

# 输卵管-卵巢高级别浆液性癌中的HER2蛋白过表达和基因扩增

Esma Ersoy, M.D., Qing Jackie Cao, M.D., Ph.D., and Christopher N. Otis, M.D.

**摘要：**大多数输卵管-卵巢高级别浆液性癌 (TO-HGSC) 患者确诊时已是晚期。虽然通过肿瘤细胞减灭术和化疗，大多数患者能得到初步缓解，但由于肿瘤复发或病情进展，该病死亡率仍然很高。曲妥珠单抗与卡铂、紫杉醇联合应用可提高人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性子宫浆液性癌患者的无进展生存。鉴于曲妥珠单抗在 HER2 阳性子宫浆液性癌中鼓舞人心的疗效，本研究旨在确定 HER2 在 TO-HGSC 中过表达/扩增的发生率，并揭示 2018 年 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南是否适用于 TO-HGSC。采用免疫组织化学染色检测 100 例肿瘤中 HER2 蛋白的表达，根据 2018 ASCO/CAP HER2 检测指南判读为 0~3+。对所有 2+、3+ 的病例和 5 例 0/1+ 病例进行荧光原位杂交 (FISH) 以确定 HER2 基因扩增情况。纳入本研究的 100 例样本中，HER2 免疫组化评分 0/1+、2+、3+ 分别为 81 例、18 例、1 例。通过 FISH 检测，仅有的 1 例 3+ 病例以及 2+ 病例中的 1 例 HER2 基因存在扩增，而 0/1+ 病例中的 5 例均未出现扩增。新辅助化疗后病例中的 1 例发现了 HER2 亚克隆过表达/扩增，小于整个肿瘤的 10%。综上所述，2% 的

TO-HGSC 中存在 HER2 过表达/扩增，2018 年 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南适用于 TO-HGSC。需要深入研究以探索 TO-HGSC 抗 HER2 的靶向治疗，并扩大 HER2 靶向治疗可能的获益人群，比如无 HER2 过表达/扩增的基因激活突变患者。

**关键词：**人类表皮生长因子受体 2 (HER2/neu, c-erbB2)；HER2 蛋白过表达；HER2 基因扩增；高级别浆液性癌；输卵管-卵巢浆液性癌

(IJGP.2022 Jul.;41(4):313–319)

人 表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 是一种跨膜糖蛋白，由一个胞外配体结合域、一个单一跨膜结构域和一个具有酪氨酸激酶活性的胞内胞质结构域组成。受体二聚化可导致胞质结构域内的酪氨酸残基磷酸化，最终激活下游信号通路，诱导细胞增殖和肿瘤发生<sup>[1]</sup>。

HER2 过表达/扩增见于包括乳腺癌、胃癌、食管癌、肺癌、子宫内膜癌和卵巢癌在内的多种肿瘤<sup>[2-7]</sup>。HER2 已成为乳腺癌公认的治疗靶点；多种药物包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、那拉替尼和曲妥珠单抗-恩坦辛 (T-DM1) 已被批准用于 HER2 阳性乳腺癌患者的治疗<sup>[8]</sup>。最近，美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准曲妥珠单抗-德鲁替康和图卡替尼用于治疗转移性或不能手术切除的 HER2 阳性乳腺癌患者，并且批准玛格妥昔单抗用于治疗曾因转移接受治疗的 HER2 阳性成年乳腺癌患者<sup>[9, 10]</sup>。除乳腺癌外，曲妥珠单抗联合化疗提高了 HER2 阳性进展期胃癌患者的中位总生存期 (约 2.7 个月)，并已成为该组患者的标准治疗方案<sup>[8, 11]</sup>。

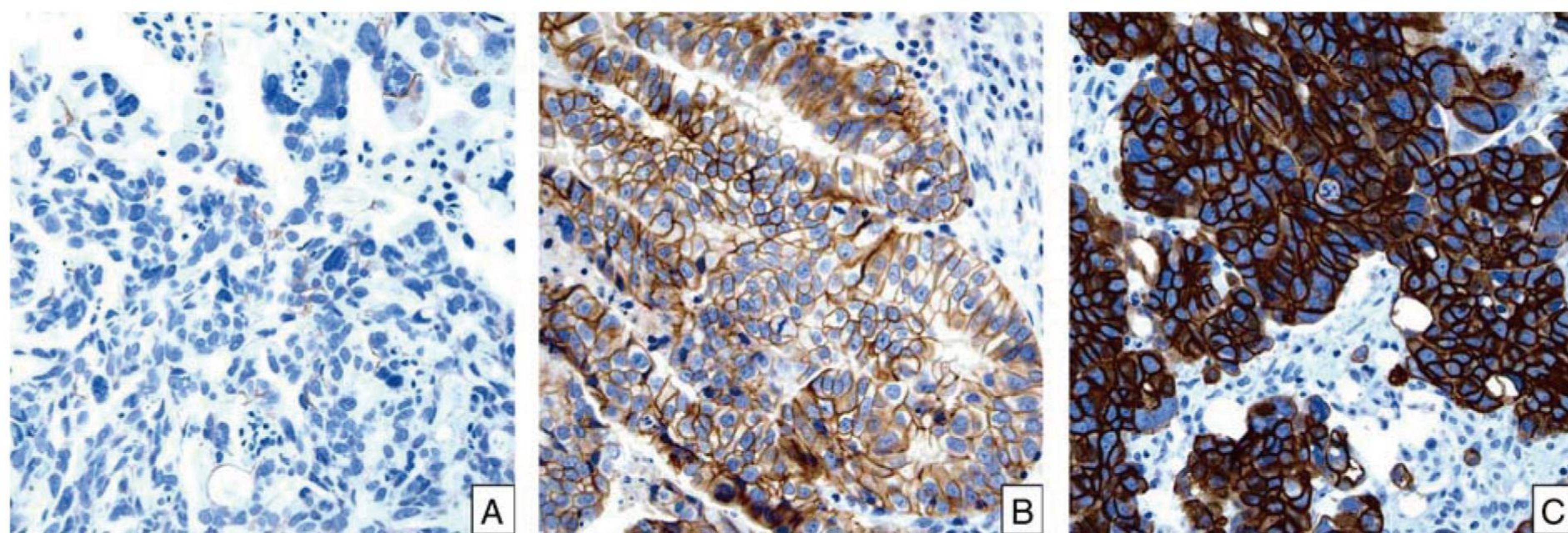
在过去 20 年中发现在子宫内膜癌中子宫浆液性癌 HER2 过表达/扩增率最高，研究显示比例为 29% 至 35%<sup>[6, 12]</sup>。最近的一项随机 II 期临床试验发现卡铂-紫杉醇联合曲妥珠单抗可增加晚期或复发 HER2 过表达子宫浆液性癌患者的无进展生存

