着精准医学时代的到来, HER2 阳性乳腺癌诊疗取得了长足的发展, HER2 检测技术的不断完善以及结果读取的标准化为抗 HER 治疗提供了坚实的基础。抗 HER2 新药的研发及临床研究的进展则提供了更多的治疗选择并改善了患者的生存<sup>[26]</sup>。作者以现有的循证依据更新了诊疗共识, 希望病理

科、影像科临床学科继续紧密合作, 以标准的组织及分子病理学为基础, 结合科学合理的综合治疗, 遵循治疗指南, 结合临床经验, 尊重患者意愿, 合理安排各阶段治疗, 改善患者生活质量, 提高生存率。

专家组成员(按姓氏汉语拼音排列):程晶(华中科技大学同济医学院附属协和医院);崔树德(河南省肿瘤医院);范志民(吉林大学第一医院);冯继锋(江苏省肿瘤医院);耿翠芝(河北医科大学第四医院);黄建(浙江大学医学院附属第二医院);江泽飞(解放军总医院肿瘤医学部);姜军(陆军军医大学第一附属医院);蒋宏传(首都医科大学附属北京朝阳医院);金锋(中国医科大学第一附属医院);厉红元(重庆医科大学附属第一医院);廖宁(广东省人民医院);刘健(福建省肿瘤医院);刘强(中山大学孙逸仙纪念医院);刘荫华(北京大学第一医院);刘月平(河北医科大学第四医院);刘运江(河北医科大学第四医院);刘真真(河南省肿瘤医院);欧阳取长(湖南省肿瘤医院);潘跃银(中国科学技术大学附属第一医院);庞达(黑龙江省肿瘤医院);任国胜(重庆医科大学附属第一医院);邵志敏(复旦大学附属肿瘤医院);宋尔卫(中山大学孙逸仙纪念医院);孙刚(新疆医科大学附属肿瘤医院);孙涛(辽宁省肿瘤医院);唐金海(江苏省人民医院);佟仲生(天津医科大学附属肿瘤医院);王海波(青岛大学附属医院);王建东(解放军总医院第一医学中心);王坤(广东省人民医院);王殊(北京大学人民医院);王树森(中山大学附属肿瘤医院);王涛(解放军总医院第五医学中心);王翔(中国医学科学院肿瘤医院);王晓稼(浙江省肿瘤医院);王昕(中国医学科学院肿瘤医院);王永胜(山东省肿瘤医院);吴昊(复旦大学附属肿瘤医院);徐兵河(中国医学科学院肿瘤医院);严颖(北京大学肿瘤医院);殷咏梅(江苏省人民医院);余之刚(山东大学第二医院);袁芃(中国医学科学院肿瘤医院);张斌(辽宁省肿瘤医院);张建国(哈尔滨医科大学附属第二医院);张瑾(天津医科大学附属肿瘤医院);张频(中国医学科学院肿瘤医院);张清媛(黑龙江省肿瘤医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 2016[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(14): 1091-1096. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0376-2491. 2016.14.006.
- [2] Jiang Z, Song E, Wang X, et al. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) on diagnosis and treatment of breast cancer (2020 version) [J]. Transl Breast Cancer Res, 2020, 1:2.DOI:10.21037/tbcr-2020-2
- [3] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3): 169-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0529-5807. 2019.03.001.
- [4] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of

- neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 791-800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- [5] Shao Z, Pang D, Yang H, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-Positive breast cancer in Asia: the PEONY phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): e193692. DOI: 10.1001/jamaoncology.2019.3692.
- [6] Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1):115-126. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7.
- [7] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-Positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 617-628. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.
- [8] Lambertini M, Poggio F, Bruzzone M, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer patients before and after the introduction of trastuzumab: exploratory analysis of the GIM2 trial[J]. Int J Cancer, 2020, 147(1):160-169. DOI: 10.1002/ijc.32789.
- [9] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(33): 3744-3752. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
- [10] Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(11): 1121-1128. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70384-X.
- [11] Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(22): 1868-1875. DOI: 10.1200/JCO.19.00066.
- [12] Shao Z, Tseng LM, Huang CS, et al. Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(3):345-353. DOI: 10.1093/jjco/hya216.
- [13] Chan A, Delalage S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3):367-377. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3.
- [14] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101.
- [15] Marty M, Cognetti F, Maraninch D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(19): 4265-4274. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.173.
- [16] Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(6): 976-983. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6531.
- [17] Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 519-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- [18] Ma F, Ouyang Q, Li W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-Positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(29): 2610-2619. DOI: 10.1200/JCO.19.00108.
- [19] 边莉,徐兵河,邸立军,等.重组抗HER2人源化单克隆抗体联合长春瑞滨治疗HER2阳性转移性乳腺癌随机对照Ⅲ期临床研究[J].中华医学杂志,2020,100(30):2351-2357. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200116-00105.
- [20] Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 112(3):533-543. DOI: 10.1007/s10549-007-9885-0.
- [21] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 367(19): 1783-1791. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.
- [22] Yan M, Bian L, Hu X, et al. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHENIX): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. Transl Breast Cancer Res, 2020, 1: 13. DOI: 10.21037/tbcr-20-25.
- [23] Xu B, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(3):351-360. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30702-6.
- [24] Saura C, Oliveira M, Kim SB, et al. Reply to T. J. A. Dekker, D.-C. Mo et al, and A. Seidman et al[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3):254-255. DOI: 10.1200/JCO.20.02963.
- [25] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-Positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 610-621. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.
- [26] Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and capecitabine for HER2-Positive metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 597-609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.

## · 标准与规范 ·

# 胃癌 HER2 检测指南

《胃癌 HER2 检测指南》编写组

胃癌是全球常见的消化系统恶性肿瘤,中国为高发区,其预后较差。据报道约 20% 的进展期胃癌有 HER2 过表达或扩增<sup>[1-3]</sup>。一项国际多中心随机对照Ⅲ期临床研究(ToGA 试验)的结果显示,化疗联合针对 HER2 的曲妥珠单抗治疗可显著延长进展期胃癌患者的生存期<sup>[4-5]</sup>,基于这一结果,2010 年欧洲药品管理局及美国食品药品管理局(FDA)先后批准化疗联合使用曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性胃及胃和食管交界处癌(以下统称胃癌)患者。

准确的胃癌 HER2 表达和基因扩增检测结果是进展期胃癌 HER2 靶向治疗患者筛选和疗效预测的前提<sup>[5]</sup>。多项有关胃癌 HER2 检测的研究发现胃癌和乳腺癌 HER2 表达的不同,认为有必要建立符合胃癌特性的 HER2 检测流程和判读标准<sup>[6-8]</sup>。例如,胃癌形成 U 型(基底和侧面)不完整膜染色应视为阳性;胃癌中肿瘤异质性比乳腺癌更常见<sup>[9]</sup>;因此胃镜活检标本中 HER2 阳性的判读标准取消了细胞染色百分比的临界值,但是 10% 的临界值仍然适用于手术标本。为推动和推广我国胃癌 HER2 检测工作,在欧洲药品管理局和美国国立综合癌症网络(NCCN)指南提出的胃癌 HER2 检测的技术路线、结果判读标准和质量控制等方面的基础上,经国内有关专家讨论并结合国内胃癌 HER2 检测多中心临床研究,参照《乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)》<sup>[10]</sup>,现提出《胃癌 HER2 检测指南》(以下简称指南)。本指南将对胃癌 HER2 状态检测的流程和判断进行详细说明,以供有条件的开展胃癌 HER2 状态检测的实验室参考,从而达到检测操作程序和结果判读的标准化,准确的检测结果可帮助临床医师发现从曲妥珠单抗治疗中的获益患者。

### 一、HER2 检测方法

包括免疫组织化学染色(IHC)和原位杂交(*in situ* hybridization)技术,后者包括荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)和双色银染原位杂交(dual chromogen visualization with silver *in situ* hybridization, DSISH)。FISH 和 DSISH 两种检测方法符合率高,各有特点,其中 DSISH 是一种亮视野下检测 HER2 基因扩增的方法,易于观察<sup>[11]</sup>,被认为更具有实际应用价值<sup>[12-13]</sup>。本指南推荐 IHC 与 FISH 或 DSISH 相结合的检测策略。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.08.012

执笔人单位:200032 复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系(杜祥, E-mail: dx2008cn@yahoo.com.cn; 盛伟琪, E-mail: shengweiqi2006@yahoo.com.cn); 北京大学医学部病理科(郑杰, E-mail: zhengjie@bjmu.edu.cn)

### 二、HER2 检测适宜范围

有可能进行曲妥珠单抗治疗的进展期胃癌有必要行准确的 HER2 检测。

### 三、检测流程和结果判断

1. HER2 状态检测首先选用 IHC 法。

2. IHC 3+ 的病例判断为 HER2 阳性,无需进一步做原位杂交检测。

3. IHC 1+ 和 IHC 0 的病例,判断为 HER2 阴性,无需进一步做原位杂交检测。

4. IHC 2+ 的病例为不确定病例,需进一步行原位杂交检测,如原位杂交阳性,判断为 HER2 阳性;如原位杂交阴性,判断为 HER2 阴性。

### 四、组织标本的前期处理

1. 标本类型:手术切除标本和活检标本。原发病灶的手术切除标本最宜进行胃癌 HER2 检测;建议原发病灶的胃镜活检标本取 6~8 块,以获得足够的癌组织,多点活检能提高检测的准确性。所有标本均应有明确的病理诊断。

2. 标本固定:规范的标本固定是 HER2 检测质量的保障,能使组织形态保存良好,防止细胞内蛋白和核酸的降解。(1)所有标本应在离体后 20~30 min 内进行标记、切开、固定等初步处理。(2)采用新鲜配制的 4% 中性缓冲甲醛液作为固定液;固定液的量应为组织的 10 倍;标本的固定时间为 8~48 h(活检标本也应保证至少 1 h/mm 组织)。不宜使用其他固定液,因为非 4% 中性缓冲甲醛固定液可能会妨碍 IHC 和原位杂交检测的可靠性;不宜用微波快速固定组织。

3. 组织脱水和包埋:(1)采用常规组织脱水和包埋。应注意充分和良好脱水;(2)石蜡熔点应≤60 °C,避免标本长时间置于融化的石蜡中;(3)使用新鲜的石蜡,并定期更换;(4)石蜡包埋标本可转运至有条件的实验室进行 HER2 检测。

4. 蜡块选择和切片:(1)手术切除标本应选择具有肠型组织学结构的肿瘤组织蜡块,无肠型组织学结构的病例挑选代表性的肿瘤组织蜡块,并有 HE 染色证实;(2)切片厚度会影响检测结果,建议 IHC 切片厚度 3~5 μm,原位杂交切片厚度 4~5 μm;将切片裱置于洁净的涂胶载玻片上,放置于室温下过夜或 60 °C 1 h 干燥;(3)理想的切片应该在进行 HER2 检测前的短时间内进行,未染色的切片置于室温不宜超过 6 周,以防抗原丢失。

5. 脱蜡:用二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化。脱蜡不彻底会影响检测结果。

### 五、HER2 检测

### (一) IHC 检测方法

应当在有条件的实验室进行,拥有实验所需的仪器和设备及空间条件;实验室掌握包括标本的制备、抗体的选择、抗原修复方法及其他相关技术;实验室经过严格的内部和外部质量控制程序验证,建立完善的标准操作程序(SOP);实验室技术人员具备相关资质及经过合格培训。

1. IHC 方法:检测方法根据实验室条件可以选择手工染色、半自动染色和全自动免疫组织化学染色;使用全自动染色方法,更易取得实验批次间结果的一致性。

2. 抗体:建议使用中国 FDA 批准的试剂盒;自行组配和分装的抗体必须经过严格的内部和外部质量控制程序验证,并与相关机构批准的检测试剂盒进行比对,以保证检测结果的可靠性。

3. 染色过程:(1)手工染色方法:严格按照试剂盒的标准程序执行。使用 EnVision 法和高质量的 DAB 显色液以避免内源性生物素的影响。建议采用煮沸热修复方法进行抗原修复。具体操作如下:将一定量 0.01 mol/L 柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)置不锈钢煮锅内,用电磁炉加热煮沸后调至 95 ℃;放入脱蜡水化后的组织切片加热 15 min;停止加热后调至保温档保温 10 min;自然冷却至室温,取出玻片用 TBS 冲洗 2 遍,每遍 2 min,去除 TBS 液;染色过程中的每一步都要充分洗涤,始终保持切片潮湿;在显微镜下监控 DAB 显色过程,避免过度染色而造成很强的背景。(2)全自动染色:实验室应先进行严格的比对试验和程序优化;严格按照所用全自动染色仪器的优化程序和 SOP 执行。

4. 对照:无论采用何种 IHC 方法和抗体进行染色,每次检测均需设立阳性对照、阴性对照和空白对照。阳性对照可采用已被证实 HER2 IHC 3+ 的胃癌组织;被检测切片中癌旁形态正常的胃黏膜上皮组织是很好的阴性内对照;以 PBS 缓冲液代替一抗,作为空白对照。

5. 结果判读和评分:胃癌的 IHC 评分标准见表 1,参见图 1~4。(1)胃癌及乳腺癌的组织学特性有差异,两者 HER2 的表达特点不同,因此两者 IHC 检测结果判读和评分标准有所区别。(2)与乳腺癌相比,胃癌 HER2 表达显示更强的异质性,癌细胞的不完全性膜着色比较常见。(3)由于 IHC 染色的异质性强,在判读和评分时必须观察整张切片,建议先在低倍镜下观察。(4)根据 ToGA 研究经验<sup>[5]</sup>,可以

结合观察到清晰的肿瘤细胞膜完全性或基底侧膜、侧膜染色时使用的物镜倍数及染色强度,帮助观察者进行 IHC 评分,具体方法见表 2。(5)IHC 判读和评分时的注意事项:肿瘤组织细胞质、细胞核着色均为非特异性染色;结果判读应避开边缘及组织处理或形态不佳(如挤压明显)的癌组织。非肿瘤组织(肠化生及再生的胃上皮细胞膜)可能出现非特异性染色。

6. HER2 IHC 检测报告包含的内容信息:见表 3。

表 2 胃癌 HER2 免疫组织化学染色判读辅助方法

评分	物镜放大倍数	染色强度
3+	2.5×~5×	强着色
2+	10×~20×	弱-中等着色
1+	20×~40×	着色隐约可见
0	40×	无着色

表 3 胃癌 HER2 免疫组织化学检测报告应包括的内容

临床信息:姓名、性别、年龄、门诊/住院号
送检医师和联系方式
检测日期
标本信息:病理号/蜡块号
标本类型:手术切除或活检
肿瘤部位:胃食管交界处、胃底、胃体、胃窦、幽门管、转移灶
标本固定液种类(如果不是 4% 中性缓冲甲醛液应注明)
标本离体至固定时间(如有记录)
标本固定的时间(如有记录)
组织学类型/分级、Laurén 分型、临床分期 T N M
检测信息:
抗体信息(克隆号/生产商)
检测方法:手工、半自动、全自动
对照设置情况
样本量是否足够用于评估:是、否
具有膜着色的肿瘤细胞的百分比
着色的异质性:有、无
肿瘤细胞膜染色模式:完整、基底和侧膜(U-shaped)、两者皆有
判读结果:0, 1+, 2+, 3+ 或无法判读
结论:阳性;不确定;阴性;无法判读
检测人员:技术员 病理医师

注:如果使用了改良的被批准方法,在报告中应说明做了哪些改良并证实其有效性;如果使用未经批准的方法,则应明确地说明实验室对检测的操作和结果负责

表 1 胃癌 HER2 免疫组织化学染色判读和评分标准

标本类型	评分	HER2 过表达情况评估
手术标本		
无反应或 <10% 肿瘤细胞膜染色	0	阴性
≥10% 肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色;仅有部分细胞膜染色	1+	阴性
≥10% 肿瘤细胞有弱到中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色	2+	不确定
≥10% 肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色	3+	阳性
活检标本		
任何肿瘤细胞无膜染色	0	阴性
肿瘤细胞团微弱或隐约可见膜染色(不管着色的肿瘤细胞占整个组织的百分比)	1+	阴性
肿瘤细胞团有弱到中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色(不管着色的肿瘤细胞占整个组织的百分比,但至少有 5 个成簇的肿瘤细胞着色)	2+	不确定
肿瘤细胞的基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色(不管着色的肿瘤细胞占整个组织的百分比,但至少有 5 个成簇的肿瘤细胞着色)	3+	阳性

## (二) 原位杂交检测方法

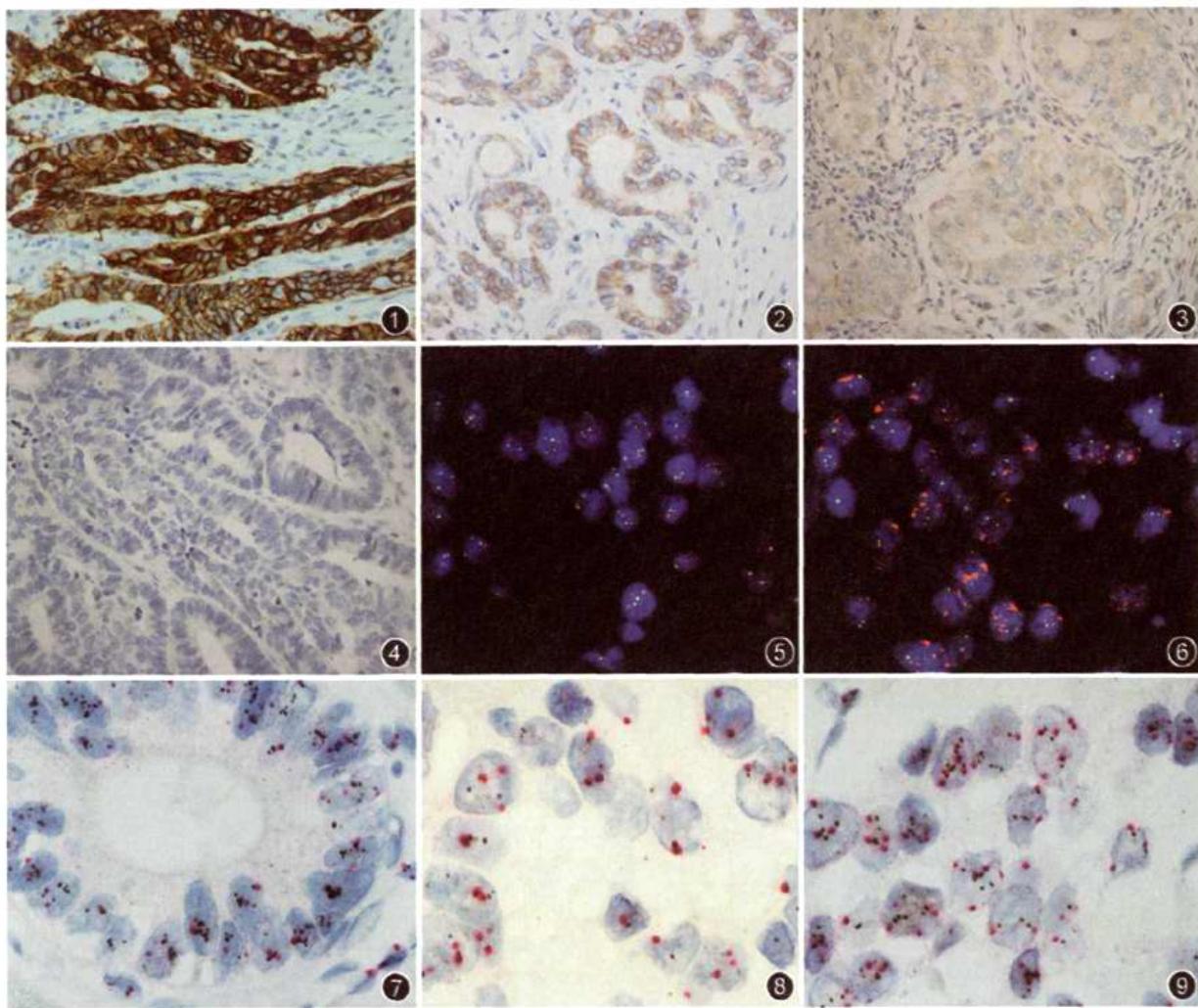
应当在有条件的实验室进行, 拥有 FISH 或 DSISH 检测所需的仪器和设备及空间条件; 实验室掌握包括标本的制备、预处理、消化、杂交、洗涤等整个流程中的相关技术; 实验室经过严格的内部和外部质量控制程序验证, 建立完善的 SOP; 实验室技术员具备相关资质及经过合格培训。

1. 原位杂交方法: 检测方法根据实验室条件可以采用 FISH 或 DSISH 方法。探针建议使用中国 FDA 批准的试剂盒。FISH 和 DSISH 的基本原理和判断标准相同, 均使用 HER2 基因和 17 号染色体着丝粒(CEP17)的混合探针, 杂交后分别计数肿瘤细胞内 HER2 和 CEP17 的信号数, 以两者的比值判断结果, 两者结果有很好的一致性。FISH 的特点是敏感, 双色荧光信号强度强, 易于观察计数, 但在荧光显微镜下不易观察组织学结构, 有时甚至难于辨认肿瘤细胞, 荧光

信号易淬灭, 切片不易长期保存; DSISH 的特点是在光镜亮视野下观察, 可结合组织学结构, 易于确认肿瘤成分, 切片可长期保存, 但信号强度特别是碱性磷酸酶显色的 17 号染色体红色信号强度有时较弱而不易评判, 当 17 号染色体多体时因有信号重叠也可致与 FISH 结果不一致。

2. 原位杂交对照的设定: 已知阳性和阴性胃癌病例为外对照; 同一切片中正常黏膜上皮、淋巴细胞或间质细胞为内对照。

3. 原位杂交结果判断: 胃癌 HER2 原位杂交判读方法参照 ToGA 研究经验<sup>[5]</sup>, FISH 结果如图 5, 6, DSISH 结果如图 7~9。(1)结果判读和评分: 观察时避免计数重叠的细胞核、分裂期的细胞核或被截断的细胞核; 不要计数不显示任何信号的细胞核和仅显示一种颜色信号的细胞核。建议先在 20× 物镜下观察整张切片找到肿瘤区域, 然后在 40× 物



**图 1** HER2 染色结果判读, 自动染色仪 IHC 3+, 肿瘤细胞基底侧膜、侧膜强染色  $\times 400$     **图 2** HER2 染色结果判读, 自动染色仪 IHC 2+, 肿瘤细胞团有弱到中度的基底侧膜、侧膜染色  $\times 400$     **图 3** HER2 染色结果判读, 自动染色仪 IHC 1+, 肿瘤细胞团微弱或隐约可见膜染色  $\times 400$     **图 4** HER2 染色结果判读, 自动染色仪 IHC 0, 肿瘤细胞无膜染色  $\times 400$     **图 5** FISH 染色结果判读, HER2 和 CEP17 信号各 1~2 个, 比值 1.65, 提示 HER2 基因无扩增  $\times 1000$     **图 6** FISH 染色结果判读, HER2 红色信号增多, 局部呈簇状, CEP17 信号 1~2 个, 比值 7.2, 提示 HER2 基因有扩增  $\times 1000$     **图 7** DSISH 染色结果判读, HER2 黑色信号扩增; CEP17 红色信号 1~2 个; 比值 10, 提示 HER2 基因有扩增  $\times 1000$     **图 8** DSISH 染色结果判读, HER2 和 CEP17 信号各 1~2 个, 比值 <0.8, 提示 HER2 基因无扩增  $\times 1000$     **图 9** DSISH 染色结果判读, HER2 和 CEP17 信号都超过 2 个, 17 号染色体为多体, 比值 <0.86, 提示 HER2 基因无扩增  $\times 1000$

镜下评价是否存在 HER2 扩增的异质性以及切片的质量,对 FISH 检测,进一步在 100× 物镜下观察肿瘤细胞核内的 FISH 信号,对 DSISH 检测,可直接在 40× 或 60× 物镜下观察。选择扩增程度最高的区域,至少 20 个连续肿瘤细胞核进行双色信号的计数和比值计算,HER2 信号总数与 CEP17 信号总数的比值 ≥2.2,判断为原位杂交阳性,即有扩增;众多信号连接成簇或 HER2 与 CEP17 信号比值 >20 时可不计算比值,判断为原位杂交阳性;HER2 信号总数与 CEP17 信号总数的比值 <1.8,判断为原位杂交阴性,即无扩增。为保证检测结果的准确性,建议 HER2 与 CEP17 信号比值在 1.8~2.2 之间时,再计数 20 个细胞的信号或由另一位医师计数,若比值 ≥2.0 判断为原位杂交阳性;比值 <2.0 判断为原位杂交阴性。在报告中应注明 HER2 和 CEP17 信号数的平均值;每个肿瘤细胞中 CEP17 信号数平均值 ≥3,定义为 17 号染色体多体,也应当在报告中说明。(2)若出现下列现象应视为检测失败,需要重新检测:外对照未出现预期结果;可计数信号的细胞 <75%;>10% 荧光信号出现于细胞质;细胞核结构难以分辨;FISH 结果有很强的自发荧光;组织消化过度,细胞核被损坏,边界不完整,FISH 表现为 DAPI 染色浅;组织消化不足,无信号;细胞核被切割得不完整,DSISH 结果中细胞核内有大量空泡;直径明显小于其他细胞或细胞核重叠;缺乏 HER2 或 CEP17 信号。

4. HER2 原位杂交检测报告内容信息见表 4。

**表 4 胃癌 HER2 原位杂交检测报告应包括的内容**

临床信息:姓名、性别、年龄、门诊/住院号
送检医师和联系方式
检测日期
标本信息:病理号/蜡块号
标本类型:手术切除或活检
肿瘤部位:胃食管交界处、胃底、胃体、胃窦、幽门管、转移灶
标本固定液种类(如果不是 4% 中性缓冲甲醛液应注明)
标本离体至固定时间(如有记录)
标本固定的时间(如有记录)
组织学类型/分级,Laurén 分型、临床分期 T N M
检测信息:
探针信息(生产商/商品号)
检测方法
对照设置情况:阳性对照、阴性对照
样本量是否足够用于评估
IHC 检测结果(0、1+、2+、3+ 或无法判读)
判读结果:
用于评估的肿瘤细胞数量
HER2 信号总数/CEP17 信号总数
HER2 信号数平均值/细胞核
CEP17 信号数平均值/细胞核
17 号染色体是否为多体
结论:阳性(扩增)、阴性(无扩增)、无法判读
检测人员: 技术员 病理医师

注:如果使用了改良的被批准方法,在报告中应说明做了哪些改良并证实其有效性;如果使用未经批准的方法,则应明确地说明实验室对检测的操作和结果负责

## 六、胃癌 HER2 检测的质控

胃癌 HER2 检测应在内、外部质量控制良好和有能力的病理实验室进行。

1. HER2 蛋白表达和基因扩增的检测必须在标本的采集、处理过程、IHC/原位杂交检测方法和评判标准诸方面严格按照指南要求执行,以保证结果可靠。
2. 不具备 HER2 检测条件的单位应按照指南要求,妥善处理和准备标本,提供给有质量保证的病理实验室进行检测。

3. 实验室内、外部质量控制和实验室标准操作流程的主要要求:(1)拟开展检测的实验室应选择 1~2 家已较好开展该项检测的实验室进行 25~100 例标本的比对验证。(2)实验室应积极参加有关外部质量控制活动,外部质控阳性和阴性结果的一致性应达到 90% 以上,每年应进行 1~2 次。(3)从事检测的实验室技术人员和病理医师应通过必要的培训和资格考核。(4)实验室应建立完善的 SOP 文件,并做好每次检测情况的记录和存档工作。(5)任何改变操作程序和试剂的行为均应重新进行严格的验证。(6)内部质控应包括同一组织不同批次染色结果的重复性分析。每次染色应设置阳性和阴性对照。(7)检测相关的仪器和设备需定期维护、校验。

免责声明:本指南只代表编写组观点,仅供参考使用,不对因使用本指南而引起的直接或间接损失负任何责任。

《胃癌 HER2 检测指南》编写组成员(姓名按汉语拼音字母顺序排列):步宏(四川大学华西医院病理科)、陈杰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科)、杜祥(复旦大学附属肿瘤医院病理科)、复旦大学上海医学院肿瘤学系)、黄丹(复旦大学附属肿瘤医院病理科)、复旦大学上海医学院肿瘤学系)、刘健平(四川大学华西医院病理科)、刘艳辉(广东省人民医院病理科)、吕宁(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所病理科)、盛伟琪(复旦大学附属肿瘤医院病理科)、复旦大学上海医学院肿瘤学系)、武鸿美(广东省人民医院病理科)、应建明(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所病理科)、郑杰(北京大学医学部病理科)、周晓燕(复旦大学附属肿瘤医院病理科)、复旦大学上海医学院肿瘤学系)

## 参 考 文 献

- [1] Tanner M, Hollmén M, Junnila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. Ann Oncol, 2005, 16(2):273-278.
- [2] Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. Ann Oncol, 2008, 19(9): 1523-1529.
- [3] Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. Br J Cancer, 2009, 100 (3):487-493.
- [4] Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor

- receptor 2 ( HER2 )-positive advanced gastric cancer ( GC ). J Clin Oncol, 2009, 27:18S(suppl; abstr LBA4509).
- [5] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer ( ToGA ): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2010, 376(9742):687-697.
- [6] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology, 2008, 52(7):797-805.
- [7] Rüschoff J, Nagelmeier I, Baretton G, et al. Her2 testing in gastric cancer. What is different in comparison to breast cancer? Pathologe, 2010, 31(3):208-217.
- [8] Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. Virchows Arch, 2010, 457 (3): 299-307.
- [9] Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. Ann Surg Oncol, 2011, In press.
- [10] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版). 中华病理学杂志, 2009, 38(12):836-840.
- [11] Boers JE, Meeuwissen H, Methorst N. HER2 status in gastro-oesophageal adenocarcinomas assessed by two rabbit monoclonal antibodies ( SP3 and 4B5 ) and two in situ hybridization methods ( FISH and SISH ). Histopathology, 2011, 58(3):383-394.
- [12] Langer R, Rauser S, Feith M, et al. Assessment of ErbB2 ( Her2 ) in oesophageal adenocarcinomas: summary of a revised immunohistochemical evaluation system, bright field double in situ hybridisation and fluorescence in situ hybridisation. Mod Pathol, 2011, In press.
- [13] Koh YW, Lee HJ, Lee JW, et al. Dual-color silver-enhanced in situ hybridization for assessing HER2 gene amplification in breast cancer. Mod Pathol, 2011, 24(6):794-800.

(收稿日期:2011-06-09)

(本文编辑:常秀青)

# 胃癌 HER2 检测指南(2016 版)

《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》专家组

正确检测和评价胃及胃食管结合部腺癌(也称为胃及胃食管交界腺癌,以下统称胃癌)的 HER2 蛋白表达和基因扩增状态对胃癌的临床诊疗具有重要意义。2011 年国内有关病理专家结合我国实际,制订了《胃癌 HER2 检测指南》<sup>[1]</sup>,对胃癌 HER2 状态的检测流程和检测过程的各个环节,包括样本固定、蜡块选择、检测方法、结果判读、质量控制等各方面都做了详细描述和规定,为规范我国胃癌 HER2 检测提供了理论和实践指导。

2011 版《胃癌 HER2 检测指南》发布已经 5 年,5 年来随着胃癌临床诊治的发展,国内胃癌 HER2 检测率显著提高,检测质量也明显改善,HER2 检测质量保证的重要性也得到了临床和病理人员的广泛认识。但与此同时,HER2 检测实践中的一些问题也不断显现,例如胃镜活检标本 HER2 检测未得到普及;原位杂交检测率低下,并由此导致大多数免疫组织化学染色(IHC)2+ 的胃癌病例未能最终明确 HER2 状态;部分单位 HER2 阳性率与国内外文献报道差异较大。此外,随着全球范围内胃癌 HER2 研究数据以及抗 HER2 靶向治疗经验的积累,人们对 HER2 在胃癌诊疗中的意义有了更深刻的认识,也对胃癌 HER2 检测有了更高的要求。胃癌 HER2 检测指南(2016 版)专家组通过总结我国近年来胃癌 HER2 检测现状和实践经验,结合国内外近年来在胃癌 HER2 领域的研究进展,对 2011 版《胃癌 HER2 检测指南》的内容进行了补充和更新,制定了《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》,供国内开展胃癌

诊疗的单位和进行胃癌 HER2 检测的实验室参考。

## 一、胃癌 HER2 检测结果及其临床意义

1. 胃癌 HER2 阳性率:2010 年发表的 ToGA 研究明确了胃癌 HER2 检测的意义,验证了检测流程和判断标准的有效性<sup>[2]</sup>。在该研究的入组阶段,运用 IHC 和荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 方法筛查了 3 803 例胃癌标本,结果显示,胃癌 HER2 阳性(IHC 2+/FISH 阳性或 IHC 3+) 所占比例为 16.6%<sup>[3]</sup>。此后,全球报道的、按照 ToGA 验证的流程和标准进行检测的胃癌 HER2 阳性率为 3.7%~20.2%<sup>[4-7]</sup>。中国一项汇集了 4 个大型医疗中心 1 年内连续胃癌手术病例(726 例)的多中心研究结果显示,中国人群胃癌 HER2 阳性率为 13%<sup>[8]</sup>。在全球胃癌 HER2 调研项目(HER-EAGLE)中,中国 11 家中心联合提供了 734 例胃癌病例,HER2 阳性率为 12%<sup>[9]</sup>。HER-EAGLE 项目也显示,各地区/国家的胃癌 HER2 阳性率存在差异。

2. 胃癌抗 HER2 靶向治疗的进展:ToGA 研究之后的多项临床试验结果进一步验证了曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性晚期胃癌的有效性和安全性。德国多中心观察性研究(HerMES)显示<sup>[10]</sup>,曲妥珠单抗联合不同化疗方案一线治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者,其治疗效果与 ToGA 研究结果相似,而且患者在治疗期间的健康相关生活质量评分保持稳定。一项中国的Ⅱ期临床研究进一步证实,曲妥珠单抗联合其他化疗药物治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者的中位总生存时间为 19.5 个月<sup>[11]</sup>,远高于 ToGA 研究的 16.0 个月。多个Ⅱ期临床研究也成功探索了曲妥珠单抗与多种化疗方案配伍的可行性<sup>[12-13]</sup>。此外,除了曲妥珠单抗之外的其他抗 HER2 靶向药物,如

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.007

通信作者:盛伟琪,200032 复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系, E-mail: shengweiqi2006@163.com

拉帕替尼、T-DM1 和帕妥珠单抗,也在晚期胃癌中开展了临床研究。在这些临床研究中,HER2 状态都是筛选入组患者最重要的指标之一。因此,明确胃癌 HER2 状态具有极其重要的临床意义。

**3. HER2 与胃癌预后的相关性:** HER2 与胃癌预后相关,但是否为胃癌独立的预后因子尚存争议。He 等<sup>[14]</sup>研究表明,HER2 是 Lauren 分型肠型胃癌的独立预后因子,该研究也被日本病理学会的新版胃癌 HER2 病理诊断指南引为证据<sup>[15]</sup>。但 HER2 与 Lauren 分型弥漫型胃癌的预后关系尚无定论。Qiu 等<sup>[16]</sup>研究显示,HER2 阴性的肠型胃癌患者生存结局最佳,而 HER2 阳性的弥漫型胃癌患者生存结局最差,HER2 联合 Lauren 分型是胃癌独立预后因子。此外,HER2 状态与胃癌淋巴结转移相关<sup>[17]</sup>。

## 二、胃癌 HER2 检测的一般原则

**1. 检测适用范围:** 本指南建议所有经病理诊断证实为胃癌的病例均有必要进行 HER2 检测;对于新辅助治疗后的病灶以及复发或转移病灶,如能获得足够标本,建议重新进行 HER2 检测。Park 等<sup>[18]</sup>研究结果显示,183 例初次胃镜活检样本诊断为胃癌且 HER2 为阴性的患者,接受一线治疗后不能切除或复发者再行胃镜活检并评估 HER2 状态,HER2 阳性率为 8.7%;另外 175 例胃癌原发灶 HER2 阴性的胃癌患者,其复发或转移灶的 HER2 阳性率为 5.7%,阳性率与转移部位密切相关(肝转移对比其他部位的阳性率分别为 17.2% 和 3.4%,  $P = 0.012$ )。该研究还发现,再检测后 HER2 为阳性的患者从化疗联合曲妥珠单抗的治疗中获益程度与初次检测 HER2 阳性的患者相似。《胃癌 HER2 检测:亚太工作组推荐》也建议应对胃癌患者的复发转移灶重新进行 HER2 检测<sup>[19]</sup>。

**2. 胃镜活检标本 HER2 检测:** 胃镜活检标本和手术标本均适用于 HER2 检测。胃镜活检标本和手术标本配对检测实验结果表明,二者检测结果的一致性较高<sup>[20-22]</sup>,少数不一致性与肿瘤异质性和胃镜取样不佳有关。此外,相关研究显示,新辅助治疗会影响胃癌 HER2 状态,治疗前活检标本和治疗后手术标本的综合判断有助于发现更多可能从曲妥珠单抗治疗中获益的患者<sup>[23-24]</sup>。因此,应当对胃镜活检标本的胃癌组织进行 HER2 检测。对于胃镜活检标本,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。取材应不少于 6 块组织,建议取 6~8 块。研究表明,当胃镜活检组织块数达到 5 块

时,活检标本与手术标本 HER2 状态的一致性可达到 90% 以上<sup>[25-26]</sup>。活检时应尽量避开变性坏死部位。

**3. 检测流程:** 胃癌 HER2 检测流程没有改变,参照 2011 版《胃癌 HER2 检测指南》<sup>[1]</sup>,IHC 方法仍为检测胃癌 HER2 的首选方法。IHC 3+ 的病例直接判定为 HER2 阳性,IHC 1+ 和 IHC 0 的病例直接判定为 HER2 阴性。IHC 2+ 的病例为“不确定”病例,需进一步行原位杂交检测最终明确 HER2 状态,如有扩增判定为 HER2 阳性,如无扩增则判定为 HER2 阴性。ToGA 研究入组前初筛的 3 280 例胃癌患者中,IHC 2+ 比例为 11.8% (388/3 280),其中 FISH 阳性的比例高达 54.6%<sup>[3]</sup>;Sheng 等<sup>[8]</sup>检测了 726 例中国胃癌患者的 HER2 状态,IHC 2+ 比例为 12%,其中 FISH 阳性率为 20%。以上结果表明,有相当数量的 IHC 2+ 胃癌病例需要通过原位杂交检测确定为 HER2 阳性,如果不进行检测,将使这些患者失去从抗 HER2 治疗中获益的机会。

## 三、手术标本的规范化固定

手术标本的规范化固定是胃癌 HER2 检测质量的保障。包括 2011 版中国《胃癌 HER2 检测指南》在内的多个国内外胃癌 HER2 检测指南/共识都建议手术标本应在离体后 20~30 min 内进行标记、切开和固定等处理<sup>[1,27-29]</sup>。根据《胃癌 HER2 检测:亚太工作组推荐》建议<sup>[19]</sup>,胃癌手术标本在离体后 60 min 内进行标记、切开和固定,对 HER2 检测结果影响较小,临床可操作性较强。

手术标本一般沿肿瘤对侧剖开,展平并固定于平板之上,浸没于新鲜配制的 3.7% 中性缓冲甲醛溶液,固定液的量应至少为组织的 10 倍,固定时间为 8~48 h。规范的标本固定需要多个学科之间的密切配合,建议借助于多学科治疗平台制定相应的规范流程,保证每一例胃癌标本得到充分、及时和规范的固定。

## 四、IHC 检测

**1. 检测蜡块的选择:** 手术切除标本应选择含 Lauren 分型肠型胃癌成分较多的组织块进行 HER2 检测<sup>[1,27-29]</sup>。由于胃癌 HER2 表达有较高的异质性,蜡块选择不当可能造成检测结果的假阴性。一项中国单中心研究显示<sup>[30]</sup>,在一张切片上放置同一胃癌病例两个蜡块的组织同时进行检测,取其中 IHC 评分更高者为最终评分,能够提高 HER2 阳性病例的检出率。这一方法为解决由于蜡块选择造成的假阴性问题提供了思路,但仍需进一步研究以验

证其有效性和可行性。

2. 对照的设立:无论采用手工还是全自动 IHC 方法进行染色,都应该在每张切片上设立阳性对照,阳性对照可采用已被证实为 IHC 3+ 的胃癌组织。有条件的实验室宜采用包含 IHC 0/1+/2+/3+ 胃癌组织的组织芯片作为梯度对照。选取的对照组织应经过验证。

3. 结果判读和评分:胃癌 HER2 IHC 结果判读和评分标准仍沿用 2011 版指南<sup>[1]</sup>。对于着色强度相当于 IHC 3+ 水平、但阳性细胞比例不足 10% 的手术标本,建议更换一个肠型成分较多的蜡块再次进行检测。如果再次检测后仍达不到 IHC 3+ 评分标准,则仍按指南推荐的评分标准进行相应评分,但需在报告中备注说明该病例的特殊性(如:不足 10% 的肿瘤细胞呈 HER2 阳性且强度相当于 IHC 3+),并建议在胃癌多学科诊疗小组进行讨论,必要时进行 FISH 检测。应重视这些特殊病例的诊治过程和随访结果等信息的收集和归纳总结,为今后恰当地评价这些特殊胃癌病例的 HER2 状态积累相关数据。

### 五、原位杂交检测

1. 检测方法:FISH 仍然是常规的检测手段。有条件的实验室可以开展双色银染原位杂交(dual-color silver-enhanced *in situ* hybridization, DSISH)方法进行检测。作为一种全自动双色原位杂交的方法,DSISH 还具备可以在亮视野下观察、染色切片可长期保存等优势。综合国内外文献报道,DSISH 与 FISH 检测结果的一致性为 95.5%~98.8%<sup>[8,31-32]</sup>。

2. 判读标准:胃癌 HER2 原位杂交检测的判读标准仍沿用 2011 版指南<sup>[1]</sup>。研究显示,HER2 基因和第 17 号染色体着丝粒(centromeric probe for chromosome 17, CEP17)的比值(HER2/CEP17)有助于预测曲妥珠单抗治疗的敏感性。一项欧洲回顾性研究统计了 90 例接受曲妥珠单抗治疗的转移性胃癌<sup>[33]</sup>,发现  $HER2/CEP17 = 4.7$  是判断曲妥珠单抗治疗敏感和不敏感的最佳界值。另一项韩国学者的研究,分析了 126 例经曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性晚期胃癌患者,结果显示 HER2 状态为 IHC 3+ 和  $HER2/CEP17 \geq 4.48$  的病例组预后更好<sup>[34]</sup>。中国的临床研究数据也显示,在接受曲妥珠单抗一线联合治疗的 HER2 阳性晚期胃癌患者中,  $HER2/CEP17 > 5$  的患者总生存时间较长<sup>[11]</sup>。因此,在原位杂交检测报告中,除了明确 HER2 基因是否扩增外,应注明 HER2/CEP17 值以协助临床医师预测疗效。

效。在乳腺癌中可以使用 HER2 单探针进行原位杂交检测,并根据 HER2 基因拷贝数(而非 HER2/CEP17 值)判定 HER2 基因扩增状态<sup>[35]</sup>。但在胃癌中,HER2 基因拷贝数与曲妥珠单抗疗效的相关性至今尚未获得足够的循证医学证据。为了给临床医师提供更为详尽的肿瘤生物学信息,并给临床相关研究积累足够数据,本更新仍然强调在胃癌 HER2 原位杂交检测报告中需注明肿瘤细胞 HER2 基因的平均拷贝数以及 CEP17 的平均拷贝数。

### 六、胃癌 HER2 检测的质量控制

质量控制对保证胃癌 HER2 检测结果的准确性具有重要意义。本更新建议:从事胃癌 HER2 检测的实验室技术人员和病理医师应接受定期培训和资格考核。实验室应设置专人负责 HER2 检测,定期回溯并分析本实验室检测结果,阳性率应保持相对稳定,并与国内外报道的研究结果没有显著差异。参加室间质评活动是进行质量控制的有效方法,建议实验室每年至少参加一次国家或省市以及其他权威机构组织的培训及室间质评活动。

全自动 IHC 检测方法已逐步普及,在采用全自动染色方法进行胃癌 HER2 检测前,设备的方案选择和参数设定均需进行优化,可以参考国内外病理质控相关网站上的推荐流程进行设置,并使用经国家相关部门认证的检测试剂进行检测以确保稳定可靠的检测结果。不论是全自动还是手工染色方法,都应经过严格的内部和外部质量控制和程序验证,建立和完善实验室的标准操作程序并严格执行。特别强调在试剂、染色方案更改时,都应进行有效性验证。

精准的 HER2 检测有赖于胃癌多学科治疗的团队合作,它不仅可以提高 HER2 的检测率,而且通过对疑难病例、特殊病例的讨论和交流,有助于 HER2 检测结果的正确诠释以及治疗疗效的客观评价,并对探索目前悬而未决的相关问题起到积极的推动作用。

本文是对 2011 版《胃癌 HER2 检测指南》的更新和补充,胃癌 HER2 IHC 和原位杂交检测方法和判读的细节请参见《胃癌 HER2 检测指南》<sup>[1]</sup>。

**免责声明:**本指南更新只代表本专家组观点,供开展胃癌诊疗的单位和胃癌 HER2 检测的实验室结合各自实际情况参照使用。本专家组不对因使用本指南更新而引起的直接或间接损失承担任何责任。

**《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):**北京大学医学部病理学系(郑杰);北京大学肿瘤医院病理科(林冬梅),胃肠外科

(季加孚), 消化肿瘤内科(沈琳);第四军医大学西京医院病理科(李增山);复旦大学附属中山医院内镜中心 消化内科(陈世耀);复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系(盛伟琪);广东省医学科学院 广东省人民医院病理科(刘艳辉);河北医科大学附属第二医院病理科(张祥宏);解放军第八一医院肿瘤内科(秦叔逵);南京鼓楼医院病理科(樊祥山);四川大学华西医院病理科(刘健平);中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科(陈杰);中国医学科学院肿瘤医院病理科(应建明);中山大学附属肿瘤医院病理科(张惠忠)

## 参 考 文 献

- [1] 《胃癌 HER2 检测指南》编写组.《胃癌 HER2 检测指南》[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(8):553-557. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.08.013.
- [2] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9742):687-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [3] Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer [J]. Gastric Cancer, 2015, 18(3):476-484. DOI:10.1007/s10120-014-0402-y.
- [4] Cruz-Reyes C, Gamboa-Dominguez A. HER2 amplification in gastric cancer is a rare event restricted to the intestinal phenotype [J]. Int J Surg Pathol, 2013, 21(3):240-246. DOI:10.1177/1066896913481055.
- [5] Gomez L, Concha A, Garcia-Caballero T, et al. Assessment of HER2 status from an epidemiology study in tumor tissue samples of gastric and gastroesophageal junction cancer: Spanish results of the HER-EAGLE study [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (suppl; abstr 4089).
- [6] Monges G, Terris B, Chenard MP, et al. Assessment of HER2 status from an epidemiology study in tumor tissue samples of gastric and gastro-esophageal junction cancer: Results from the French cohort of the HER-EAGLE study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(4) (suppl 4 abstr 26).
- [7] Matsusaka S, Nashimoto A, Nishikawa K, et al. Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101) [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3):839-851. DOI: 10.1007/s10120-015-0518-8.
- [8] Sheng WQ, Huang D, Ying JM, et al. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2360-2364. DOI: 10.1093/annonc/mdt232.
- [9] Huang D, Lu N, Fan Q, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer assessed by local and central laboratories: Chinese results of the HER-EAGLE study[J]. PLoS One, 2013, 8 (11): e80290. DOI: 10.1371/journal.pone.0080290.
- [10] Al-Batran S, Kröning H, Hannig CV, et al. Trastuzumab in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. Updated findings from the German non-interventional study HerMES[J]. Ann Oncol, 2014, 25 (suppl 4): iv210-iv253.
- [11] Gong J, Liu T, Fan Q, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CCOG1001): a multicenter, phase II trial [J]. BMC Cancer, 2016, 16: 68. DOI: 10.1186/s12885-016-2092-9.
- [12] Meulendijks D, Beerepoot LV, Boot H, et al. Trastuzumab and bevacizumab combined with docetaxel, oxaliplatin and capecitabine as first-line treatment of advanced HER2-positive gastric cancer: a multicenter phase II study [J]. Invest New Drugs, 2016, 34(1):119-128. DOI:10.1007/s10637-015-0309-4.
- [13] Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(4):482-488. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015.
- [14] He C, Bian XY, Ni XZ, et al. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (14):2171-2178. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2171.
- [15] Wada R, Hirabayashi K, Ohike N, et al. New guidelines for HER2 pathological diagnostics in gastric cancer[J]. Pathol Int, 2016, 66(2):57-62. DOI:10.1111/pin.12390.
- [16] Qiu M, Zhou Y, Zhang X, et al. Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 823. DOI: 10.1186/1471-2407-14-823.
- [17] Leni A, Barresi V, Riquoli L, et al. HER2 status in premalignant, early, and advanced neoplastic lesions of the stomach [J]. Dis Markers, 2015, 2015:234851. DOI: 10.1155/2015/234851.
- [18] Park SR, Park YS, Ryu MH, et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advancedgastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: results of GASTRIC cancer HER2 reassessmentstudy 1 (GASTHER1) [J]. Eur J Cancer, 2016, 53:42-50. DOI:10.1016/j.ejca.2015.09.018.
- [19] Kim KM, Bilous M, Chu KM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric cancer: recommendations of an Asia-Pacific taskforce[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2014,10(4): 297-307. DOI: 10.1111/ajco.12263.
- [20] Huang SC, Ng KF, Lee SE, et al. HER2 testing in paired biopsy and excision specimens of gastric cancer: the reliability of the scoring system and the clinicopathological factors relevant to discordance[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1):176-182. DOI: 10.1007/s10120-014-0453-0.
- [21] Yoshida H, Yamamoto N, Taniguchi H, et al. Comparison of HER2 status between surgically resected specimens and matched biopsy specimens of gastric intestinal-type adenocarcinoma [J]. Virchows Arch, 2014, 465 (2): 145-154. DOI: 10.1007/s00428-014-1597-3.
- [22] Wang T, Hsieh ET, Henry P, et al. Matched biopsy and resection specimens of gastric and gastroesophageal adenocarcinoma show highconcordance in HER2 status[J]. Hum Pathol, 2014,45(5) : 970-975. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.12.010.
- [23] Segami K, Sato T, Kawabe T, et al. A case of HER-2 positive advanced gastric cancer responding to capecitabine + cisplatin + trastuzumab chemotherapy[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2015, 42 (10):1295-1297.
- [24] Ishimine Y, Goto A, Watanabe Y, et al. Loss of HER2 positivity after trastuzumab in HER2-positive gastric cancer: is change in HER2 status significantly frequent? [J]. Case Rep Gastrointest Med, 2015,2015:132030. DOI:10.1155/2015/132030.
- [25] Tominaga N, Gotoda T, Hara M, et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status ingastric cancer [J]. Gastric Cancer,

- 2016, 19(2):553-560. DOI: 10.1007/s10120-015-0502-3.
- [26] Gullo I, Grillo F, Molinaro L, et al. Minimum biopsy set for HER2 evaluation in gastric and gastro-esophageal junction cancer [J]. Endosc Int Open, 2015, 3 (2): E165-E170. DOI: 10.1055/s-0034-1391359.
- [27] Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach [J]. Mod Pathol, 2012, 25 (5): 637-650. DOI: 10.1038/modpathol.2011.198.
- [28] Gómez-Martín C, Concha A, Corominas JM, et al. Consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and Spanish Society of Pathology (SEAP) for HER2 testing in gastric carcinoma [J]. Clin Transl Oncol, 2011, 13(9):636-651.
- [29] Jouret-Mourin A, Hoorens A, De Hertogh G, et al. Analysis of HER2 expression and gene amplification in adenocarcinoma of the stomach and the gastro-oesophageal junction: rationale for the Belgian way of working [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2012, 75 (1):9-13.
- [30] Ge X, Wang H, Zeng H, et al. Clinical significance of assessing Her2/neu expression in gastric cancer with dual tumor tissue paraffin blocks [J]. Hum Pathol, 2015, 46 (6):850-857. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.02.011.
- [31] 龙晓雨,步宏,魏兵,等. 双色银染原位杂交与荧光原位杂交检测胃癌患者 HER2 基因状态 [J]. 中华病理学杂志, 2011, 40 (5):300-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.004.
- [32] García-García E, Gómez-Martín C, Angulo B, et al. Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: a comparison offluorescence in-situ hybridization with a novel fully automated dual-colour silver in-situ hybridization method [J]. Histopathology, 2011, 59 (1):8-17. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03894.x.
- [33] Gomez-Martin C, Plaza JC, Pazo-Cid R, et al. Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (35):4445-4452. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.9070.
- [34] Ock CY, Lee KW, Kim JW, et al. Optimal patient selection for trastuzumab treatment in HER2-positive advanced gastric cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21 (11):2520-2529. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2659.
- [35] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版) [J]. 中华病理学杂志, 2014, 43 (4):262-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.04.012.

(收稿日期:2016-05-22)

(本文编辑:常秀青)

## · 指南与规范 ·

# 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

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

通信作者：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 100021，Email: jmying@ cicams.ac.cn；郭军，北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科 100142，Email: guoj307@ 126.com

**【摘要】** 人表皮生长因子受体 2(HER-2)基因在尿路上皮癌的发生发展中起重要作用, HER-2 高表达与尿路上皮癌预后差有关。尽管尿路上皮癌患者不能从单抗类及小分子抗 HER-2 靶向治疗中获益, 但抗 HER-2 抗体-偶联(ADC)类药物在 HER-2 过表达尿路上皮癌治疗中显示出了显著的临床疗效, 因此, 筛选出抗 HER-2-ADC 类药物治疗潜在获益人群成为诊疗的关键。目前, 国际上尚无针对尿路上皮癌 HER-2 表达状态的标准化检测流程和判读标准。中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会和中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会组织相关专家以尿路上皮癌中 HER-2 表达、基因扩增和突变检测的临床实践为基础, 结合目前研究进展, 委员会成员内部讨论, 最终达成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, 旨在规范尿路上皮癌 HER-2 检测标准和提高判读的准确性, 以指导临床应用。

**【主题词】** 尿路上皮癌; 人类表皮生长因子受体 2; 检测; 专家共识

**基金项目:**国家重点研发计划(2017YFC1311005)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210809-00597

## Clinical pathological expert consensus on HER-2 testing in urothelial carcinoma in China

Tumor Pathology Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Expert Committee on Urothelial Carcinoma of Chinese Society of Clinical Oncology

Corresponding authors: Ying Jianming, 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.ac.cn; Guo Jun, Department of Genitourinary Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China, Email: guoj307@ 126.com

**【Abstract】** Human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) plays an important role in carcinogenesis and development of urothelial carcinoma. Overexpression of HER-2 is associated with poor prognosis of urothelial carcinoma. Although there is no significant benefit from anti-HER-2 targeted therapies of monoclonal antibody and tyrosine kinase inhibitor, Anti-HER-2 antibody-drug conjugate (HER-2-ADC) has shown a promising efficacy in urothelial carcinoma patients with HER-2 overexpression. Therefore, effectively screening the potential beneficiaries of HER-2-ADC drugs has become a new challenge. However, standardized HER-2 scoring system for urothelial carcinoma has yet to be developed. Thus, the Committees organized experts to reach this expert consensus based on the clinical practice of HER-2 expression, gene amplification and mutation testing in urothelial carcinoma, combined with the current research progress and internal discussion of committee members, in order to construct HER-2 testing standard of urothelial carcinoma and improve the accuracy of interpretation, to guide the clinical application.

**【Subject words】** Urothelial carcinoma; Human epidermal growth factor receptor 2; Testing; Expert consensus

**Fund program:** The National Key Research and Development Program (2017YFC1311005)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210809-00597

尿路上皮癌是泌尿系统常见恶性肿瘤之一, 发病率男性高于女性, 90% 的尿路上皮癌发生于膀胱, 5%~10% 发生于肾盂及输尿管<sup>[1]</sup>。有研究显示, 我

国患者中, 来自于肾盂及输尿管的尿路上皮癌比例高达 20%~30%, 比西方国家更常见<sup>[2]</sup>。2015 年中国男性确诊膀胱癌约 6.2 万例<sup>[3]</sup>。晚期尿路上皮癌

患者的预后较差,含铂化疗是局部晚期或转移性尿路上皮癌的标准一线治疗方案,但是对于标准一线治疗后进展的患者,进一步治疗的方法有限,迫使临床寻求其他有效的治疗手段。

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)在乳腺癌、胃癌及尿路上皮癌等多种恶性肿瘤的发生发展中起重要作用。膀胱尿路上皮癌中,HER-2 蛋白过表达[免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)2+和3+]的比例为 18.1%~36%<sup>[4-6]</sup>,HER-2 基因扩增的比例达 10%~23%<sup>[4,6-7]</sup>。研究显示,HER-2 过表达与预后不良有关<sup>[8]</sup>。对于 HER-2 过表达的转移性尿路上皮癌,化疗联合抗 HER-2 靶向药物曲妥珠单抗或拉帕替尼并没有带来显著的疗效<sup>[9,10]</sup>。有研究显示,抗 HER-2 抗体-偶联(anti-HER-2 antibody-drug conjugate, HER-2-ADC)药物在治疗 HER-2 过表达局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者中具有良好的有效性和安全性,可使这部分患者获得明显的临床获益<sup>[11]</sup>。目前,国际上尚无针对尿路上皮癌 HER-2 蛋白表达状态的标准化检测流程和判读标准,导致不同临床中心尿路上皮癌 HER-2 表达水平的判读存在相当大的差异;同时,抗 HER-2-ADC 类药物与抗 HER-2 单克隆抗体的临床研究入组患者对于 HER-2 阳性的定义也不相同,直接影响抗 HER-2-ADC 类药物适用人群的筛选和临床研究的标准化。因此,规范尿路上皮癌 HER-2 表达检测操作流程和结果判读,是精准筛选出适合抗 HER-2-ADC 药物治疗目标人群的前提,具有重要的临床意义。

中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会和中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会组织专家以尿路上皮癌中 HER-2 表达、基因扩增和突变检测临床实践为基础,结合文献、专家经验和委员会成员内部讨论,达成此共识,以期能精准筛选出抗 HER-2-ADC 药物治疗潜在获益的患者,指导临床治疗。

### 一、HER-2 检测的临床意义

HER-2 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。HER-2 基因在乳腺癌中为驱动基因,其过表达与乳腺癌的不良预后密切相关。有研究显示,在晚期尿路上皮癌中,HER-2 高水平表达也与不良预后相关<sup>[12]</sup>。因此,HER-2 状态的检测对于预测尿路上皮癌的预后有一定价值。

抗 HER-2 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

HER-2 阳性乳腺癌、胃癌患者的预后,延长了中位总生存时间<sup>[13]</sup>,成为 HER-2 阳性患者的标准治疗选择。然而,单纯 HER-2 单抗类药物和抗 HER-2 酪氨酸激酶抑制剂在转移性 HER-2 过表达尿路上皮癌中并未显示出显著的临床疗效<sup>[10,14]</sup>。有研究显示,抗 HER-2-ADC 药物在治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌全身化治疗后进展的 HER-2 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 51.2%,无进展生存时间为 6.9 个月<sup>[11]</sup>。因此,HER-2 蛋白表达状态的准确检测对筛选潜在抗 HER-2-ADC 类药物获益的尿路上皮癌患者中有着重要的临床意义。

### 二、HER-2 蛋白表达检测的适用人群

本共识强烈推荐,所有局部晚期或转移性尿路上皮癌患者进行 HER-2 蛋白表达检测,同时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 HER-2 蛋白表达检测。HER-2 蛋白表达检测可协助筛选抗 HER-2 治疗(如 HER-2-ADC 类药物等)的潜在获益人群,为局部晚期或转移性尿路上皮癌患者提供可能的治疗方案。另外,研究表明,HER-2-ADC 药物对 HER-2 低表达患者也具有潜在的临床获益<sup>[15]</sup>。由于 HER-2 蛋白的不稳定性,对于 HER-2 蛋白表达尤其是低表达的标本,其检测结果受标本储存年限等因素影响较大,及时检测将大大提高检测结果的准确性,为术后复发患者的治疗提供更多选择。

### 三、国内外获批的抗 HER-2-ADC 药物

目前,国内外获批的抗 HER-2-ADC 药物见表 1。在中国和美国均获批的抗 HER-2-ADC 类药物包括 T-DM1,它是一种将曲妥珠单抗与微管抑制剂美坦新通过硫醚连接子连接而成的抗体偶联物,可以将强效细胞毒性药物传递至 HER-2 阳性肿瘤细胞。T-DM1 可以用于曲妥珠单抗和紫杉烷治疗后进展的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者。临床研究结果显示,单药 T-DM1 与拉帕替尼联合卡培他滨治疗比较,有更显著的无进展生存时间和总生存时间的获益<sup>[16]</sup>。与此同时,T-DM1 也适用于新辅助治疗后仍有浸润癌残存的 HER-2 阳性早期乳腺癌患者<sup>[17]</sup>。第 2 种抗 HER-2-ADC 类药物曲妥珠-德鲁替康单抗(DS-8201)于 2019 年 12 月于美国获得批准,用于治疗之前接受过至少 2 种抗 HER-2 药物治疗的 HER-2 阳性、无法切除或转移性乳腺癌的患者。2021 年 1 月 DS-8201 获得批准应用于既往接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性 HER-2

**表 1 美国食品药品监督管理局或中国国家药品监督管理局批准上市的抗 HER-2-ADC 药物**

商品名	药品名	生产商	获批国家及时间/ 修改时间	获批适应证 <sup>ab</sup>
Kadcyla 赫赛莱 (T-DM1)	恩美曲妥珠单抗	瑞士罗氏公司	美国 2013 年 2 月/ 2019 年 5 月; 中国 2020 年 2 月/2021 年 6 月	(1)既往接受了曲妥珠单抗单药或联合紫杉烷类的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者(仅美国)。患者应有 以下任一情况: 因转移性乳腺癌接受过治疗; 在完成 辅助治疗后 6 个月内出现疾病复发; (2)用于接受了 紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后, 仍残存侵袭性病灶的 HER-2 阳性早期乳腺癌患者 的辅助治疗
Enhertu (DS-8201)	曲妥珠-德鲁替康 单抗	英国阿斯利康制 药公司和日本第 一三共制药公司	美国 2019 年 12 月/ 2021 年 1 月	(1)用于之前接受过至少 2 种抗 HER-2 药物治疗的 HER-2 阳性、无法切除或转移性乳腺癌患者; (2)既 往接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性 HER-2 阳性胃或胃食管结合部腺癌患者
爱地希 (RC-48)	维迪西妥单抗	荣昌生物制药(烟 台)股份有限公司	中国 2021 年 6 月	适用于至少接受过 2 种系统化疗的 HER-2 过表达局 部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者

注: HER-2-ADC: 人表皮生长因子受体 2 抗体偶联; <sup>a</sup> 适应证可能会更新; <sup>b</sup> HER-2 阳性定义为免疫组织化学(IHC)3+或 IHC 2+且荧光原位杂交(FISH)阳性; HER-2 过表达的定义为 IHC 2+或 3+, 不论 FISH 是否阳性

阳性胃或胃食管结合部腺癌患者。临床研究显示, DS-8201 在胃癌和晚期乳腺癌患者中均显示出显著的临床获益<sup>[18-19]</sup>。2021 年 6 月, 中国国家药品监督管理局(national medical products administration, NMPA)批准维迪西妥单抗用于治疗至少接受过 2 种系统化疗的 HER-2 过表达局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者。2020 年, 维迪西妥单抗在尿路上皮癌中的临床研究获美国食品药品监督管理局和中国 NMPA 授予的突破性疗法资格。

#### 四、规范化标本前期处理

规范的标本前处理是尿路上皮癌 HER-2 蛋白表达检测质量的保障。推荐所有尿路上皮癌的标本均于离体后 1 h 内固定。固定前应将根治标本每隔 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。如果肿瘤组织破碎, 推荐打包固定。采用 10% 中性缓冲福尔马林固定液, 固定液的体积应为标本体积的 10 倍, 活检标本固定时间为 6~24 h, 大标本为 12~48 h。规范的标本前处理需要外科、手术室与病理科的密切配合, 才能保证标本固定的时效和质量。

#### 五、HER-2 蛋白表达检测的标本类型

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 HER-2 蛋白表达检测。如果手术样本保存时间过长(如>3 年, 视标本处理及保存条件等不同)可能影响检测结果。

2. 原发灶、转移灶及复发病灶均可用于 HER-2 蛋白表达的检测。由于尿路上皮癌 HER-2 蛋白表达具有高度异质性, 原发灶和转移灶 HER-2 蛋白的表达可能存在差异。建议对原发灶和转移灶分别进

行 HER-2 蛋白表达检测, 以提高 HER-2 蛋白表达的检出率<sup>[20-21]</sup>。

3. 若无法获得肿瘤组织标本时, 细胞学标本经制成石蜡包埋块可用于 HER-2 蛋白表达的检测。判读时应观察肿瘤细胞的状态, 并在备注中进行说明。

4. 活检标本应采取多点活检。由于 HER-2 蛋白表达的异质性, 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, 应尽量避免选择组织被挤压烧灼、含大量原位癌及经脱钙处理的样本。

### 六、HER-2 蛋白表达检测方法及判读标准

#### (一) 检测方法及流程

HER-2 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 HER-2 抗体及配套的检测体系。采用优化的标准 IHC 检测流程进行 HER-2 蛋白表达水平检测。

#### (二) 判读标准

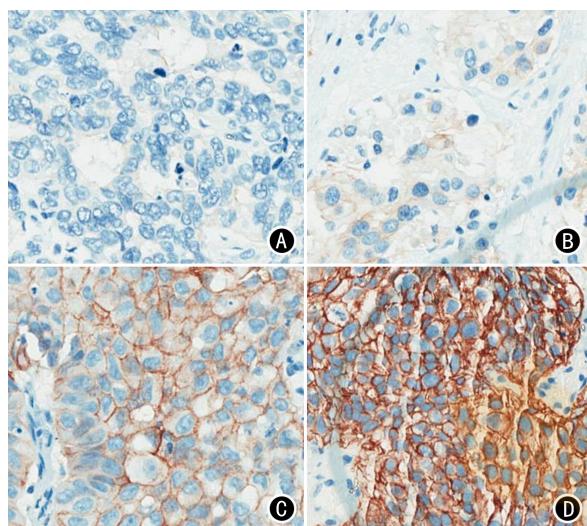
推荐尿路上皮癌 HER-2 蛋白表达 IHC 检测的判读标准参照乳腺癌 HER-2 检测指南的判读标准<sup>[22]</sup>, 根据尿路上皮癌染色特点略有修改, 具体见表 2、图 1。

#### (三) HER-2 蛋白表达免疫组化报告格式

HER-2 免疫组化检测结果报告除包含常规病理报告的基本内容和患者基本信息外, 还建议包括抗体克隆号、生产商、染色平台、对照设置情况、判读结果以及必要的注释。如果存在 HER-2 表达的异

**表 2 尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2 蛋白表达免疫组织化学染色判读和评分标准**

免疫组化染色模式	评分标准
无着色或<10%浸润性癌细胞膜不完全且微弱染色	0
≥10%浸润性癌细胞膜不完全且微弱染色	1+
≥10%浸润性癌细胞膜弱-中等强度的完整胞膜染色	2+
或<10%浸润性癌细胞完整细胞膜强染色	
≥10%浸润性癌细胞完整细胞膜强染色	3+



**图 1 尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2(HER-2)免疫组化染色结果判读标准** ×400 A: 无着色; B: HER-2 1+; C: HER-2 2+; D: HER-2 3+

质性,建议注明阳性细胞的百分比。

#### (四) 尿路上皮癌 HER-2 蛋白表达特点

1. 肿瘤异质性:研究结果表明,尿路上皮癌 HER-2 蛋白表达存在明显的异质性,与胃癌相当<sup>[23]</sup>,远高于乳腺癌<sup>[24]</sup>。由于 HER-2 蛋白表达异质性强,在判读和评分时需先于低倍镜下观察整张切片,综合判断。

2. 尿路上皮癌 HER-2 IHC 着色部位:尿路上皮癌 HER-2 IHC 着色部位为胞膜,可以存在胞质胞膜均染色的情况,胞质着色不应掩盖胞膜着色,但若仅为胞质着色和(或)细胞核着色则判定为非特异性染色,不作为判读的阳性信号。由于经尿道膀胱电切术容易造成肿瘤组织的高度挤压烧灼,挤压烧灼区域容易出现非特异性染色,因此,结果判读时应避开组织边缘以及挤压烧灼的癌组织。

3. HER-2 蛋白表达异质性与尿路上皮癌组织学类型有关:微乳头型尿路上皮癌以及浆细胞样尿路上皮癌都有更高的 HER-2 蛋白过表达率<sup>[25-26]</sup>。病理医师需关注 HER-2 检测结果与组织学特征的关系,从而选择恰当的蜡块进行检测。

#### 七、HER-2 基因扩增检测

由于 HER-2-ADC 类药物具有独特的治疗机制,有临床研究显示,HER-2-ADC 药物对 HER-2 蛋白过表达但荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 阴性的患者同样具有一定的临床疗效<sup>[11,15]</sup>。如维迪西妥单抗对 IHC 2+且 FISH 阴性的尿路上皮癌患者仍然有效,且其客观缓解率仅略低于 IHC 2+且 FISH 阳性的患者<sup>[11]</sup>。该研究结果<sup>[11]</sup>提示,HER-2 FISH 检测结果并不能完全指导维迪西妥单抗的用药。然而,FISH 检测 HER-2 基因扩增状态仍具有一定的临床治疗指导意义,如 FISH 结果可能指导 HER-2 单抗药物的应用等。同时,HER2 FISH 检测在指导 HER-2-ADC 类药物用药疗效分层上的意义仍需要更充分的循证医学依据。目前,对于 IHC 2+或检测结果有争议的患者仍然可以采用 FISH 检测进一步明确 HER-2 基因扩增的情况。判读标准参照乳腺癌检测指南的判读标准<sup>[22]</sup>,略有修改,具体见表 3。

**表 3 尿路上皮癌 HER-2 基因扩增 FISH 检测判读标准**

HER-2/CEP17 比值	平均 HER-2 拷贝数	判读标准
≥2.0	≥4.0	扩增
<2.0	≥6.0	扩增
<2.0	≥4.0 且 <6.0	低拷贝扩增
<2.0	<4.0	无扩增

注: HER-2: 人表皮生长因子受体 2; FISH: 荧光原位杂交

#### 八、HER-2 基因突变

HER-2 基因突变可能在尿路上皮癌的发病机制中具有重要意义。HER-2 基因突变既能成为尿路上皮癌治疗的靶分子,也能成为抗 HER-2 单抗类药物和 HER-2-ADC 类药物疗效的耐药机制。目前 HER-2 基因突变的检测方法包括 Sanger 测序和二代测序法。尿路上皮癌中,HER-2 基因突变的发生率为 12%<sup>[27]</sup>,其中位于 8 号外显子的 S310F/Y 突变最常见,占 4.8%,HER-2 外显子 20 插入性突变占 0.53%<sup>[28]</sup>。在乳腺癌中,HER-2 基因突变率约为 2%<sup>[29]</sup>,在非小细胞肺癌中,HER-2 基因变异最常见的为外显子 20 插入性突变,其发生率为 2%~4%<sup>[30]</sup>。有研究显示,部分 HER-2 基因突变的乳腺癌和肺癌患者可从抗 HER-2 靶向治疗中获益,且 HER-2 激酶结构域突变可能是 HER-2 靶向治疗耐药的关键机制<sup>[31-32]</sup>。目前,对于 HER-2 基因突变在尿路上皮癌中的作用及抗 HER-2 靶向治疗能否获益尚未明确,有待进一步的研究证实,HER-2 基因突变检测目前还未在临床实践中广泛开展。

## 九、HER-2 检测的室内质控及室间质控

为确保标准规范的进行 HER-2 检测, 检测实验室应做好质量控制工作, 包括实验室的内部质控和外部质控。

### (一) 内部质控

1. 检测前: 注意规范标本离体固定时间、白片及蜡块的储存条件。实验室应建立及优化 HER-2 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。

2. 检测中: 参照商业化试剂盒说明书做好抗体抗原修复时间、孵育时间及温度的优化, 同时每例切片均应至少设置 0 和 2+ 的对照。

3. 检测后: 实验室应定期开展室内 HER-2 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) 室间质控

检测实验室应每年参加 2 次由国家或省级病理质控中心举办的 HER-2 检测室间质评活动。

总之, HER-2 蛋白表达检测流程的标准话以及判读标准的确立, 有利于尿路上皮癌抗 HER-2-ADC 药物的个体化应用以及治疗效果客观评价的准确性。本共识也是 ADC 类药物靶分子检测的首个专家共识, 具有划时代的意义。然而, 本共识中仍然存在许多缺乏足够循证医学依据的问题, 有待于进一步研究来不断完善 HER-2 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。

**免责声明** 本专家共识的内容由专家组成员依据现有医学证据及实践经验共同讨论形成, 以帮助相关人员进行 HER-2 检测或临床决策, 其中的内容可能不够全面或不够充分。医学知识发展迅速, 在本共识产生到发表期间均可能出现新的证据, 而这些新的证据可能并没有体现在本共识中。另外, 因检测流程复杂、实验室条件差异以及患者之间存在个体差异等因素影响检测决策或结果, 因此, 本共识中内容的采用应结合检测条件、政策许可以及专业人员的独立专业判断能力。对本共识内容的使用是自愿的。专家组成员明确否认对文中所提及的任何产品具有商业性目的。专家组对因使用本共识内容而造成的或与之相关的任何人身伤害或财产损失, 或任何错误或遗漏不承担任何责任。本共识经过临床病理专家投票认可。

**执笔人** 雷荟仔(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)、凌云(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)、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)、盛锡楠(北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科)、郭军(北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科)、滕晓东(浙江大学医学院附属第一医院病理科)、周爱萍(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内科)

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肿瘤内科)

**专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)** 曹文枫(天津肿瘤医院病理科)、曹云(中山大学附属肿瘤医院病理科)、陈铌(四川大学华西医院病理科)、崔传亮(北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科)、郭军(北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科)、贺慧颖(北京大学第三医院病理科)、黄文亭(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院病理科)、李智(广东省人民医院病理科)、刘月平(河北医科大学第四医院病理科)、盛锡楠(北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科)、史艳侠(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、滕晓东(浙江大学医学院附属第一医院病理科)、王哲(空军军医大学西京医院病理科)、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)、虞巍(北京大学第一医院泌尿外科)、岳君秋(湖北省肿瘤医院病理科)、张智弘(江苏省人民医院病理科)、郑闪(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)、周爱萍(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内科)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part b: prostate and bladder tumours[J]. Eur Urol, 2016, 70(1):106-119. DOI:10.1016/j.eururo.2016.02.028.
- [2] Chen XP, Xiong GY, Li XS, et al. Predictive factors for worse pathological outcomes of upper tract urothelial carcinoma: experience from a nationwide high-volume centre in China[J]. BJU Int, 2013, 112(7):917-924. DOI:10.1111/bju.12238.
- [3] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [4] Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [5] Hansel DE, Swain E, Dreicer R, et al. HER2 overexpression and amplification in urothelial carcinoma of the bladder is associated with MYC coamplification in a subset of cases[J]. Am J Clin Pathol, 2008, 130(2):274-281. DOI:10.1309/41VLTFX3YPP1HF6F.
- [6] Yorozu T, Sato S, Kimura T, et al. HER2 status in molecular subtypes of urothelial carcinoma of the renal pelvis and ureter[J]. Clin Genitourin Cancer, 2020, 18(4):e443-e449. DOI:10.1016/j.clgc.2019.12.003.
- [7] Sasaki Y, Sasaki T, Kawai T, et al. HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract urothelial carcinoma—an analysis of 171 patients[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2):699-708. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-13-1186.
- [8] Eriksson P, Sjödahl G, Chebil G, et al. HER2 and EGFR amplification and expression in urothelial carcinoma occurs in distinct biological and molecular contexts[J]. Oncotarget, 2017, 8(30):48905-48914. DOI:10.18632/oncotarget.16554.
- [9] Krüger S, Weitsch G, Büttner H, et al. Overexpression of c-erbB-2 oncprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome[J]. Int J Oncol, 2002, 21(5):981-987. DOI:10.3892/ijo.21.5.981.
- [10] 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.

- [10] 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.
- [11] Sheng X, Yan X, Wang L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1):43-51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2488.
- [12] Jimenez RE, Hussain M, Bianco FJ Jr, et al. Her-2/neu overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic significance and comparative analysis in primary and metastatic tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(8):2440-2447. DOI: 10.1093/carcin/22.8.1327.
- [13] Swain SM, Baselga J, Kim SB, 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.
- [14] Wülfing C, Machiels JP, Richel DJ, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2009, 115(13):2881-2890. DOI: 10.1002/cncr.24337.
- [15] Wang J, Liu Y, Zhang Q, et al. RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis of two studies[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):1022. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.1022.
- [16] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1783-1791. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.
- [17] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617-628. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.
- [18] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7):610-621. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.
- [19] Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25):2419-2430. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3):169-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.03.001.
- “Breast Cancer HER2 Detection Guidelines (2019 Edition)” Writing Group. Guideline for HER2 detection in breast cancer, the 2019 version[J]. *Chin J Pathol*, 2019, 48(3):169-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.03.001.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Zinnall U, Weyerer V, Comperat 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.
- [26] 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.
- [27] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer[J]. *Cell*, 2017, 171(3):540-556.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007.
- [28] Madison RW, Gupta SV, Elamin YY, et al. Urothelial cancer harbours EGFR and HER2 amplifications and exon 20 insertions[J]. *BJU Int*, 2020, 125(5):739-746. DOI: 10.1111/bju.15006.
- [29] Ding Q, Chen H, Lim B, et al. HER2 somatic mutation analysis in breast cancer: correlation with clinicopathological features[J]. *Hum Pathol*, 2019, 92:32-38. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.07.006.
- [30] Jebbink M, de Langen AJ, Boelens MC, et al. The force of HER2-A druggable target in NSCLC? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86:101996. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101996.
- [31] Zuo WJ, Jiang YZ, Wang YJ, et al. Dual characteristics of novel HER2 kinase domain mutations in response to HER2-targeted therapies in human breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(19):4859-4869. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3036.
- [32] Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16):1997-2003. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.6095.

(收稿日期:2021-08-09)



欢迎关注本刊公众号

《中国癌症杂志》2021年第31卷第11期  
CHINA ONCOLOGY 2021 Vol.31 No.11

# 子宫内膜癌分子检测中国专家共识（2021年版）

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会，中华医学会病理学分会，国家病理科质控中心

**[摘要]** 近年来，高通量测序技术的发展加深了我们对子宫内膜癌发病机制和分子遗传特征的理解，基于分子遗传特征的个体化精准治疗，革新了子宫内膜癌的治疗模式。但国内对子宫内膜癌的遗传风险筛查流程、分子分型检测策略及其对患者预后评估和治疗选择的临床价值、晚期子宫内膜癌患者分子检测的选择及临床价值探讨和认识尚有不足。根据子宫内膜癌分子病理学检测与精准治疗领域的最新研究进展，中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会、中华医学会病理学分会及国家病理科质控中心针对子宫内膜癌组织标本的分子病理学检测制订了《子宫内膜癌分子检测中国专家共识》（以下简称本共识），希望通过本共识，提高中国临床工作者对于子宫内膜癌分子检测的认识，以指导与规范子宫内膜癌分子检测在国内的临床应用。

**[关键词]** 子宫内膜癌；林奇综合征；分子分型；生物标志物；

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.11.012

中图分类号：R737.33 文献标志码：A 文章编号：1007-3639(2021)11-1126-19

**The Chinese Expert Consensus Recommendations on Molecular Testing in Endometrial Cancer (2021 edition)** The Society of Gynecological Cancer of China Anti-Cancer Association, Chinese Society of Pathology of the Chinese Medical Association, National Pathology Quality Control Center

**[Abstract]** Recently, our understanding of the pathogenesis and molecular genetic characteristics of endometrial cancer has been improved along with the development of high-throughput sequencing technology. Precision medicine based on genetic characteristics has already transformed the care of endometrial cancer. However, there is no specific consensus in China on the methods and strategies of genetic screening for hereditary syndrome, molecular classification and other biomarkers testing in endometrial cancer. Based on the most recent advances in molecular classification and precision medicine in endometrial cancer, The Society of Gynecological Cancer of China Anti-Cancer Association, Chinese Society of Pathology of the Chinese Medical Association and National Pathology Quality Control Center have formulated “The Chinese Expert Consensus Recommendations on Molecular Testing in Endometrial Cancer”, in order to improve the understanding of molecular testing among gynecologic oncologists, pathologists, and other specialists, and further standardize the application of molecular testing in endometrial cancer in China.

**[Key words]** Endometrial cancer; Lynch syndrome; Molecular classification; Biomarkers

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，发病率逐年上升。2020年中国子宫内膜癌新发病例81 964例，死亡病例16 607例<sup>[1-2]</sup>。风险因素包括高体重指数（body mass index, BMI）、糖尿病、代谢综合征、雌激素治疗、不孕、初潮早、绝经晚、林奇综合征、Cowden综合征、聚合酶校正相关息肉综合征（polymerase proofreading-associated polyposis, PPAP）等<sup>[3-4]</sup>。90%以上的子宫内膜癌患者发病年龄超过50岁，中位诊断年龄为63岁<sup>[3]</sup>；4%的患者诊断时小于40岁<sup>[5]</sup>，部分患者有保留生育功能的意愿。80%的子宫内膜癌患者诊断时为早期，肿

瘤局限在子宫体内，其5年生存率大于95%<sup>[3]</sup>，如有局部扩散或远处转移，则5年生存率分别降至68%或17%<sup>[6]</sup>。

1983年Bokhman<sup>[7]</sup>依据临床病理学特征和预后将子宫内膜癌分为两种类型：*I*型为雌激素依赖型，与肥胖、高血脂、雌激素水平升高相关，包含1~2级的子宫内膜样癌，发现时多为早期，通常预后较好<sup>[4]</sup>；*II*型为非雌激素依赖型，包含3级的子宫内膜样癌和非子宫内膜样肿瘤（如浆液性癌和透明细胞癌）<sup>[8]</sup>，发现时偏晚期，预后较差<sup>[9]</sup>。Bokhman分型过于简单，*I*和*II*型定义标准相对模糊，重现性不好，重要

区分因素（如肥胖或糖尿病、组织病理学特征）有时难以清晰定义Ⅰ和Ⅱ型；同时组织学诊断存在较大的观察者误差，例如部分高级别子宫内膜样癌与浆液性癌形态学特征相似，难以区分；且对患者复发风险分层不够精确，在指导后续治疗选择上的作用非常有限，无法有效地指导临床实践<sup>[6, 10]</sup>。

2013年，癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）多组学研究<sup>[10]</sup>全面揭示了子宫内膜癌的分子遗传图谱，提出新的分子分型策略，依据多组学特征和预后的关联性分为4个亚型：*POLE* (ultramutated)、MSI (hypermutated)、copy-number high (serous-like) 和copy-number low (endometrioid)，用于患者预后和复发风险评估。TCGA研究通过高通量测序进行分型，临床实现难度大，后被简化成ProMisE分型<sup>[11]</sup>，通过错配修复（mismatch repair, MMR）蛋白、p53蛋白和*POLE*基因检测进行分型（4种分子分型分别为*POLE* EDM、MMR-D、p53 wt和p53 abn），与TCGA分型一致性非常高，更贴合临床实践，简单易操作，该分子分型遂逐步进入临床实践中。2016年，Stelloo等<sup>[12]</sup>结合ProMisE分型、*CTNNB1* exon3突变和临床病理学风险因子，提出Tans-PORTEC分型（favorable、intermediate和unfavorable），对中高危患者进行精准的风险分层，分子分型开始用于指导临床辅助治疗的选择。2020年，分子分型被纳入美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南和世界卫生组织（World Health Organization, WHO）女性生殖器官肿瘤分类标准（第5版）中。2021年，基于分子分型的风险评估规则被纳入欧洲妇科肿瘤协会（European Society of Gynaecological Oncology, ESGO）指南中<sup>[13]</sup>。目前，国内关于分子分型的检测和临床应用还处于起步阶段，检测方法有待规范，对预后预测或辅助治疗选择的临床价值也需进一步讨论。

此外，3%~5%的子宫内膜癌与林奇综合征有关，中位发病年龄48岁，较普通患者早10~20岁。目前，国内对林奇综合征患者的筛查和临床

管理流程的标准化认识尚有不足。同时，高通量测序技术的发展，加深了我们对子宫内膜癌发病机制和分子遗传特征的理解，基于分子遗传特征的个体化精准治疗，同样革新了子宫内膜癌的治疗手段，为复发或转移的患者提供了靶向治疗、免疫检查点抑制剂治疗等选择。鉴于上述情况和子宫内膜癌在分子分型、个体化治疗等领域的最新研究进展，我们针对子宫内膜癌肿瘤组织标本的分子病理学检测制订了《子宫内膜癌分子检测中国专家共识》（以下简称本共识），希望通过本共识，提高中国临床工作者对于子宫内膜癌分子检测的认识，提高中国子宫内膜癌的临床诊治水平。

所有新确诊的子宫内膜癌患者，推荐进行MMR/MSI状态检测，样本可为活检、刮宫或手术切除的肿瘤标本，检测具有以下临床价值：

① 诊断：dMMR或MSI-H可以作为子宫内膜样癌的诊断标志物；② 筛查：林奇综合征筛查；③ 预后：分子分型判断预后；④ 免疫治疗效果预测：预估免疫检查点抑制剂使用价值。国际妇科病理学家协会（International Society of Gynecological Pathologists, ISGP）推荐对所有子宫内膜癌患者进行MMR/MSI状态检测，不论年龄<sup>[14]</sup>。曼彻斯特国际共识组同样推荐子宫内膜癌患者任何阶段可获取的肿瘤组织标本均可进行MMR/MSI状态检测<sup>[15]</sup>（附录I、II）。

## 1 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行林奇综合征筛查

### 1.1 临床问题：子宫内膜癌的遗传风险筛查方法和临床管理流程

(1) 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行MMR/MSI状态检测，筛查林奇综合征，可选择活检、刮宫或手术切除的肿瘤标本（1类）。针对MLH1蛋白表达缺失的患者，有条件的医疗单位可考虑补充MLH1基因启动子甲基化检测，MLH1基因启动子高甲基化状态提示散发可能性大（2B类）。

(2) 符合以下任一检测标准时，推荐对子宫内膜癌患者进行遗传咨询及林奇综合征相关MMR

基因胚系突变检测以确诊林奇综合征，检测的基因应包括MMR基因（*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*和*MSH6*）和*EPCAM*基因，建议选择外周血标本进行检测（1类）。检测标准：①任何肿瘤组织检测结果为dMMR或MSI-H的子宫内膜癌患者；②肿瘤组织筛查结果为pMMR或MSS [欧洲肿瘤内科学会（European Society of Medical Oncology, ESMO）指南推荐MSI-L和MSS均归类为MSS<sup>[16]</sup>]，但是临床高度可疑林奇综合征的患者；③有血缘关系的家族成员确诊为林奇综合征者；④在肿瘤组织中检测到MMR基因致病性突变但不能明确是否为胚系突变的患者（肿瘤组织MMR基因突变检测并非林奇综合征的常规筛查手段）。

(3) 推荐对确诊为林奇综合征的子宫内膜癌患者进行遗传咨询和遗传管理，同时推荐对其直系亲属针对该致病位点进行逐级检测（cascade testing）（1类）。

## 1.2 文献综述和分析

### 1.2.1 背景

子宫内膜癌相关的遗传综合征有林奇综合征、Cowden综合征（由*PTEN*基因胚系突变引起）和PPAP（由*POLE*和*POLD1*基因胚系突变引起），人群发生率分别为3.0%~5.0%、0.1%和0.1%~0.4%<sup>[17-21]</sup>。普通人群患子宫内膜癌的风险为3.1%，林奇综合征患者患子宫内膜癌和结直肠癌的风险增加到40%~60%<sup>[22-23]</sup>，因此NCCN指南将林奇综合征纳入子宫内膜癌常规遗传风险筛查范围，Cowden综合征和PPAP则未被纳入。林奇综合征主要是由MMR基因（*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*和*MSH6*）或*EPCAM*基因胚系突变引起的，*EPCAM*基因的3'末端外显子缺失导致*MSH2*基因启动子高甲基化使*MSH2*功能失活，从而形成林奇综合征表型<sup>[24-26]</sup>。

### 1.2.2 林奇综合征确诊方法和高危人群特征

NCCN指南推荐通过MMR/MSI状态检测对子宫内膜癌患者进行林奇综合征筛查，对dMMR或MSI-H患者进行林奇综合征相关MMR基因（*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*和*MSH6*）和*EPCAM*基因胚系突变检测确诊<sup>[27]</sup>。检测

标本可为活检、刮宫或手术切除的肿瘤标本，术前标本（活检或刮宫）和手术切除肿瘤标本的MMR/MSI状态检测结果高度一致<sup>[28]</sup>，且二者间的p53蛋白水平检测结果也高度一致<sup>[29]</sup>。有研究<sup>[30-31]</sup>显示，MMR蛋白水平（免疫组织化学法）和MSI检测〔聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）法〕的一致性为90.4%~93.4%。林奇综合征相关的子宫内膜癌高危人群具有如下特征<sup>[13, 27]</sup>：① *PMS2*（*MLH1*正常）、*MSH2*或*MSH6*蛋白中任一蛋白表达缺失者；② *MLH1*蛋白表达缺失，且*MLH1*基因启动子未见高甲基化者；③ MSI-H；④ 临床高度怀疑林奇综合征时，无论MMR状态如何，可疑特征包括本人有同时或异时发生林奇综合征相关肿瘤史，或有子宫内膜癌、结直肠癌或其他林奇综合征相关肿瘤家族史的患者；⑤ 有血缘关系的家族成员确诊为林奇综合征者。林奇综合征相关肿瘤史包括结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、尿路上皮癌、脑肿瘤（通常是恶性胶质瘤）、胆管癌、小肠肿瘤、皮脂腺瘤、皮脂腺癌和角化棘皮瘤<sup>[27]</sup>。

### 1.2.3 MMR状态检测

了解MMR状态可通过采用免疫组织化学法检测*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*蛋白表达，结果分为dMMR和pMMR。ISGyP指南推荐优先进行MMR状态检测<sup>[14]</sup>，评估上述4种蛋白的表达；更为经济的简化方法为先检测*PMS2*和*MSH6*<sup>[32-34]</sup>，如果*PMS2*和（或）*MSH6*蛋白表达异常，仍建议补充*MLH1*和*MSH2*蛋白检测。当*MLH1*蛋白缺失时，进一步补充*MLH1*基因启动子甲基化检测（图1）。发生*MLH1*蛋白缺失时，*MLH1*基因启动子甲基化或*BRAF V600E*检测（仅适用于结直肠癌）常用于判断散发性肿瘤。散发性事件多由MMR双等位基因体细胞突变（两个致病性变异或一个致病性变异和杂合性缺失）或*MLH1*基因启动子高甲基化引起<sup>[35-36]</sup>，中国子宫内膜癌患者散发性事件具有dMMR者占比可达80%<sup>[2]</sup>。*BRAF V600E*突变常见于*MLH1*基因启动子甲基化引起的散发性结直肠癌患者<sup>[37]</sup>；子宫内膜癌患者*BRAF*基因突变频

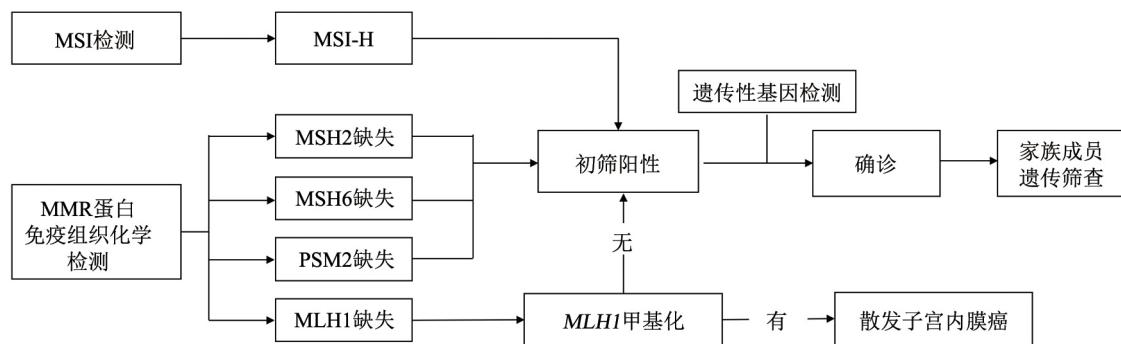


图 1 MMR/MSI状态检测指导子宫内膜癌林奇综合征筛查

率极低，且与MLH1基因启动子甲基化不相关，因此筛查林奇综合征时无需检测BRAF V600E突变<sup>[32, 38-39]</sup>。免疫组织化学方法检测的局限性：组织处理、抗体质量、染色技术与流程、染色结果分析等均可能导致结果出现误读或难以判读。

#### 1.2.4 MSI状态检测

MSI状态可通过PCR法（MSI-PCR）或高通量测序方法（MSI-NGS）进行判断，结果分为MSI-H、MSI-L和MSS。MSI-PCR检测需同时采集肿瘤标本和配对正常外周血标本。在子宫内膜癌和结直肠癌中，MSI-PCR、MSI-NGS和MMR蛋白检测结果一致性高<sup>[28-31, 40]</sup>。但MSI-NGS检测在国内尚缺乏统一标准，对检测平台的仪器、技术和生信分析能力有着更高的要求<sup>[40]</sup>。MSI检测细节可参考MSI检测ESMO指南<sup>[16]</sup>。MSI检测的问题包括：① 14%的患者因为DNA抽提产量低或DNA质量不佳导致检测失败；② 当检测标本中肿瘤细胞纯度低于30%时，易导致假阴性<sup>[41]</sup>。另外，约30%的*MSH6*基因胚系突变的子宫内膜癌患者可能表现为MSS，单独进行MSI检测时会被漏检。因此，建议对初诊的子宫内膜癌患者进行MMR/MSI状态检测筛查林奇综合征，必要时建议结合临床病理科特征和家族史综合判断。

### 1.2.5 单肿瘤组织基因测序

有研究团队采用肿瘤单组织测序对465例IV期结直肠癌患者进行林奇综合征筛查，灵敏度可达100.0%，特异度为95.3%<sup>[42]</sup>，而常规MMR/MSI检测联合BRAF V600E筛查会漏检10%的林奇综合征患者，该团队提出肿瘤单组织测序可作为晚期患者筛查的首选方案，在进

行遗传风险评估的同时，还可获取结直肠癌重要靶点突变信息，提供更多的治疗选择。在初诊的子宫内膜癌患者中筛查林奇综合征时，可考虑采用高通量测序方法替代常规MMR/MSI检测，直接对肿瘤组织（不含配对正常样本）进行高深度靶向多基因检测，检测基因范围：可包含MLH1、MSH2、MSH6基因的所有外显子区、内含子区和基因上下游区域，PMS2基因所有的外显子区，EPCAM基因的所有外显子区<sup>[42]</sup>。另外，建议补充POLE基因和TP53基因检测（POLE基因建议覆盖POLE基因核酸外切酶结构域9~14号外显子，TP53基因建议覆盖该基因全部外显子及邻近剪切位点），筛查时还可同时进行分子分型评估。肿瘤组织标本中检测到任一MMR基因致病突变（致病性判定规则参考相关研究<sup>[42]</sup>），在不能排除胚系突变可能性时，需要进一步针对该位点进行胚系突变检测验证。

### 1.3 临床解读

推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行MMR/MSI状态检测筛查林奇综合征。若初诊子宫内膜癌患者同时进行分子分型检测和林奇综合征筛查，MMR/MSI的检测建议参考MMRd亚型的检测方法进行。肿瘤组织检测结果为dMMR或MSI-H的患者，推荐进行林奇综合征相关MMR基因胚系突变检测。鉴于存在MMR蛋白和MSI检测结果不一致及误判的现象，尤其是 $MSH6$ 基因胚系突变的子宫内膜癌患者MSI的检测灵敏度仅约70.0%<sup>[25, 43-44]</sup>，针对判读结果有争议的部分子宫内膜癌患者建议对MMR状态、MSI状态、临床病理学特征和家族史进行综合分析，以决定是

否需要进行林奇综合征相关MMR基因胚系突变检测。建议对明确为林奇综合征的患者进行遗传咨询和遗传管理，需强调进行其他相关恶性肿瘤的筛查及随访，同时推荐对与其有血缘关系的亲属尽早进行遗传咨询及基因检测，以便制定相应的遗传管理措施。

## 2 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行分子分型

### 2.1 临床问题：子宫内膜癌分子分型检测策略及其对患者预后评估和治疗选择的临床价值

(1) 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行分子分型，检测样本可选择活检、刮宫或手术切除的肿瘤标本（2A类）。

(2) 在资源有限地区，不能对所有子宫内膜癌患者进行普遍检测时，对于术后传统临床病理学评估提示不需要进行辅助治疗的患者，可考虑省略*POLE*基因突变检测，但仍建议进行MMR/MSI状态和p53状态检测（3类）。

(3) 推荐结合*POLE*基因核酸外切酶结构域突变状态、MMR/MSI状态和p53状态进行分子分型。根据WHO女性生殖器官肿瘤分类（第5版）分为4种类型：*POLE* mut、MMRd、p53 abn和NSMP。

分子分型检测方案：① 基本推荐，联合*POLE*基因热点突变检测（Sanger测序），MMR蛋白检测（免疫组织化学法）/MSI检测（PCR法）和p53蛋白检测（免疫组织化学法）进行分子分型（2A类）。② 可选推荐，采用高通量测序方法检测*POLE*基因突变、MSI状态和TP53基因突变，进行分子分型（2B类）。③ 其他组合选择，除上述方案之外，能明确*POLE*基因突变状态、MMR/MSI状态、p53状态的方法组合（3类）。*POLE*基因突变检测，包括热点突变检

测（2A类）或*POLE*基因核酸外切酶结构域致病性突变检测（2B类）。

建议遵循以下判读顺序进行分子分型：

- ① 首先依据*POLE*基因检测结果进行判断，发生*POLE*基因致病变异时，则判定为*POLE* mut；
- ② 在*POLE*基因为野生型或发生非致病变异时，再依据MMR/MSI状态进行判断，若为dMMR或MSI-H，则判定为MMRd；③ 若MMR/MSI状态为pMMR或MSS（MSI-L和MSS均归类为MSS）时，进一步依据p53状态进行判断，若p53蛋白表达异常或TP53基因为突变状态，则判定为p53 abn；若p53蛋白表达正常或TP53基因为野生型状态，则判定为NSMP（2A类）。

### 2.2 文献综述和分析

#### 2.2.1 分子分型发展背景

子宫内膜癌患者一般预后较好，但仍有15%~20%的人群具有复发风险<sup>[45]</sup>。常规组织病理学检查仍然是区分子宫内膜癌亚型及评估复发风险的重要工具，但存在一定的观察者误差<sup>[46]</sup>。2013年，TCGA研究<sup>[10]</sup>提出子宫内膜癌分子分型，依据分子表型判断预后，分为4个亚型：*POLE* (ultramutated)、MSI (hypermutated)、copy-number high (serous-like) 和copy-number low (endometrioid)。其中*POLE*亚型预后最好，copy-number high亚型预后最差。2015年，Talhouk等<sup>[11]</sup>提出ProMisE分型方法，更贴合临床实践，简单易操作，采用3个免疫组织化学标志物（p53、MSH6和PMS2）和1个分子检测（*POLE*基因核酸外切酶结构域突变），分为4个亚型（表1）<sup>[47]</sup>，这种分型的有效性已被证实，在独立和前瞻性的临床研究中，对高级别和高危人群的预后判断非常一致<sup>[11, 48]</sup>。2016年，Stelloo等<sup>[12]</sup>

表1 分子分型命名对照表

WHO*	ESGO	NCCN	TCGA <sup>[10]</sup>	ProMisE <sup>[48]</sup>	Trans-PORTEC <sup>[12]</sup>
<i>POLE</i> mut	<i>POLE</i> mut	<i>POLE</i>	<i>POLE</i> (ultramutated)	<i>POLE</i> EDM	<i>POLE</i> -mutant
MMRd	MMRd	MSI-H	MSI (hypermutated)	MMR-D	MSI
NSMP	NSMP	Copy-number low	Copy-number low (endometrioid)	p53 wt	NSMP
p53 abn	p53 abn	Copy-number high	Copy-number high (serous-like)	p53 abn	p53-mutant

\*: WHO女性生殖器官肿瘤分类（第5版）命名，本共识采用

在ProMisE分型基础上，结合L1CAM高表达（>10%）<sup>[49-50]</sup>、*CTNNB1*外显子3突变<sup>[51]</sup>和淋巴血管间隙浸润（lymphovascular space invasion, LVSI）<sup>[52]</sup>进一步提出Trans-PORTEC分型，对于NSMP的低级别子宫内膜癌可进行更精准的风险分层。分子分型可能适用于所有子宫内膜癌亚型<sup>[13, 41, 53]</sup>，但是目前与预后相关的研究中纳入的病例主要为子宫内膜样癌和浆液性癌，在少见组织学亚型（如去/未分化子宫内膜癌等）中的临床应用价值有待于进一步阐明。*POLE mut*子宫内膜样癌和浆液性癌有相似的组织形态学特征，且不少子宫内膜样和浆液性混合性癌表现为*POLE mut*或MMRd特征，也有一些为p53 abn，因此即使对于较为明确的浆液性癌，仍然建议进行分子分型检测，避免过度治疗<sup>[53]</sup>。目前仍在探索进一步精准分层的标志物，例如对于MMRd子宫内膜样癌，*MLH1*基因启动子甲基化状态有可能作为进一步分层的标志物，发生*MLH1*基因启动子甲基化的肿瘤预后要差于发生MMR基因突变的肿瘤<sup>[54]</sup>。另有小型研究<sup>[55]</sup>表明，1q32.1拷贝数扩增可能是NSMP组的不良预后因素。

## 2.2.2 分子分型命名

分子分型检测样本，可选择活检、刮宫或手术切除肿瘤标本。推荐结合*POLE*基因核酸外切酶结构域突变状态、MMR/MSI状态和p53状态进行综合判定，分为4种亚型〔与WHO女性生殖器官肿瘤分类（第5版）命名保持一致〕：*POLE mut* (*POLE mutation*)、MMRd (MMR deficiency)、p53 abn (p53 abnormality) 和NSMP (non-specific molecular profile)。

## 2.2.3 分子分型检测内容及方法

(1) *POLE* mut检测，包括热点突变检测（2A类）或*POLE*基因核酸外切酶结构域致病突变检测（2B类）<sup>[45]</sup>。*POLE*基因编码DNA聚合酶ε催化亚基，用于修复DNA复制错误，该基因核酸外切酶结构域包含外显子9~14，该区域发生致病突变将导致子宫内膜癌表现“超突变”表型（≥100个突变/Mb）<sup>[56]</sup>。80%以上的*POLE*基因致病变异发生在9号和13号外显子，常见的

5个热点突变包括P286R、V411L、S297F、A456P和S459F，覆盖95.3%的已知*POLE*基因致病变异位点。在条件允许的情况下，可考虑*POLE*基因核酸外切酶结构域致病突变检测，推荐检测范围覆盖*POLE*基因9~14号外显子区域，可采用高通量测序方法进行，该区域变异的致病性依据COSMIC 10 signature、突变类型、肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）、复现突变等因素进行综合判定，具体判读规则可参考相关研究<sup>[47]</sup>。*POLE*基因核酸外切酶结构域发生致病变异和非致病变异的患者，5年无复发生存率分别为92.3%和76.2%，*POLE*基因核酸外切酶结构域非致病变异与*POLE*基因野生型患者5年无复发生存率相似<sup>[47]</sup>。

(2) MMR/MSI状态检测：推荐MMR蛋白（免疫组织化学法）或MSI（PCR法或高通量测序方法）检测。免疫组织化学法检测4个MMR蛋白（*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*和*MSH6*）的表达情况。肿瘤细胞核4个MMR蛋白表达完整/正常为pMMR，肿瘤细胞核一个或多个MMR蛋白表达缺失/异常为dMMR。MMR蛋白免疫组织化学检测结果的判读需要紧密结合内对照细胞（与肿瘤细胞紧密相邻的间质细胞和炎症细胞）的染色状态。dMMR或MSI-H可判断为MMRd。理论上MMR蛋白免疫组织化学检测与DNA MSI检测（PCR或高通量测序）检测结果应具有高度一致性。但每种方法都有其优点与局限性，实际工作中有时候需要互相补充。值得注意的是，在少数子宫内膜癌病例中肿瘤组织的MMR/MSI状态具有异质性，可能会导致MMR蛋白免疫组织化学检测与DNA MSI检测结果不一致，MMR蛋白免疫组织化学检测可以更直观地观察到这种异质性。

(3) p53状态：推荐p53蛋白表达（免疫组织化学法）或*TP53*基因突变（高通量测序方法）检测进行判断。TCGA研究<sup>[10]</sup>中，*TP53*基因突变在copy-number high和copy-number low两个分子表型中互斥。Copy-number high (serous-like) 组常见*TP53*基因突变（突变类型包括无义突变、错义突变、插入缺失、移码突变和剪切变异，即影响p53蛋白氨基酸序列的突

变)，发生比例约92.0%。因此，*TP53*基因突变可用于替代copy-number high分型，而p53蛋白免疫组织化学检测和*TP53*基因突变一致性可达92.1%<sup>[57]</sup>，临床实践中采用p53蛋白免疫组织化学检测更易实现，但需注意由此可能导致约15%的copy-number high人群被分类到NSMP组<sup>[10, 58]</sup>。p53蛋白免疫组织化学表达呈现完全阴性、细胞核弥漫强阳性表达或细胞质表达时，为p53蛋白表达异常，提示*TP53*基因为突变状态。p53蛋白表达呈现细胞核散在阳性时，为p53蛋白表达正常，提示*TP53*基因为野生型状态。高通量方法检测*TP53*基因突变建议覆盖*TP53*基因所有外显子区及邻近剪切位点，发生任何无义突变、错义突变、插入缺失、移码突变和剪切变异等变异，提示*TP53*基因为突变状态<sup>[10]</sup>。*TP53*基因发生同义突变或无任何突变，可判断*TP53*基因为野生型状态。需要留意的是，*TP53*基因大片段缺失也可能造成p53蛋白功能异常，若基因检测结果与p53蛋白免疫组织化学(判读与染色没有问题的前提下)及形态学结果不符合，必要时可以进行*TP53*基因大片段缺失的检测。

#### 2.2.4 分子分型检测方案

(1) 基本推荐(经济性)：联合*POLE*基因热点突变检测(Sanger测序)、MMR蛋白检测(免疫组织化学法)/MSI检测(PCR法)和p53蛋白检测(免疫组织化学法)进行分子分型(2A类)。

(2) 可选推荐(国内检测现状)：采用高通量测序方法检测*POLE*基因突变、MSI状态和*TP53*基因突变进行分子分型(2B类)。*POLE*基因突变检测包括热点突变检测(2A类)或*POLE*基因核酸外切酶结构域致病突变检测(2B类)。

(3) 其他组合选择(各医疗单位可及性)：除上述方案之外，推荐能明确*POLE*基因突变状态、MMR/MSI状态、p53状态的方法组合(3类)。

#### 2.2.5 分子分型的判读顺序

3%~5%的患者存在多重分子亚型(multiple classifier)<sup>[48, 59-60]</sup>，针对多重分子亚型病例的预后研究提示，同时发生*POLE* mut和p53 abn的病例，建议归类为*POLE* mut<sup>[45, 59]</sup>；同时发生*POLE* mut和MMRd的病例，建议归类为*POLE* mut<sup>[47]</sup>；同时发生MMRd和p53 abn的病例，建议归类为MMRd<sup>[45-46, 60]</sup>。因此分子分型建议遵循以下判读顺序(图2)：①首先依据*POLE*基因检测结果进行判断，发生*POLE*基因致病变异时，则判定为*POLE* mut；②在*POLE*基因为野生型或发生非致病变异时，再依据MMR/MSI状态进行判断，若为dMMR或MSI-H，则判定为MMRd；③若MMR/MSI状态为pMMR或MSS(MSI-L和MSS均归类为MSS)时，进一步依据p53状态进行判断，若p53蛋白表达异常或*TP53*基因为突变状态，则判定为p53 abn，若p53蛋白表达正常或*TP53*基因为野生型状态，则判定为NSMP(2A类)。

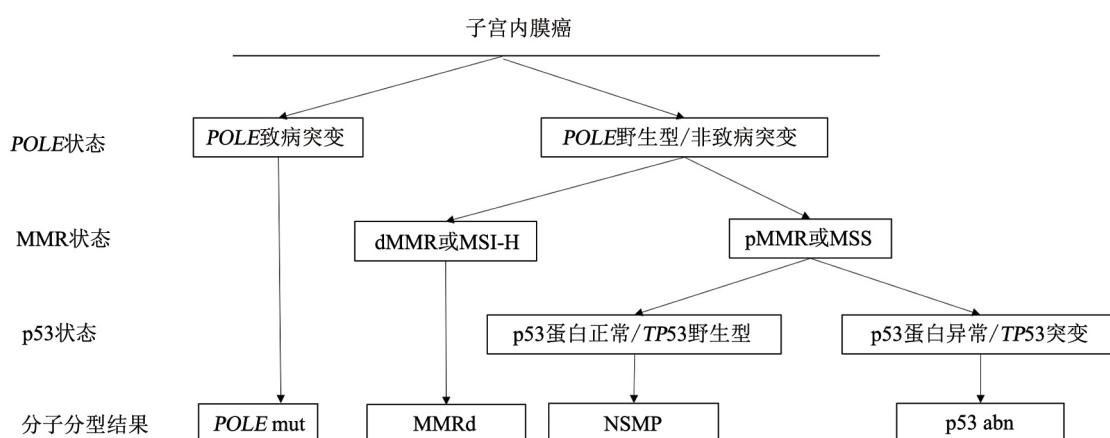


图2 分子分型推荐检测路径<sup>[60]</sup>

本图MSS包含MSI-L和MSS。2019年ESMO指南建议取消MSI-H和MSI-L描述，推荐MSI检测结果分为MSI和MSS，将MSI-H归类为MSI，将MSI-L和MSS归类为MSS。

## 2.3 临床解读

### 2.3.1 分子分型预后风险评估价值

ProMisE分型方法在低、中、高危的子宫内膜癌患者中被证实具有预后指导价值。*POLE* mut预后最好，MMRd/NSMP预后居中，p53 abn预后最差，这与传统临床病理学评估结果可能存在不一致的现象<sup>[48]</sup>。Trans-PORTEC回顾性研究PORTEC-1和2中-高危子宫内膜癌，探究雌激素受体（estrogen receptor, ER）/孕激素受体（progesterone receptor, PR）表达、*CTNNB1*基因突变、L1CAM表达、LVSI及分子分型与复发风险的关系，依据分子分型结果对临床病理学评估的中-高危患者进一步细分，其中15%的患者被调整为高危、50%的患者被调整为低危，通过分子分型提升了早期子宫内膜癌复发风险评估的准确性<sup>[12]</sup>。

**2.3.1.1 2021 ESGO/欧洲放射肿瘤学会（European Society for Therapeutic Radiation Oncology, ESTRO）/欧洲病理学家协会（European Society of Pathologists, ESP）指南提出分子分型预后分层要点**

① I~II期的*POLE* mut子宫内膜癌（无残留病灶）归类为低危组<sup>[10]</sup>；② IA期的p53 abn和（或）非子宫内膜样肿瘤（无子宫肌层浸润）归类为中危组；③ I~IVA期的p53 abn子宫内膜

癌和NSMP/MMRd非子宫内膜样肿瘤（发生子宫肌层浸润、无残留病灶）归类为高危组。传统临床病理学评估的低危子宫内膜癌患者，不建议辅助治疗<sup>[13]</sup>。已知分子分型的I~II期[本共识采用2009年国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）分期] *POLE* mut子宫内膜癌患者，可考虑省略辅助治疗<sup>[13]</sup>。因此，低危患者在进行分子分型时，可考虑省略*POLE*基因突变分析（证据不足，存在争议），但仍推荐进行MMR/MSI状态和p53状态检测<sup>[13]</sup>，考虑到极少患者表现*POLE* mut和p53 abn双重分子表型特征<sup>[59, 61]</sup>，对被判读为p53 abn的低危子宫内膜癌患者，仍建议补充*POLE*基因突变检测。

### 2.3.1.2 基于分子分型的预后风险定义

ISGyP指南推荐，传统的病理学特征（如组织学类型、组织学级别、子宫肌层浸润程度和LVSI）是评估子宫内膜癌患者预后风险的重要因素<sup>[14]</sup>。组织病理学分类依照WHO女性生殖器官肿瘤分类标准（第5版）进行<sup>[62]</sup>。推荐对子宫内膜癌进行FIGO分级，G1和G2是低级别，G3是高级别。评估子宫肌层浸润程度时，需考虑子宫内膜和子宫肌层衔接处情况<sup>[63]</sup>。分子分型给常规形态学特征增加了另一维度的信息，建议整合到病理报告中（表2）。

表2 子宫内膜癌预后风险评估定义

组别	分子分型未知 <sup>[6, 13]</sup>	分子分型已知 <sup>[13]</sup>
低危组	I A期，子宫内膜样癌+G <sub>1,2</sub> +阴性或局灶LVSI	I~II期， <i>POLE</i> mut型子宫内膜癌，无残留病灶；IA期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+G <sub>1,2</sub> +阴性或局灶LVSI
中危组	I B期，子宫内膜样癌+G <sub>1,2</sub> +阴性或局灶LVSI；IA期，子宫内膜样癌+G <sub>3</sub> +阴性或局灶LVSI；IA期，非子宫内膜样肿瘤（浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤、混合性癌），无肌层浸润	I B期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+G <sub>1,2</sub> +阴性或局灶LVSI；IA期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+G <sub>3</sub> +阴性或局灶LVSI；IA期，p53 abn型和（或）非子宫内膜样肿瘤（浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤、混合性癌），无肌层浸润
中-高危组	I A期，子宫内膜样癌+弥漫LVSI+不论级别和肌层浸润深度；I B期，子宫内膜样癌+G <sub>3</sub> +不论LVSI状态；II期	I期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+弥漫LVSI+不论级别和肌层浸润深度；I B期 MMRd/NSMP子宫内膜样癌+G <sub>3</sub> +不论LVSI状态；II期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌
高危组	III~IVA期，无残留病灶；I~IVA期，非子宫内膜样肿瘤（浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤、混合性癌），肌层浸润，无残留病灶	III~IVA期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌，无残留病灶；I~IVA期，p53 abn型子宫内膜癌，肌层浸润，无残留病灶；I~IVA期，MMRd/NSMP浆液性癌、未分化癌、癌肉瘤，肌层浸润，无残留病灶
晚期转移	III~IVA期，有残留病灶；IVB期	III~IVA期，有残留病灶的任何分子分型；IVB期，任何分子分型

局灶LVSI定义为肿瘤周边存在一个阳性点；弥漫LVSI定义为多位点或者弥漫性分布的LVSI，或5个及以上的淋巴血管存在肿瘤细胞

一项真实世界研究<sup>[61]</sup>显示,部分高级别或Ⅱ~Ⅲ期子宫内膜癌的分子分型结果是预后相对较好的POLE mut或MMRd亚型,基于分子分型评估的复发风险低于基于ESMO指南病理学评估的复发风险。PORTEC-3研究<sup>[64]</sup>提示,对于高级别或高危子宫内膜癌,分子分型会影响辅助治疗方案。当分子分型工具不可及时,建议采用传统的临床病理学特征进行分型(表2)。

### 2.3.2 分子分型和临床辅助治疗决策

分子分型对于辅助治疗具有指导作用,在高级别和(或)高危子宫内膜癌患者中对5年无复发生存率和5年总生存率的影响更为显著<sup>[45]</sup>。PORTEC-3研究<sup>[45]</sup>评估辅助放化疗对高危子宫内膜癌(I A期G<sub>3</sub>子宫内膜样癌伴深肌层浸润或LVSI、I B期G<sub>3</sub>子宫内膜样癌、Ⅱ~Ⅲ期子宫内膜样癌或I~Ⅲ期浆液性癌或透明细胞癌)5年总生存率的影响,结果显示,与辅助放疗相比,辅助放化疗并未提高总人群的5年总生存率(81.8% vs 76.7%, P=0.11);p53 abn亚组患者,辅助放化疗可显著提高5年无复发生存率(58.6% vs 36.2%, P=0.021)和5年总生存率(64.9% vs 41.8%, P=0.049)(表3),POLE mut/MMRd/

NSMP亚型患者,辅助放化疗和辅助放疗的5年无复发生存率和总生存率差异无统计学意义(P>0.05),提示分子分型是对高危患者复发风险评估的重要补充。

正在进行的基于分子分型的前瞻性临床研究包括PORTEC-4a和TAPER(表3),还有即将开展的RAINBO伞形研究(<https://www.nvog.nl/koepels-en-pijlers/pijler-oncologie/dgog/lopendede-studies/rainbo/>)。回顾性Trans-PORTEC研究<sup>[12]</sup>和正在进行的前瞻性PORTEC-4a、TAPER、RAINBO研究逐步明确了分子分型在子宫内膜癌患者临床诊疗中的发展方向和应用价值,期待后续研究在预后风险评估、指导辅助治疗和药物治疗{多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂治疗、内分泌治疗、免疫治疗}等方面积累高质量的数据,从而完善子宫内膜癌的疾病管理。

## 3 复发或转移子宫内膜癌的生物标志物检测

3.1 临床问题:复发或转移的子宫内膜癌患者分子检测的选择及其临床价值

(1) **Ⅲ~Ⅳ期或复发的浆液性子宫内膜癌患者,推荐采用免疫组织化学法或荧光原位杂交**

表3 基于分子分型的临床研究

研究者	研究名称	入选人群	病例数	治疗方案
Nout等 <sup>[65]</sup>	PORTEC-2	年龄>60岁, I C期, G <sub>1,2</sub> , 或I B期, G <sub>3</sub> ; II A期, 任何年龄(除G <sub>3</sub> 伴深肌层浸润之外)	427	盆腔外照射放疗 vs 阴道近距离放疗
León-Castillo等 <sup>[45]</sup>	PORTEC-3(前瞻性)	I A期, 子宫内膜样癌, G <sub>3</sub> 伴LVSI; I B期, 子宫内膜样癌, G <sub>3</sub> ; II~Ⅲ期, 子宫内膜样癌; I~Ⅲ期, 非子宫内膜样癌	410	盆腔放化疗 vs 盆腔放疗
Wortman等 <sup>[66]</sup>	PORTEC-4a(前瞻性)	I A期, 伴肌层浸润, G <sub>3</sub> ; I B期, G <sub>1,2</sub> , 年龄≥60岁和(或)伴LVSI; I B期, G <sub>3</sub> , 不伴LVSI; II期(镜下隐匿性癌), G <sub>1</sub>	50	盆腔外照射放疗 vs 阴道近距离放疗 vs 观察
Jessica McAlpine等(NCT04705649, 招募中)	TAPER(前瞻性)	I A期(不局限于息肉), G <sub>3</sub> (伴或不伴LVSI), pN <sub>0</sub> ; I B期, G <sub>1</sub> pN <sub>0</sub> 或G <sub>2</sub> pN <sub>0</sub> 伴或不伴LVSI; I B期, G <sub>3</sub> 不伴LVSI, pN <sub>0</sub> ; II期(镜下隐匿性癌), G <sub>1-2</sub> , 不伴弥漫LVSI, pN <sub>0</sub>	276	观察 vs 标准治疗
Helen Mackay	RAINBO(前瞻性)	POLE mut, 子宫内膜癌, 不论分期	CCTG(n=100)	观察
Judith Kroep	RAINBO(前瞻性)	MMRd, II~Ⅲ期子宫内膜癌	DGOG(n=300)	放疗 vs 放疗+Dostarlimab-gxly
Alexandra Leary	RAINBO(前瞻性)	p53 abn, 子宫内膜癌, 不论分期	GINECO(n=485)	放化疗 vs 放化疗+尼拉帕利
Melanie Powell	RAINBO(前瞻性)	NSMP, II~Ⅲ期子宫内膜癌	NCRI(n=698)	放化疗 vs 放疗+内分泌治疗

( fluorescence *in situ* hybridization, FISH ) 实验检测 HER2 蛋白水平或基因扩增状态，评估抗 HER2 靶向治疗的机会（2A类）。

(2) 推荐采用高通量测序方法检测 TMB 、 NTRK 基因融合，以评估免疫治疗或 NTRK 靶向治疗的机会（2A类）。同时可考虑检测更多的靶点，如 PIK3CA 、 KRAS 、 AKT1 、 FBXW7 和 PTEN 等，寻求跨癌种用药适应证及泛癌种临床试验入选机会（3类）。

### 3.2 文献综述和分析

#### 3.2.1 分子遗传特征

不同组织病理学亚型的子宫内膜癌患者有特定的形态学和分子遗传特征。子宫内膜样癌倾向于发生 MSI 、 POLE 、 PTEN 、 KRAS 、 CTNNB1 、 PIK3CA 、 MLH1 基因启动子甲基化等改变<sup>[4]</sup>；非子宫内膜样肿瘤则容易出现 TP53 基因突变<sup>[8]</sup>（表4）。分子遗传特征决定了子宫内膜癌患者靶向治疗的用药逻辑和依据。

#### 3.2.2 免疫治疗生物标志物

免疫治疗已获批用于复发或转移性子宫内膜癌患者的治疗，目前获批的药物主要是针对 PD-1 靶点的单克隆抗体，如 pembrolizumab 、 nivolumab 和 dostarlimab-gxly 。获批的伴随诊断分子标志物有 dMMR 、 MSI-H 和 TMB-H （表5）。子宫内膜癌 dMMR 发生比例为 17%~33%<sup>[69-70]</sup> 。2017年，美国食品药品管理局（Food and Drug Administration, FDA ）批准 pembrolizumab 用于不可手术或转移的 dMMR/MSI-H 实体瘤的后线治疗<sup>[71-72]</sup> 。2019 年，美国 FDA 批准 pembrolizumab 联合仑伐替尼治疗既往治疗进展的 MSS/pMMR 子宫内膜癌，客观缓解率（objective response rate, ORR ）达 36% ，且对浆液性癌具有显著活性<sup>[73-74]</sup> 。2020 年， nivolumab 作为发生 dMMR 的复发、转移或高危子宫内膜癌的可选治疗方案<sup>[73-74]</sup> 。2021 年 6 月，美国 FDA 批准 Dostarlimab-gxly 用于既往接受铂类药物化疗或化疗进展的 dMMR 子宫内膜癌患者， ORR 为 42%<sup>[75]</sup> 。基于 KEYNOTE-158 研究<sup>[76]</sup>，2020 年，美国 FDA 批准 TMB 作为

pembrolizumab 的泛癌种生物标志物，该研究纳入了 15 例 TMB ≥ 10 muts/Mb 的子宫内膜癌患者， ORR 达到 46.7% ，而 TMB-L 组 ORR 仅为 6% 。因此， NCCN 指南推荐，对于复发、转移或高危的子宫内膜癌患者，可考虑进行 TMB 检测，用于指导 pembrolizumab 用药<sup>[77]</sup> 。一些其他免疫联合治疗的Ⅲ期临床研究正在进行中，如免疫联合化疗（ dostarlimab-gxly 联合卡铂和紫杉醇对比单独化疗， RUBY 研究）、免疫联合靶向治疗（ pembrolizumab+lenvatinib 对比化疗， LEAP-1 研究）、免疫联合 PARP 抑制剂（ nivolumab+rucapalib , NCT03951415 ； durvalumab+olaparib , NCT03572478 ）和免疫联合抗血管生成药物（ atezolizumab+bevacizumab , NCT03526432 ），期待后续发布的结果能带来高质量的研究证据。

#### 3.2.3 靶向治疗生物标志物

67%~91% 的子宫内膜癌患者中存在至少一个可能提示美国 FDA 批准药物或临床试验阶段药物靶点的基因变异<sup>[87-88]</sup> 。美国 FDA 已批准的子宫内膜癌用药靶点有 NTRK 和 HER2 （表9）。 NTRK 融合基因在实体瘤中的整体检出率仅为 0.5%~1.0%<sup>[89]</sup> ，目前美国 FDA 批准拉罗替尼和恩曲替尼用于复发或转移的子宫内膜癌患者<sup>[90]</sup>，该药物在实体瘤中的 ORR 可达 57%~79%<sup>[91-92]</sup> 。约 30% 的子宫浆液性癌存在 HER2 过表达。一项Ⅱ期随机临床研究<sup>[93]</sup>发现，在 HER2 过表达的子宫浆液性癌患者中，一线治疗时在卡铂联合紫杉醇的基础上联用曲妥珠单抗可显著延长 4.6 个月的中位无进展生存期。此外，在复发子宫内膜癌患者中同样有临床获益<sup>[94-95]</sup> 。有研究<sup>[96]</sup>报道， HER2 过表达或 ERBB2 基因突变的晚期实体瘤患者可考虑使用曲妥珠单抗偶联药物 trastuzumab deruxtecan 治疗，入组 2 例子宫内膜癌患者均达到部分缓解。

#### 3.2.4 其他生物标志物

目前还有一些泛癌种临床研究探究 PI3K/AKT/mTOR 、 KRAS 、 AKT1 、 FGFR2 、 FBXW7 和 PTEN 基因等靶向治疗效果（表6）； PIK3CA

表4 不同组织学类型子宫内膜癌分子遗传特征和分子分型比较

Bokhman 组织学	I型 (约65%)			II型 (约35%)			
	G1	G2	G3	子宫内膜样 癌(15%)	浆液性癌 (10%)	癌肉瘤 (2%~6%)	
<i>POLE</i> mut	7%	5%	17%	0%	5%	4%	
MMRd	26%	31%	54%	0%	7%	10%	
NSMP	65%	56%	9%	0%	14%	42%	
p53 abn	2%	8%	20%	100%	74% <sup>[53]</sup>	44% <sup>[41, 53]</sup>	
遗传学 变异	<i>POLE</i> (13.0%~16.0%) <sup>[4]</sup> ; <i>MTH1</i> 启动子 <sup>[4]</sup> ; <i>PTEN</i> 缺失(70.0%) <sup>[67]</sup> (64.0%~80.0%) <sup>[4, 14]</sup> ; <i>ER/PR</i> (81.0%~70.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>PIK3CA</i> (22.0%~59.0%) <sup>[4, 14, 67]</sup> ; <i>ARID1A</i> (35.0%~55.0%) <sup>[4, 14]</sup> ; <i>PIK3CA</i> (9.0%~43.0%) <sup>[4, 14]</sup> ; <i>ERBB2</i> amp (4.0%~37.0%) <sup>[4, 14, 67]</sup> ; <i>PD-L1</i> amp (31.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>BRCA2</i> (25.5%) <sup>[67]</sup> ; <i>COL4A1</i> (31.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>CCNE1</i> amp (4.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>L1CAM</i> <sup>[4]</sup>	<i>TP53</i> (59.0%~93.0%) <sup>[4, 14, 67]</sup> ; AR/ER/PR (27.4%~60.0%~32.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>MGMT</i> (53.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>PIK3CA</i> (15.0%~41.9%) <sup>[4, 14, 67]</sup> ; <i>PTEN</i> (11.0%~33.0%) <sup>[4, 67]</sup> ; <i>PPP2R1A</i> (19.0%~43.0%) <sup>[4, 14]</sup> ; <i>FBXW7</i> (11.0%~39.0%) <sup>[4]</sup> ; <i>PTEN</i> (11.0%~24.0%) <sup>[4]</sup> ; <i>ATM</i> (18.0%) <sup>[41]</sup> ; <i>CSMD3</i> (11.6%) <sup>[14]</sup> ; <i>COL4A1</i> (11.6%) <sup>[14]</sup> ; <i>CCNE1</i> amp (4.0%) <sup>[69]</sup> ; <i>TP53-L</i> (5.0%~23.7%) <sup>[4, 67]</sup> ; <i>WNT</i>	<i>TP53-L</i> (44.0%~91.0%) <sup>[4, 67]</sup> ; <i>TP53-L</i> (28.0%~46.0%) <sup>[4, 67]</sup> ; <i>TP53-L</i> (13.3%) <sup>[67]</sup> ; <i>SPOP</i> (50.0%) <sup>[41]</sup> ; <i>FBXW7</i> (33.0%) <sup>[41]</sup> ; <i>KMT2D</i> (33.0%) <sup>[41]</sup> ; <i>BRCA2</i> (40.7%) <sup>[67]</sup> ; <i>PIK3CA</i> (33.0%) <sup>[41]</sup> ; <i>BRCA2</i> (33.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>PTEN</i> (50.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>BRCA2</i> (40.7%) <sup>[67]</sup> ; <i>PIK3CA</i> (33.3%) <sup>[67]</sup> ; <i>KRAS</i> (20.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>PD-L1</i> (33.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>PTEN</i> 缺失 (0.0%~25.8%) <sup>[4, 67]</sup> ; <i>HER2amp</i> (12.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>C-MET amp</i> (0.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>HNF-1β</i> (0.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>ARID1A</i> (17.0%) <sup>[69]</sup> ; <i>BRCA1/2</i> (6.0%) <sup>[67]</sup> ; <i>CHD4</i>	透明细胞癌 (2%~3%)	黏液癌	鳞癌 (0.6%)	去未分化癌 (41, 53)
信号转导 通路	PI3K/AKT/mTOR; WNT/CTNNB1 预后	ERBB2; WNT 好 好 差	WNT; PI3K/AKT/mTOR 差	WNT; PI3K/AKT/mTOR 差	PI3K/AKT WNT 差	PI3K/AKT/mTOR; WNT/CTNNB1 差	

NA: 缺省 (not applicable) ; -L: 表示人群中突变频率相对低

表 5 复发或转移性子宫内膜癌患者的免疫治疗研究

生物标志物	患者特征	病例数 n	临床研究	获批	药物	ORR	mPFS/月	参考文献
TMB-H	泛实体瘤	16	KEYNOTE-158	美国FDA获批	Pembrolizumab	46.70%	2.1	[ 76 ]
dMMR/ MSI-H	复发	49	KEYNOTE-158	美国FDA获批	Pembrolizumab	57.10%	25.7	[ 71, 78 ]
	晚期或复发	71	GARNET-A1	美国FDA获批	Dostarlimab-gxly	42.30%	8.1	[ 79 ]
dMMR	复发/转移/高危	42	NCI-MATCH (Z1D-A)	Phase II	Nivolumab	36.00%	NR	[ 80 ]
	复发	35	PHAE德拉	Phase II	Durvalumab	43.00%	NR	[ 81 ]
	复发	15	NCT02912572	Phase II	Avelumab	26.70%	NR	[ 82 ]
MSI-H/ dMMR	转移	11	KEYNOTE-146	美国FDA获批	Pembrolizumab+ lenvatinib	63.60%	18.9	[ 73-74 ]
MSS/pMMR	转移	94	KEYNOTE-146	美国FDA获批	Pembrolizumab+ lenvatinib	36.20%	5.4	[ 73-74 ]
All comers	晚期	827	KEYNOTE-775	美国FDA获批	Pembrolizumab+ lenvatinib vs doxorubicin	31.90% vs 14.70%	7.2 vs 3.8	[ 83 ]
pMMR	晚期	697	KEYNOTE-775	美国FDA获批	Pembrolizumab+ lenvatinib vs doxorubicin	30.30% vs 15.10%	6.6 vs 3.8	[ 83 ]
All comers	复发	54	NCT03367741	Phase II	Nivolumab+cabozantinib vs nivolumab	25.00%	5.3	[ 84 ]
	复发	15	NCT01375842	Phase I a	Atezolizumab	13.00%	NR	[ 85 ]
PD-L1阳性	晚期/转移	24	KEYNOTE-28	Phase I b	Pembrolizumab	13.00%	1.8	[ 78, 86 ]

NR: 未达到 (not reached) ; mPFS: 中位无进展生存期 (median progression-free survival)

在子宫内膜癌中发生比例为22%~59%，目前针对该靶点泛癌种研究的药物有alpelisib (ORR为6.0%，唯一1例完全缓解的为子宫内膜癌，另有1例部分缓解) [97]、samotosilib (晚期子宫内膜癌患者ORR为16.0%) [98]、sapanisertib (针对后线泛实体瘤，ORR为13.6%，该研究入组2例子宫内膜癌患者，其中1例达到部分缓解) [99]。AKT1 E17K (NCI-MATCH EAY131-Y)：入组6例AKT1 E17K突变的子宫内膜癌患者，采用AKT抑制剂capivasertib治疗，1例达到完全缓解，治疗持续时间35.6个月 [100]。FGFR (NCI-MATCH EAY131-W)：针对FGFR突变和融合的AZD4547 (一种FGFR抑制剂)，总人群的ORR约8.0%；入组4例FGFR 2/3点突变的子宫内膜癌患者，2例疾病稳定，1例疾病进展 [101]。KRAS G12C：针对KRAS G12C突变的泛癌种研究，入组2例KRAS G12C突变的子宫内膜癌患者，1例达到部分缓解，治疗持续时间6.9个月 [102]。FBXW7：针对FBXW7突变的复发浆液性癌，采用WEE1抑制剂adavosertib治疗，ORR达29.4%，中位无进展生存期达6.1个月。IMMU-132-01研究针对TROP靶点，sacituzumab

govitecan治疗难治性子宫内膜癌的ORR达22.0%，总生存期为11.9个月 [103]。

### 3.2.5 ER/PR阳性

内分泌治疗常用于有生育需求的复发子宫内膜癌患者，其ORR达55% [110]。低级别子宫内膜样、ER/PR阳性的子宫内膜癌患者获益最大 [6]。但ER表达状态并不是内分泌治疗的决定性标志物，一些研究 [111-112] 表明，ER阴性患者同样可受益。内分泌治疗药物包括醋酸甲羟孕酮、合成孕激素、促黄体素释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 拮抗剂，他莫昔芬和新一代选择性ER调节剂，每种药物都有不同的分子机理，药物活性不同 [112]，优先考虑孕激素 [113]，替代性选择是芳香化酶抑制剂、他莫昔芬和氟维司群。PARAGON研究 [114] 纳入82例复发、ER/PR阳性的子宫内膜癌患者，使用anastrozole治疗的ORR为7%，6个月临床获益率达44%。一项单臂II期研究 [115] 纳入35例复发的子宫内膜癌患者，来曲唑联合依维莫司临床获益率可达40%。另一项研究 [116] 纳入62例复发、PR阳性子宫内膜癌患者，来曲唑、依维莫司联合二

表6 复发或转移子宫内膜癌的生物标志物

生物标志物	患者特征	病例数 <i>n</i>	临床研究	药物	ORR	mPFS/月	mOS/月	文献
<i>NTRK</i>	实体瘤	55	NCT02637687; NCT02650401	拉罗替尼/恩曲替尼	79.00%	28.3	NA	[89, 92-94]
HER2扩增	浆液性癌	61	NCT01367002	卡铂+紫杉醇+曲妥珠单抗 vs 卡铂+紫杉醇	NA	12.6 vs 8.0	NR	[93]
	实体瘤	60	NCT02564900	Trastuzumab deruxtecan	27.30%	11.0	23.4	[96]
<i>KRAS</i>	p.G12C实体瘤	2/129	NCT03600883	Sotorasib (KRAS抑制剂)	14.30%	6.9	NR	[102]
	复发子宫内膜癌	54	NCT01011933	Selumetinib (MEK抑制剂)	6.00%	2.3	8.5	[104]
<i>AKT1</i>	p.E17K实体瘤	6/35	NCI-MATCH (EAY131-Y)	Capivasertib (AKT抑制剂)	28.60% 28.4个月随访， 6.0个月的PFS率 达50%	6.0个月的PFS 率达50%	NA	[100]
<i>PTEN</i>	AKT1/TSC晚期子宫内膜癌	73	GOG248	Temsirolimus	20.00%	4.9	NA	[105]
<i>FGFR</i>	FGFR基因扩增、突变、融合的实体瘤	4/48	NCI-MATCH (EAY131-W)	AZD4547 (FGFR抑制剂)	8.00%	3.4	NA	[101]
<i>PI3K</i> 信号转导通路	晚期子宫内膜癌	28	NCT02549989	Samotololisib (PI3K/mTOR抑制剂)	16.00%	2.5	9.2	[98]
<i>PIK3CA</i>	复发子宫内膜癌	11	NRG-GY008	Copanlisib	0.00%	2.8	15.2	[106]
<i>PIK3CA</i> 实体瘤	134	NCT01219699	Alpelisib	6.00%	NA	NA	[97]	
<i>FBXW7</i>	复发浆液性癌	34	NCT04590248	Adavosertib (WEE1抑制剂)	29.40%	6.1	NA	[107-108]
<i>HRD</i>	复发转移内膜样癌、浆液性癌、混合性癌	120	NRG - GY012	Cediranib vs olaparib vs cediranib+olaparib	NA	2.8 vs 2.0 vs 5.5	NA	[109]
<i>TROP2</i>	难治上皮肿瘤	18/495	IMMU-132-01	Sacituzumab govitecan	22.20%	NA	11.9	[103]

NA: 缺省 (not applicable); NR: 未达到 (not reached), mPFS: 中位无进展生存期 (median progression-free survival); mOS: 中位总生存期 (median overall survival)

甲双胍具有更高的临床获益率 (PR阳性 vs PR阴性: 89.5% vs 27.3%)。内分泌治疗过程中应考虑血栓风险。转移性肿瘤进展过程中ER和PR的表达会发生变化<sup>[6]</sup>, 原发灶ER和PR状态不能反映复发病灶或转移灶的实时状态, 因此对于复发或转移的子宫内膜癌患者推荐进行活检, 进一步确认ER和PR表达情况<sup>[117]</sup>。

### 3.3 临床解读

Ⅲ~Ⅳ期或复发浆液性癌可考虑进行HER2过表达检测, 免疫组织化学法结果有争议时, 推荐采用FISH检测进行确认; 在采用高通量测序技术进行其他靶点检测的同时, 也可以考虑进行*ERBB2*基因扩增检测。阳性患者可考虑曲妥珠单抗靶向治疗。

*TMB*、*MSI*和*NTRK*已被美国FDA批准作为

复发或转移性子宫内膜癌患者免疫和靶向用药的伴随诊断生物标志物。复发或转移性子宫内膜癌患者可考虑*TMB*、*MSI*、*NTRK*融合基因检测, 检测样本为肿瘤组织和配对正常标本(外周血), 推荐采用高通量方法进行检测, 可同时检测*PIK3CA*、*KRAS*、*FGFR2*重排或融合、*AKT1*、*FBXW7*、*PTEN*等基因突变和*ERBB2*基因扩增等靶点, 寻求跨癌种用药适应证及泛癌种临床试验入组机会的同时, 还可进行分子分型。

### 4 结语

本共识依据新近的研究证据, 在子宫内膜癌林奇综合征筛查、分子分型检测、靶向治疗和免疫治疗标志物检测等方面进行了推荐, 并形成共识发布, 以指导与规范中国子宫内膜癌分子检测的临床应用。需要强调的是, 由于分

子分型在诊断、预后风险评估和治疗等方面还缺乏大样本高质量的循证医学证据，部分内容可能仍然存在争议。此外，近年来子宫内膜癌

精准诊疗领域进展迅速，随着高质量研究证据的不断积累，检测共识也需要不断更新和完善。

#### 附录1 本共识采用的推荐级别

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别证据，专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床证据，专家意见明显分歧

#### 附录2 名词解释

简称	英文全称	中文全称	释义
MMR	Mismatch repair	错配修复	负责修复DNA复制中出现的碱基错配及几个碱基的插入或缺失
dMMR	Deficient mismatch repair	错配修复缺陷	免疫组织化学检测专用术语，有1个及以上MMR蛋白表达缺失，定义为dMMR
pMMR	Proficient mismatch repair	错配修复正常	免疫组织化学检测专用术语，MLH1、MSH2、MSH6和PMS2蛋白均为阳性表达，定义为pMMR
MS	Microsatellite	微卫星	短的串联重复DNA序列（1~6 bp），常见类型为CA/GA/A/T，多出现在非编码内含子区域，分布于整个基因组，个体差异大
MSI	Microsatellite instability	微卫星不稳定	DNA复制时插入或缺失突变引起MS序列长度改变（异于正常序列长度），多发生于修复机制缺失时
MSS	Microsatellite stability	微卫星稳定	0 loci (5 loci) 或 <10% 微卫星位点不稳定 (>5 loci)，对应于pMMR
MSI-L	MSI-low	低度微卫星不稳定	介于MSS和MSI-H之间的微卫星状态，对应于pMMR
MSI-H	MSI-high	高度微卫星不稳定	≥2 loci (5 loci) 或 30%~40% 微卫星位点不稳定 (>5 loci)，对应于dMMR
POLE ED	POLE exonuclease domain	POLE基因核酸外切酶结构域	DNA聚合酶ε催化亚基，用于修复DNA复制错误，该基因核酸外切酶结构域，包含9~14号外显子
POLE EDM	POLE exonuclease domain mutation	POLE基因核酸外切酶结构域突变	指POLE基因核酸外切酶结构域发生致病变异
POLE mut	POLE mutation	POLE突变型	分子分型专用术语，表示POLE基因核酸外切酶结构域发生致病变异
MMRd	Mismatch repair deficiency	错配修复功能缺陷	分子分型专用术语，表示dMMR或MSI-H
NSMP	Non-specific molecular profile	非特异性分子谱	分子分型专用术语，通常等同于p53蛋白表达正常，或TP53基因野生型
p53 abn	p53 abnormality	p53蛋白异常/TP53基因突变	分子分型专用术语，表示p53蛋白表达异常，或TP53基因突变型

#### [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6): 394~424.
- [2] SUN P S, SHEN Y, WANG T, et al. Distinct clinical and genetic mutation characteristics in sporadic and Lynch syndrome-associated endometrial cancer in a Chinese population [J]. Cancer Epidemiol, 2021, 73: 101934.
- [3] LU K H, BROADDUS R R. Endometrial cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2053~2064.
- [4] URICK M E, BELL D W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(9): 510~521.
- [5] NITECKI R, WOODARD T, RAUH-HAIN J A. Fertility-sparing treatment for early-stage cervical, ovarian, and endometrial malignancies [J]. Obstet Gynecol, 2020, 136(6): 1157~1169.

- [ 6 ] COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up [ J ]. Ann Oncol, 2016, 27(1): 16–41.
- [ 7 ] BOKHMAN J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma [ J ]. Gynecol Oncol, 1983, 15(1): 10–17.
- [ 8 ] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer [ J ]. Obstet Gynecol, 2005, 106(2): 413–425.
- [ 9 ] VOSS M A, GANESAN R, LUDEMAN L, et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer—a clinical and pathological evaluation [ J ]. Gynecol Oncol, 2012, 124(1): 15–20.
- [ 10 ] Cancer Genome Atlas Research Network, KANDOTH C, SCHULTZ N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [ J ]. Nature, 2013, 497(7447): 67–73.
- [ 11 ] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers [ J ]. Br J Cancer, 2015, 113(2): 299–310.
- [ 12 ] STELLOO E, NOUT R A, OSSE E M, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer—combined analysis of the PORTEC cohorts [ J ]. Clin Cancer Res, 2016, 22(16): 4215–4224.
- [ 13 ] CONCIN N, CREUTZBERG C L, VERGOTE I, et al. ESGO-ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma [ J ]. Virchows Arch, 2021, 478(2): 153–190.
- [ 14 ] CHO K R, COOPER K, CROCE S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group [ J ]. Int J Gynecol Pathol, 2019, 38(Suppl 1): S114–S122.
- [ 15 ] CROSBIE E J, RYAN N A J, ARENDS M J, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome [ J ]. Genet Med, 2019, 21(10): 2390–2400.
- [ 16 ] LUCHINI C, BIBEAU F, LIGTENBERG M J L, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach [ J ]. Ann Oncol, 2019, 30(8): 1232–1243.
- [ 17 ] GAMMON A, JASPERSON K, CHAMPINE M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management [ J ]. Appl Clin Genet, 2016, 9: 83–92.
- [ 18 ] TAN M H, MESTER J L, NGIEW J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations [ J ]. Clin Cancer Res, 2012, 18(2): 400–407.
- [ 19 ] MUR P, GARCÍA-MULERO S, DEL VALLE J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer [ J ]. Genet Med, 2020, 22(12): 2089–2100.
- [ 20 ] BRIGGS S, TOMLINSON I. Germline and somatic polymerase  $\epsilon$  and  $\delta$  mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers [ J ]. J Pathol, 2013, 230(2): 148–153.
- [ 21 ] PALLES C, CAZIER J B, HOWARTH K M, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas [ J ]. Nat Genet, 2013, 45(2): 136–144.
- [ 22 ] FERGUSON S E, ARONSON M, POLLETT A, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing [ J ]. Cancer, 2014, 120(24): 3932–3939.
- [ 23 ] MEYER L A, BROADDUS R R, LU K H. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations [ J ]. Cancer Control, 2009, 16(1): 14–22.
- [ 24 ] RYAN N A J, GLAIRE M A, BLAKE D, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis [ J ]. Genet Med, 2019, 21(10): 2167–2180.
- [ 25 ] ESPENSCHIED C R, LADUCA H, LI S W, et al. Multigene panel testing provides a new perspective on Lynch syndrome [ J ]. J Clin Oncol, 2017, 35(22): 2568–2575.
- [ 26 ] KEMPERS M J, KUIPER R P, OCKELOEN C W, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study [ J ]. Lancet Oncol, 2011, 12(1): 49–55.
- [ 27 ] WEISS J M, GUPTA S, BURKE C A, et al. NCCN guidelines® insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 1. 2021 [ J ]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(10): 1122–1132.
- [ 28 ] CHAPEL D B, YAMADA S D, COWAN M, et al. Immunohistochemistry for mismatch repair protein deficiency in endometrioid endometrial carcinoma yields equivalent results when performed on endometrial biopsy/curettage or hysterectomy specimens [ J ]. Gynecol Oncol, 2018, 149(3): 570–574.
- [ 29 ] ABDULFATAH E, WAKELING E, SAKR S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: towards early personalized patient management [ J ]. Gynecol Oncol, 2019, 154(3): 467–474.
- [ 30 ] MCCONECHY M K, TALHOUK A, LI-CHANG H H, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas [ J ]. Gynecol Oncol, 2015, 137(2): 306–310.
- [ 31 ] SAEED O A M, MANN S A, LUCHINI C, et al. Evaluating mismatch repair deficiency for solid tumor immunotherapy eligibility: immunohistochemistry versus microsatellite molecular testing [ J ]. Hum Pathol, 2021, 115: 10–18.
- [ 32 ] MILLS A M, LIOU S, FORD J M, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly

- diagnosed endometrial cancer [J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(11): 1501–1509.
- [33] MOJTAHED A, SCHRIJVER I, FORD J M, et al. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas [J]. Mod Pathol, 2011, 24(7): 1004–1014.
- [34] SHIA J, TANG L H, VAKIANI E, et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(11): 1639–1645.
- [35] GEURTS-GIELE W R, LEENEN C H, DUBBINK H J, et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers [J]. J Pathol, 2014, 234(4): 548–559.
- [36] HARALDSDOTTIR S, HAMPEL H, TOMSIC J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations [J]. Gastroenterology, 2014, 147(6): 1308–1316.e1.
- [37] PARSONS M T, BUCHANAN D D, THOMPSON B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification [J]. J Med Genet, 2012, 49(3): 151–157.
- [38] EBI H, BANDO H, TANIGUCHI H, et al. Japanese Society of Medical Oncology clinical guidelines: molecular testing for colorectal cancer treatment, 4th edition [J]. Cancer Sci, 2020, 111(10): 3962–3969.
- [39] METCALF A M, SPURDLE A B. Endometrial tumour BRAF mutations and MLH1 promoter methylation as predictors of germline mismatch repair gene mutation status: a literature review [J]. Fam Cancer, 2014, 13(1): 1–12.
- [40] TRABUCCO S E, GOWEN K, MAUND S L, et al. A novel next-generation sequencing approach to detecting microsatellite instability and pan-tumor characterization of 1 000 microsatellite instability-high cases in 67 000 patient samples [J]. J Mol Diagn, 2019, 21(6): 1053–1066.
- [41] DA CRUZ PAULA A, DELAIR D F, FERRANDO L, et al. Genetic and molecular subtype heterogeneity in newly diagnosed early- and advanced-stage endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(2): 535–544.
- [42] HAMPEL H, PEARLMAN R, BEIGHTOL M, et al. Assessment of tumor sequencing as a replacement for Lynch syndrome screening and current molecular tests for patients with colorectal cancer [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(6): 806–813.
- [43] DE LEEUW W J, DIERSSEN J, VASEN H F, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients [J]. J Pathol, 2000, 192(3): 328–335.
- [44] HAMPEL H, FRANKEL W, PANESCU J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients [J]. Cancer Res, 2006, 66(15): 7810–7817.
- [45] LEÓN-CASTILLO A, DE BOER S M, POWELL M E, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(29): 3388–3397.
- [46] BENDIFALLAH S, CANLORBE G, COLLINET P, et al. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? [J]. Br J Cancer, 2015, 112(5): 793–801.
- [47] LEÓN-CASTILLO A, BRITTON H, MCCONECHY M K, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma [J]. J Pathol, 2020, 250(3): 323–335.
- [48] KOMMOSS S, MCCONECHY M K, KOMMOSS F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series [J]. Ann Oncol, 2018, 29(5): 1180–1188.
- [49] ZEIMET A G, REIMER D, HUSZAR M, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(15): 1142–1150.
- [50] VAN GOOL I C, STELLOO E, NOUT R A, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer [J]. Mod Pathol, 2016, 29(2): 174–181.
- [51] KURNIT K C, KIM G N, FELLMAN B M, et al. CTN/NB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence [J]. Mod Pathol, 2017, 30(7): 1032–1041.
- [52] BOSSE T, PETERS E E, CREUTZBERG C L, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(13): 1742–1750.
- [53] SANTORO A, ANGELICO G, TRAVAGLINO A, et al. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2623.
- [54] PASANEN A, LOUKOVAARA M, BÜTZOW R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma [J]. Mod Pathol, 2020, 33(7): 1443–1452.
- [55] DEPREEUW J, STELLOO E, OSSE E M, et al. Amplification of 1q32.1 refines the molecular classification of endometrial carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(23): 7232–7241.
- [56] STENZINGER A, PFARR N, ENDRIS V, et al. Mutations in POLE and survival of colorectal cancer patients—link to disease stage and treatment [J]. Cancer Med, 2014, 3(6): 1527–1538.
- [57] SINGH N, PISKORZ A M, BOSSE T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies [J]. J Pathol, 2020, 250(3): 336–345.
- [58] MCALPINE J, LEÓN-CASTILLO A, BOSSE T. The rise

- of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses [J]. J Pathol, 2018, 244(5): 538–549.
- [59] LEÓN-CASTILLO A, GILVAZQUEZ E, NOUT R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of multiple-classifier' endometrial carcinomas [J]. J Pathol, 2020, 250(3): 312–322.
- [60] VERMIJ L, SMIT V, NOUT R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management [J]. Histopathology, 2020, 76(1): 52–63.
- [61] OBERNDORFER F, MOLING S, HAGELKRUYS L A, et al. Risk reclassification of patients with endometrial cancer based on tumor molecular profiling: first real world data [J]. J Pers Med, 2021, 11(1): 48.
- [62] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO classification of tumours, 5th edition, vol. 4 [M]. Lyon: IARC Press, 2020: 8.
- [63] ALI A, BLACK D, SOSLOW R A. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma [J]. Int J Gynecol Pathol, 2007, 26(2): 115–123.
- [64] DE BOER S M, POWELL M E, MILESHKIN L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3): 295–309.
- [65] NOUT R A, SMIT V T, PUTTER H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial [J]. Lancet, 2010, 375(9717): 816–823.
- [66] WORTMAN B G, BOSSE T, NOUT R A, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial [J]. Gynecol Oncol, 2018, 151(1): 69–75.
- [67] JONES N L, XIU J, CHATTERJEE-PAER S, et al. Distinct molecular landscapes between endometrioid and nonendometrioid uterine carcinomas [J]. Int J Cancer, 2017, 140(6): 1396–1404.
- [68] CHERNIACK A D, SHEN H, WALTER V, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma [J]. Cancer Cell, 2017, 31(3): 411–423.
- [69] DUDLEY J C, LIN M T, LE D T, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(4): 813–820.
- [70] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. Science, 2017, 357(6349): 409–413.
- [71] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1): 1–10.
- [72] MITTICA G, GHISONI E, GIANNONE G, et al. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity [J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 90532–90544.
- [73] MAKKER V, TAYLOR M H, AGHAJANIAN C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(26): 2981–2992.
- [74] MAKKER V, RASCO D, VOGELZANG N J, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 711–718.
- [75] VOELKER R. Immunotherapy approved for endometrial cancer [J]. JAMA, 2021, 325(21): 2143.
- [76] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353–1365.
- [77] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(2): 170–199.
- [78] MARCUS L, LEMERY S J, KEEGAN P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(13): 3753–3758.
- [79] OAKNIN A, TINKER A V, GILBERT L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(11): 1766–1772.
- [80] AZAD N S, GRAY R J, OVERMAN M J, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(3): 214–222.
- [81] ANTILL Y C, KOK P S, ROBLEDO K, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl): 5501.
- [82] KONSTANTINOPoulos P A, LIU J F, LUO W X, et al. Phase 2, two-group, two-stage study of avelumab in patients (pts) with microsatellite stable (MSS), microsatellite unstable (MSI), and polymerase epsilon (POLE) mutated recurrent/persistent endometrial cancer (EC) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl): 5502.
- [83] MAKKER V, COLOMBO N, HERRÁEZ A C, et al. A multicenter, open-label, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(Suppl\_1): S4.
- [84] LHEUREUX S, MATEI D, KONSTANTINOPoulos P A, et al. A randomized phase II study of cabozantinib and nivolumab

- versus nivolumab in recurrent endometrial cancer [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15\_suppl): 6010.
- [85] LIU J F, GORDON M, VENERIS J, et al. Safety, clinical activity and biomarker assessments of atezolizumab from a phase I study in advanced/recurrent ovarian and uterine cancers [J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(2): 314–322.
- [86] OTT P A, BANG Y J, BERTON-RIGAUD D, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(22): 2535–2541.
- [87] SOUMERAI T E, DONOGHUE M T A, BANDLAMUDI C, et al. Clinical utility of prospective molecular characterization in advanced endometrial cancer [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(23): 5939–5947.
- [88] BROOKS R A, FLEMING G F, LASTRA R R, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 258–279.
- [89] COCCO E, SCALTRITI M, DRILON A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(12): 731–747.
- [90] CHIANG S, COTZIA P, HYMAN D M, et al. NTRK fusions define a novel uterine sarcoma subtype with features of fibrosarcoma [J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(6): 791–798.
- [91] HONG D S, DUBOIS S G, KUMMAR S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 531–540.
- [92] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): 271–282.
- [93] FADER A N, ROQUE D M, 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.
- [94] MUSSELMAN K, GLYNN S, MOSQUERA J M, et al. Identification of a therapeutic target using molecular sequencing for treatment of recurrent uterine serous adenocarcinoma [J]. Gynecol Oncol Rep, 2019, 28: 54–57.
- [95] SANTIN A D, BELLONE S, ROMAN J J, et al. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2008, 102(2): 128–131.
- [96] TSURUTANI J, IWATA H, KROP I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors [J]. Cancer Discov, 2020, 10(5): 688–701.
- [97] JURIC D, RODON J, TABERNERO J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase  $\alpha$ -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(13): 1291–1299.
- [98] RUBINSTEIN M M, HYMAN D M, CAIRD I, et al. Phase 2 study of LY3023414 in patients with advanced endometrial cancer harboring activating mutations in the PI3K pathway [J]. Cancer, 2020, 126(6): 1274–1282.
- [99] VOSS M H, GORDON M S, MITA M, et al. Phase 1 study of mTORC1/2 inhibitor sapanisertib (TAK-228) in advanced solid tumours, with an expansion phase in renal, endometrial or bladder cancer [J]. Br J Cancer, 2020, 123(11): 1590–1598.
- [100] KALINSKY K, HONG F X, MCCOURT C K, et al. Effect of capivasertib in patients with an AKT1 E17K-mutated tumor: NCI-MATCH subprotocol EAY131-Y nonrandomized trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(2): 271–278.
- [101] CHAE Y K, HONG F X, VAKLAVAS C, et al. Phase II study of AZD4547 in patients with tumors harboring aberrations in the FGFR pathway: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol W [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(21): 2407–2417.
- [102] HONG D S, FAKIH M G, STRICKLER J H, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors [J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1207–1217.
- [103] BARDIA A, MESSERSMITH W A, KIO E A, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial [J]. Ann Oncol, 2021, 32(6): 746–756.
- [104] COLEMAN R L, SILL M W, THAKER P H, et al. A phase II evaluation of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886), a selective MEK-1/2 inhibitor in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(1): 30–35.
- [105] MYERS A P, FILIACI V L, ZHANG Y P, et al. Tumor mutational analysis of GOG248, a phase II study of temsirolimus or temsirolimus and alternating megestrol acetate and tamoxifen for advanced endometrial cancer (EC): an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(1): 43–48.
- [106] SANTIN A D, FILIACI V, BELLONE S, et al. Phase II evaluation of copanlisib, a selective inhibitor of PI3KCA, in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma harboring PIK3CA hotspot mutations: an NRG oncology study (NRG-GY008) [J]. Gynecol Oncol Rep, 2020, 31: 100532.
- [107] LIU J F, XIONG N, CAMPOS S M, et al. Phase II study of the WEE1 inhibitor adavosertib in recurrent uterine serous carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(14): 1531–1539.
- [108] TAKEBE N, NAQASH A R, O' SULLIVAN COYNE G, et al. Safety, anti-tumor activity, and biomarker analysis in a phase 1 trial of the once-daily Wee1 inhibitor adavosertib (AZD1775) in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(14): 3834–3844.
- [109] MACKAY H, RIMEL B, BENDER D, et al. NRG GY012: a randomized phase II study comparing single-agent olaparib, single agent cediranib, and the combination of cediranib/olaparib in women with recurrent, persistent or metastatic endometrial cancer [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (15\_suppl):

- TPS5609.
- [110] VAN WEELDEN W J, MASSUGER L F A G, ENITEC, et al. Anti-estrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review [J]. Front Oncol, 2019, 9: 359.
- [111] DECRUZE S B, GREEN J A. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review [J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(5): 964–978.
- [112] FRAISON E, KOSTOVA E, MORAN L J, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 8(8): CD005552.
- [113] ETHIER J L, DESAUTELS D N, AMIR E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(1): 158–166.
- [114] MILESHKIN L, EDMONDSON R, O'CONNELL R L, et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: the PARAGON trial—ANZGOG 0903 [J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 29–37.
- [115] SLOMOVITZ B M, JIANG Y, YATES M S, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(8): 930–936.
- [116] SOLIMAN P T, WESTIN S N, IGLESIAS D A, et al. Everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced or recurrent endometrioid endometrial cancer: a multi-center, single arm, phase II study [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(3): 581–587.
- [117] TANGEN I L, WERNER H M, BERG A, et al. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(17): 3003–3010.

(收稿日期: 2021-10-20 修回日期: 2021-11-02)

## 《子宫内膜癌分子检测中国专家共识(2021年版)》 专家组

### 执笔人:

- 温 濑 复旦大学附属肿瘤医院  
吴焕文 中国医学科学院北京协和医院

### 专家组组长:

- 吴小华 复旦大学附属肿瘤医院  
梁智勇 中国医学科学院北京协和医院

### 专家组成员(按姓名汉语拼音排序):

- 蔡红兵 武汉大学中南医院  
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
陈晓军 复旦大学附属妇产科医院  
程晓东 浙江大学医学院附属妇产科医院  
高春英 吉林省肿瘤医院  
高雨农 北京大学肿瘤医院  
黄 奕 湖北省肿瘤医院  
李 力 广西医科大学附属肿瘤医院  
林仲秋 中山大学孙逸仙纪念医院  
刘爱军 解放军总医院第七医学中心  
刘从容 北京大学医学部/北京大学第三医院  
刘继红 中山大学肿瘤防治中心  
刘淑娟 空军军医大学西京医院  
娄 阁 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

- 曲芃芃 天津市中心妇产科医院  
邵建永 中山大学肿瘤防治中心  
师晓华 中国医学科学院北京协和医院  
苏 丹 中国科学院大学附属肿瘤医院  
田小飞 陕西省肿瘤医院  
王丹波 中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院  
王 静 湖南省肿瘤医院  
王 珂 天津市肿瘤医院/天津医科大学肿瘤医院  
王 莉 河南省肿瘤医院  
吴令英 中国医学科学院肿瘤医院  
郗彦凤 山西省肿瘤医院  
向 阳 中国医学科学院北京协和医院  
杨宏英 云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院  
尹如铁 四川大学华西第二医院  
张师前 山东大学齐鲁医院  
张智弘 江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院  
周 琦 重庆大学附属肿瘤医院  
周晓燕 复旦大学附属肿瘤医院  
朱笕青 中国科学院大学附属肿瘤医院  
邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院



# 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 2021

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)  
COLORECTAL CANCER

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

## 2.3 病理学诊断原则

	I 级推荐			II 级推荐	III 级推荐
	大体检查	镜下检查	免疫组织化学 / 分子病理检测		
活检 <sup>a</sup> (含内镜活检或 肿物穿刺活检)	组织大小和数 目	明确病变性质和类型 肿瘤 / 非肿瘤 良性 / 恶性 组织学类型 组织学分级	错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白表达 <sup>m</sup> /MSI <sup>n</sup>	用于鉴别诊 断的免疫组 化标记物检 测 <sup>l</sup>	
肿瘤局部切除 标本 <sup>a,b</sup> (套圈切除 / 内 镜下黏膜切除 术 / 内镜黏膜下 剥离术)	肿瘤大小 有蒂 / 无蒂	腺瘤类型 异型增生 / 上皮内瘤变 级别 (高级别 / 低级别) 伴有浸润性癌时 <sup>c</sup> : 组织学类型 组织学分级 浸润深度 侧切缘和基底切缘 脉管侵犯 肿瘤出芽 <sup>q</sup>	MMR 蛋白表达 <sup>m</sup> /MSI <sup>n</sup>	用于鉴别诊 断的免疫组 化标记物检 测 <sup>l</sup>	

病理学诊断原则(续表)

	I 级推荐			II 级推荐	III 级推荐
	大体检查	镜下检查	免疫组织化学 / 分子病理检测		
根治术标本 <sup>a,d</sup>	标本类型 肿瘤部位 肠段长度 肿瘤大体类型 肿瘤大小 肿瘤距离两侧 切缘距离 有无穿孔 TME 标本系膜完整性 <sup>e</sup> 淋巴结检出数目、大小和分组 <sup>g</sup>	组织学类型 <sup>h</sup> 组织学分级 <sup>i</sup> 浸润深度 脉管侵犯 神经侵犯 两侧切缘 环周切缘 <sup>f</sup> 淋巴结转移数和总数 癌结节数目 肿瘤出芽 <sup>j</sup> TNM 分期 <sup>j</sup> 肿瘤退缩分级 (TRG) <sup>k</sup>	MMR 蛋白表达 <sup>m/MSI<sup>n</sup></sup>	用于鉴别诊断的免疫组织化标记物检测 <sup>l</sup> <i>RAS</i> 和 <i>BRAF</i> 基因突变检测 <sup>o, p</sup>	
转移性结直肠癌手术 / 活检标本	同上	同上	MMR 蛋白表达 <sup>m/MSI<sup>n</sup></sup>	<i>RAS</i> 和 <i>BRAF</i> 基因突变检测 <sup>o, p</sup>	<i>HER2</i> 状态和 <i>NTRK</i> 融合检测 <sup>r</sup>

## 【注释】

- a 所有标本应及时固定(离体 30 分钟内固定最佳), 使用新鲜的 3.7% 中性缓冲甲醛固定液, 固定液的量应为组织的 10 倍, 固定时间 8~48 小时。
- b 标本应由内镜或手术医师充分展开, 黏膜面向上, 在标本边缘用大头针固定于软木板或泡沫板上钉板固定。应每隔 2~3mm 垂直于黏膜面切开全部取材。
- c “腺瘤伴浸润性癌”是指腺瘤含有穿透黏膜肌层浸润到黏膜下层的腺癌 (pT1)。“腺瘤伴高级别上皮内瘤变”包括了腺瘤伴重度异型增生、原位癌和黏膜内癌。“高级别腺癌”、“肿瘤距离切缘小于 1mm”、“脉管侵犯”和“高级别肿瘤出芽”为预后不良因素<sup>[1]</sup>。
- d 根治术标本, 通常沿肿瘤对侧剪开肠管后固定, 建议钉板固定。
- e 全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 的直肠癌标本, 系膜完整性评估标准见附表 1<sup>[2, 3]</sup>。
- f “环周切缘”是指没有腹膜覆盖的肠壁“基底”切缘, 建议手术医师在环周切缘处涂色或加以标识。“环周切缘阳性”是指肿瘤距离切缘小于或等于 1mm<sup>[4]</sup>。
- g 淋巴结按淋巴引流方向进行取材并分组(肠旁、中间、中央), 未经新辅助治疗的根治术标本, 检出淋巴结总数原则上不少于 12 枚。若第一次未找到 12 枚淋巴结, 建议复检。
- h 结直肠癌组织学分型参考 WHO 消化系统肿瘤分类 2019 版<sup>[5]</sup>, 见附表 2。
- i 组织学分级包括传统的 4 级分法和 WHO 分类的 2 级分法, 基于腺体形成的程度, 见附表 3。

- j TNM 病理分期（pTNM）采用 AJCC/UICC 第 8 版<sup>[6]</sup>，详细参见“2.4 结直肠癌的分期”。pTNM 前加前缀 m、r 和 y 分别代表多发性原发肿瘤、复发性肿瘤和治疗后肿瘤的 TNM 病理分期。
- k 肿瘤退缩分级（TRG）的病理学评估依据残留肿瘤成分以及纤维化程度进行分析。推荐使用 AJCC 第 8 版 TRG 评分系统，见附表 4。
- l 根据鉴别目标选取，结直肠腺癌典型的免疫表型为 CK7-/CK20+/CDX2+。
- m 错配修复（MMR）蛋白的检测：免疫组织化学方法检测 4 个常见 MMR 蛋白（MLH<sub>1</sub>、MSH<sub>2</sub>、MSH<sub>6</sub> 和 PMS<sub>2</sub>）的表达，阳性表达定位于细胞核。任何 1 个蛋白表达缺失为 dMMR（错配修复功能缺陷），所有 4 个蛋白表达均阳性为 pMMR（错配修复功能完整）。
- n 微卫星不稳定（MSI）：建议采用美国国家癌症研究院（NCI）推荐的 5 个微卫星（MS）检测位点（BAT25、BAT26、D5S346、D2S123 和 D17S250）。判断标准为三级：所有 5 个位点均稳定为 MSS（微卫星稳定），1 个位点不稳定为 MSI-L（微卫星低度不稳定），2 个及 2 个以上位点不稳定为 MSI-H（微卫星高度不稳定）。MSI 多由 MMR 基因突变及功能缺失导致，也可以通过检测 MMR 蛋白缺失来反映 MSI 状态。一般而言，dMMR 相当于 MSI-H，pMMR 相当于 MSI-L 或 MSS。dMMR/MSI-H 的结直肠癌治疗具有特殊性。
- o RAS 和 BRAF 基因突变检测：检测位点包括 KRAS 和 NRAS 基因的第 2、3、4 号外显子及 BRAF 基因的 V600E。结直肠癌原发灶与转移灶的 RAS 和 BRAF 基因状态一致性较好，基于样本的可获取性，原发灶及转移灶均可进行检测<sup>[7]</sup>。当原发灶和转移灶对治疗反应不一致时，建议对原发灶和转移灶都进行检测。除在转移性结直肠癌中具有疗效预测作用以外<sup>[8, 9]</sup>，RAS 和

- BRAF 基因状态对结直肠癌患者也具有预后指导意义<sup>[6, 10-12]</sup>。
- p 基因突变检测可采用 DNA 直接测序法或 ARMS 法。通量更高、速度更快的高通量测序技术（high-throughput sequencing）或称二代测序技术（next-generation sequencing technology, NGS）也逐步运用于临床基因检测。使用获得认证的 NGS 技术平台和检测产品，经过严格的质量控制，执行规范的操作流程，才能确保检测结果的准确性<sup>[13, 14]</sup>。建议在检测报告中明确基因状态（如野生、突变或可疑）。使用 NGS 等定量检测方法检测 RAS 和 BRAF 基因突变时，建议以 5% 作为突变丰度的截断值<sup>[6, 15]</sup>。
  - q 肿瘤出芽是指在浸润性癌的浸润侧前沿，间质内散在的单个肿瘤细胞或≤ 4 个肿瘤细胞的细胞簇。研究表明，肿瘤出芽是Ⅱ期结直肠癌预后相关指标<sup>[16-18]</sup>。在 pT1 结直肠癌（包括恶性息肉）中，高级别肿瘤出芽与淋巴结转移风险增高有关<sup>[19]</sup>。2017 年在 Modern Pathology 发表的“基于肿瘤出芽国际共识（ITBCC）2016”得到较为广泛的认同，可参照该共识对结直肠癌肿瘤出芽进行分级和报告。肿瘤出芽分级为三级分法，具体方法为：在 20 倍目镜（0.785mm）下选定一个热点区域进行瘤芽计数，0~4 个为低级别，5~9 个为中级别，≥ 10 个为高级别<sup>[20]</sup>。
  - r 抗 HER2 治疗和 NTRK 抑制剂的使用在结直肠癌治疗中得到越来越多的重视。在有条件的情况下，对标准治疗后失败的结直肠癌患者可以进行 HER2 状态和 NTRK 基因融合的检测。HER2 状态的检测方法类似于乳腺癌和胃癌，可以采用免疫组织化学和荧光原位杂交（FISH）的方法。目前结直肠癌 HER2 阳性的判断标准仅来自于临床研究，尚未建立经过权威机构认证的伴随诊断的判读标准。在一项已发表的、结果为阳性的临床研究中，免疫组织化学检测 HER2 阳性定

义为：大于 50% 的肿瘤细胞呈现 3+ 阳性（即细胞膜的基底、侧边或侧边或整个胞膜呈强阳性着色）；HER2 评分为 2+ 的患者应通过 FISH 检测进一步明确 HER2 状态，HER2 基因扩增的阳性定义为大于 50% 的肿瘤细胞 HER2/CEP17 比值  $\geq 2.0$ <sup>[21]</sup>。NTRK 基因融合在结直肠癌中非常罕见，发生率约为 0.35%，仅限于 RAS 和 BRAF 野生型的结直肠癌，且绝大多数为 dMMR/MSI-H 的结直肠癌<sup>[22]</sup>。检测 NTRK 基因融合的方法有多种，免疫组织化学染色是一种快速、经济的初筛方法，但对 NTRK 基因融合仍需使用 FISH 或 NGS 方法进行验证<sup>[23, 24]</sup>。使用获得认证的技术平台和检测产品，经过严格的质量控制，执行规范的操作流程，才能确保检测结果的准确性。

附表 1 直肠系膜完整性的判定标准

完整性评价	直肠系膜	缺失	锥形	环周切缘
完整	完整系膜组织，光滑	深度不大于 5mm	无	光滑、规则
较完整	中等块系膜组织，不规则	深度大于 5mm，但未到达固有肌层	不明显	不规则
不完整	小块系膜组织	深达固有肌层	是	不规则

附表 2 结直肠癌 WHO 组织学分型

非特殊类型腺癌
特殊类型腺癌
黏液腺癌
印戒细胞癌
髓样癌
锯齿状腺癌
微乳头状癌
腺瘤样腺癌
腺鳞癌
伴肉瘤样成分的癌

附表 3 组织学分级与组织学分型的关系

分级方法		组织学分型
2 级分法	4 级分法	
低级别	1 级	高分化腺癌
	2 级	中分化腺癌
高级别	3 级	低分化腺癌
	4 级	

附表 4 TRG 评分

肿瘤退缩评级	注释
0 (完全退缩)	镜下无可见的肿瘤细胞 *
1 (接近完全退缩)	镜下仅见单个或小灶肿瘤细胞 *
2 (部分退缩)	有明显退缩但残余肿瘤多于单个或小灶肿瘤细胞 *
3 (退缩不良或无退缩)	残余肿瘤范围广泛, 无明显退缩

注: TRG 评分仅限于原发肿瘤经放化疗后的病灶评估;

\* 肿瘤细胞是指存活的细胞, 不包括退变、坏死细胞; 无细胞成分的黏液湖不能被评估为肿瘤残留。

## 参考文献

- [1] COOPER H S. Pathology of endoscopically removed malignant colorectal polyp. *Curr Diagn Pathol*, 2007, 13 (6): 423-437.
- [2] BENSON AB, VENOOK AP, BEKAII-SAAB T, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer, Version 3. 2015.
- [3] PARFITT JR, DRIMAN DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol*, 2007, 60 (8): 849-855.
- [4] NAGTEGAAL ID, MARIJNEN CA, KRANENBARG EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26 (3): 350-357.
- [5] WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019.(WHO classification of tumours series, 5th ed., vol. 1).
- [6] AMIN MB, EDGE SB, GREENE FL, et al. AJCC cancer staging manual. 8th Ed. Chicago: Springer, 2017.
- [7] SEPULVEDA AR, HAMILTON SR, ALLEGRA CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (13): 1453-1486.
- [8] QIN S, LI J, WANG L, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The open-label, randomized, phase III TAILOR trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (30): 3031-3039.
- [9] KOPETZ S, GROTHEY A, YAEGER R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF

- V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2019, 381 (17): 1632-1643.
- [ 10 ] SINICROPE FA, SHI Q, SMYRK TC, et al. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. *Gastroenterology*, 2015, 148 (1): 88-99.
- [ 11 ] GAVIN PG, COLANGELO LH, FUMAGALLI D, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (23): 6531-41.
- [ 12 ] GUO TA, WU YC, TAN C, et al. Clinicopathologic features and prognostic value of KRAS, NRAS and BRAF mutations and DNA mismatch repair status: A single-center retrospective study of 1, 834 Chinese patients with Stage I - IV colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2019, 145 (6): 1625-1634.
- [ 13 ] Colon Cancer, Version 4, 2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- [ 14 ] LI MM, DATTO M, DUNCAVAGE EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*, 2017, 19 (1): 4-23.
- [ 15 ] 《结直肠癌分子生物标志物检测专家共识》编写组. 结直肠癌分子生物标志物检测专家共识. 中华病理学杂志, 2018, 47 (4): 237-240.
- [ 16 ] LEE V, CHAN KF. Tumor budding and poorly-differentiated cluster in prognostication in Stage II colon cancer. *Pathol Res Pract*, 2018, 214 (3): 402-407.
- [ 17 ] ROMITI A, ROBERTO M, MARCHETTI P, et al. Study of histopathologic parameters to define the prognosis of stage II colon cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34 (5): 905-913.
- [ 18 ] COSTAS-CHAVARRI A, NANDAKUMAR G, TEMIN S, et al. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: asco resource-stratified guideline. *J Glob Oncol*, 2019, 5: 1-19.
- [ 19 ] PAI RK, CHENG YW, JAKUBOWSKI MA, et al. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. *Mod Pathol*, 2017, 30 (1): 113-122.
- [ 20 ] LUGLI A, KIRSCH R, AJIOKA Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*, 2017, 30 (9): 1299-1311.
- [ 21 ] SARTORE-BIANCHI A, TRUSOLINO L, MARTINO C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6): 738-746.
- [ 22 ] COCCO E, BENHAMIDA J, MIDDHA S, et al. Colorectal carcinomas containing hypermethylated mlh1 promoter and wild-type BRAF/KRAS are enriched for targetable kinase fusions. *Cancer Res*, 2019, 79 (6): 1047-1053.



# 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 食管癌诊疗指南 2021

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)  
ESOPHAGEAL CANCER

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社  
·北京·

## 1.3 病理学诊断原则

### 1.3.1 病理诊断

标本类型	I 级推荐		II 级推荐	III 级推荐
	大体检查	镜下检查	免疫组织化学 / 分子病理检测	
内镜活检标本 <sup>a,b</sup>	组织大小和数目	<p>明确病变性质和类型</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 肿瘤 / 非肿瘤</li><li>• 良性 / 恶性</li><li>• 癌前病变<sup>b</sup> / 癌</li><li>• 组织学类型<sup>i</sup></li><li>• 组织学分级<sup>j</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测<sup>o</sup></li><li>• 晚期食管胃交界部腺癌<sup>p</sup> 需做 HER-2 免疫组化, 2+ 的病例需进一步行 FISH 检测</li><li>• 晚期食管胃交界部腺癌应做 MMR<sup>q</sup> 或 MSI<sup>r</sup> 检测</li><li>• 对拟采用 PD-1 抑制剂治疗的食管鳞状细胞癌患者, 推荐癌组织中评估 PD-L1 表达 CPS 评分<sup>s</sup></li></ul>	

病理诊断(续表)

标本类型	I 级推荐		II 级推荐	III 级推荐
	大体检查	镜下检查	免疫组织化学 / 分子病理检测	
内镜下切除标本 <sup>a,c</sup> 内镜下黏膜切除术 (EMR) / 内镜下黏膜下 剥离术(ESD) 标本	标本大小、肿 瘤大体分型 <sup>e</sup> 、 肿瘤大小	癌前病变 <sup>h</sup> (上皮内 瘤变 / 异型增生) 高级别 / 低级别癌： • 组织学类型 <sup>i</sup> • 组织学分级 <sup>j</sup> • 浸润深度 • 黏膜下层浸润深度 ( $\mu\text{m}$ ) <sup>k</sup> • 侧切缘和基底切缘 • 脉管侵犯 <sup>l</sup>	用于鉴别诊断的免疫组化标 记物检测 <sup>o</sup>	

病理诊断(续表)

标本类型	I 级推荐		II 级推荐	III 级推荐
	大体检查	镜下检查	免疫组织化学 / 分子病理检测	
根治术标本 <sup>a,d</sup>	标本类型 肿瘤部位 食管长度 肿瘤大体类型 <sup>e</sup> 肿瘤大小和数目 肿瘤距离两侧 切缘和环周切 缘 <sup>f</sup> 的距离 淋巴结检出数 目、大小 <sup>g</sup>	组织学类型 <sup>i</sup> 组织学分级 <sup>j</sup> 浸润深度 脉管侵犯 <sup>l</sup> 神经侵犯 壁内转移 周围黏膜情况 两侧切缘 环周切缘 <sup>f</sup> 淋巴结转移数和总数 有无淋巴结被膜外侵犯 TNM 分期 <sup>m</sup> 新辅助治疗后根治术 标本的病理学评估 <sup>n</sup>	用于鉴别诊断的免疫组化标 记物检测 <sup>o</sup> 晚期食管胃交界部腺癌 P 需 做 HER-2 免疫组化, 2+ 的 病例需进一步行 FISH 检测 晚期食管胃交界部腺癌应做 MMR <sup>q</sup> 或 MSI <sup>r</sup> 检测	

病理诊断(续表)

标本类型	I 级推荐			II 级推荐	III 级推荐
	大体检查	镜下检查	免疫组织化学 / 分子病理检测		
转移性食管癌手术 / 活检标本	同上	明确病变性质和类型	用于鉴别诊断的免疫组化标记物检测 <sup>a</sup> 晚期食管胃交界部腺癌 <sup>b</sup> 需做 HER-2 免疫组化, 2+ 的病例需进一步行 FISH 检测 晚期食管胃交界部腺癌应做 MMR <sup>c</sup> 或 MSI <sup>d</sup> 检测 对拟采用 PD-1 抑制剂治疗的食管鳞状细胞癌患者, 推荐癌组织中评估 PD-L1 表达 CPS 评分 <sup>e</sup>		

### 【注释】

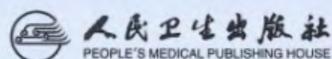
- a 所有标本应及时、充分固定: 10% 甲醛溶液(中性缓冲福尔马林)固定液, 活检标本应立即固定, 手术切除标本尽可能半小时内固定, 建议在病理申请单或相应的信息系统上记录标本离体时间



# 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2021

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)  
**NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写



## 病理学诊断

诊断手段	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
形态学 (常规 HE 染色)	组织形态学明确小细胞肺癌和非小细胞肺癌； 非小细胞肺癌需进一步明确鳞癌和腺癌 <sup>[1]</sup>	细胞学检查制作细胞 蜡块； 依据 2021 版 WHO 肺 癌组织学分类 <sup>[1]</sup>	
免疫组化 (染色)	形态学不明确的 NSCLC，手术标本使用一 组抗体鉴别腺癌、鳞癌 <sup>[1, 2]</sup> ，手术标本应 给出明确亚型，如 AIS, MIA, 附壁型为主 的腺癌、肉瘤样癌、腺鳞癌、大细胞癌， 以及神经内分泌癌中的类癌、不典型类癌 等类型，需要充分观察标本病理改变或评 估肿瘤类型所占比例； 晚期活检病例，尽可能使用 TTF-1、P40 两 个免疫组化指标鉴别腺癌或鳞癌 <sup>[2, 3]</sup>	小细胞癌标志物： CD56, Syno, CgA, TTF-1, CK, Ki-67； 腺癌、鳞癌鉴别标志 物：TTF-1, NapsinA, P40, CK5/6 (P63)	

# 分子分型

分子分型	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
可手术 I ~ III 期 NSCLC	术后 II / III 期非鳞癌进行 EGFR 突变检测，指导辅助靶向治疗 <sup>[1-4]</sup>		
不可手术 III 期及 IV 期 NSCLC	病理学诊断后保留足够组织标本进行分子检测，根据分子分型指导治疗 <sup>[5-9]</sup> （1类）；对于非鳞癌组织标本进行：EGFR 突变，ALK 融合，ROS1 及 RET 融合检测（3类）	<i>BRAF V600E</i> 突变、 <i>KRAS</i> 突变、 <i>ERBB2 (HER-2)</i> 扩增 / 突变， <i>MET</i> 扩增和 <i>MET14</i> 外显子跳跃突变以及 <i>NTRK</i> 融合等基因变异可通过单基因检测技术或二代测序技术（NGS）在肿瘤组织中进行，若组织标本不可及，可考虑利用 cf/ctDNA 进行检测（2B类） <sup>[20]</sup>	采用 NGS 技术检测肿瘤突变负荷（TMB）（2B类） <sup>[20]</sup>

分子分型（续表）

分子分型	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
	<p>肿瘤标本无法获取或量少不能行基因检测时，可通过外周血游离 / 肿瘤 DNA（cf/ctDNA）进行 EGFR 突变检测<sup>[10-19]</sup>；</p> <p>EGFR-TKIs 耐药患者，建议再次活检进行 EGFR T790M 检测<sup>[14]</sup>。不能获取肿瘤标本的患者，建议行 cf/ctDNA EGFR T790M 检测<sup>[13, 16]</sup></p> <p>组织标本采用免疫组化法检测 PD-L1 表达（1类）</p>	<p>不吸烟、经小标本活检诊断鳞癌或混合腺癌成分的患者建议 EGFR 突变、ALK 融合及 ROS1 融合等检测（2A类）</p>	

# 快速FISH智能一体机 ➤➤➤

➤➤➤ 从白片到FISH染色完成所有步骤，全程不需要手动操作。  
是病理科检测、诊断设备上真正的技术革新！



全自动特殊染色机  
鄂汉械备20190460

## 真正的全自动FISH设备

### 产品用途 ➤➤➤

从白片到阅片前的所有FISH步骤6h内全自动完成，全程无需人工干预

#### 一体化

集烤片机、水浴锅、杂交仪、移液器于一体  
所有试剂管道均置于设备内部



#### 简单化

仅需此设备和荧光显微镜  
即可开展FISH项目



#### 快速化

仅需30分钟烤片、1.5小时前处理  
快速探针2小时杂交、6小时出报告



#### 标准化

精准温控，质控简便  
独立反应仓，防止污染



#### 智能化

全自动滴加探针、揭盖玻片  
全程无需手工操作、无需人员值守



#### 多样化

同批次可检测 6-10 种探针  
可同时处理不同组织样本