From the Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School-Baystate Health, Springfield, Massachusetts.

This study was sponsored by Department of Pathology, UMMS-Baystate Health, Springfield, MA.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Esma Ersoy, MD, Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School-Baystate Health, 759 Chestnut Street/Room C1170, Springfield, MA 01109. E-mail: esmaersooy@gmail.com.



**图1.**根据 2018 ASCO/CAP HER2 检测指南，乳腺癌中 HER2 蛋白表达评分。评分示例：A 评分 0/1+；B 评分 2+；C 评分 3+。注意图 B 基底外侧染色模式。

期（约 4.6 个月）<sup>[13]</sup>。目前一项随机Ⅱ期临床试验正在招募患者，以评估阿法替尼在伴有 HER2 过表达/扩增的持续或复发性子宫浆液性癌人群中的活性（NCT02491099）。

由于不同研究中患者人群、肿瘤类型、检测方法和判读标准的差异，卵巢癌中 HER2 过表达/扩增的比例从 2% 到 25% 不等<sup>[7, 14-18]</sup>。粘液性癌是最常见的伴有 HER2 过表达/扩增的卵巢肿瘤，研究显示比例为 15% 到 35% 不等<sup>[19-21]</sup>。相比之下，据报道，通过不同的原位杂交方法，卵巢浆液性癌中 HER2 基因扩增率为 0-7%<sup>[17, 21, 22]</sup>。

本研究主要检测输卵管-卵巢高级别浆液性癌 (TO-HGSC) 中 HER2 过表达/扩增状态。大多数 TO-HGSC 确诊时已是晚期，由于疾病进展/复发导致的死亡常见，为这些患者寻找替代治疗非常必要。本研究通过比较 HER2 蛋白的免疫组织化学表达结果与 HER2 基因扩增的荧光原位杂交 (FISH) 结果，旨在明确 HER2 在 TO-HGSC 中过表达/扩增的发生率，并揭示 2018 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南是否适用于 TO-HGSC。

## 材料与方法

### 病例选择

该研究由马萨诸塞州斯普林菲尔德市 Baystate 医疗马萨诸塞大学医学院伦理审查委员会批准。通过搜索电子病理数据库，收集 2011 年到 2019 年 100 例接受肿瘤细胞减灭术的 TO-HGSC 患者，包括 13 例新辅助治疗和 87 例非新辅助治疗患者。所有病例均回顾性复习以明确诊断，并根据第八版 AJCC 指南和 2015 FIGO 癌症分期系统进行分期 (E.E.)，选

择代表性最好和坏死最少的组织蜡块行免疫组化和 FISH 检测。通过查阅病历获取临床资料。分别随访到 98 例和 57 例患者的复发率和总生存率。需要注意的是，本研究中没有患者接受过 HER2 靶向治疗。

### 免疫组织化学 (IHC)

选取蜡块进行 4 μm 切片，然后所有病例滴加 PATHWAY 兔单克隆抗 HER2 一抗 (clone 4B5, catalog no. 790-2991; Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ)，放置于自动化 BenchMark ULTRA 系统 (Ventana Medical Systems) 中进行免疫组化检测，按照说明书使用 ultraView Universal DAB 检测试剂盒进行染色 (catalog no. 760-500; Ventana Medical Systems)。

根据 2018 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南，由 2 名病理医生 (E.E. 和 C.N.O.) 对 HER2 蛋白表达进行 0/1+ 到 3+ 的膜着色评分 (图1)<sup>[23]</sup>。对于评分不一致的病例，2 名病理医生一起重新判读以确定最终评分。

HER2 蛋白表达异质性定义为至少连续的 5% 的肿瘤细胞染色与最初评分不同。连续是指相邻肿瘤细胞染色结果一致 (均为 0/1+、2+ 或 3+)。在本研究中，HER2 蛋白表达异质性肿瘤中部分病例包括：2+ 病例中至少 5% 的肿瘤细胞连续为 0/1+ (图 2) 或 2+ 病例中至少 5% 的瘤细胞连续为 3+。

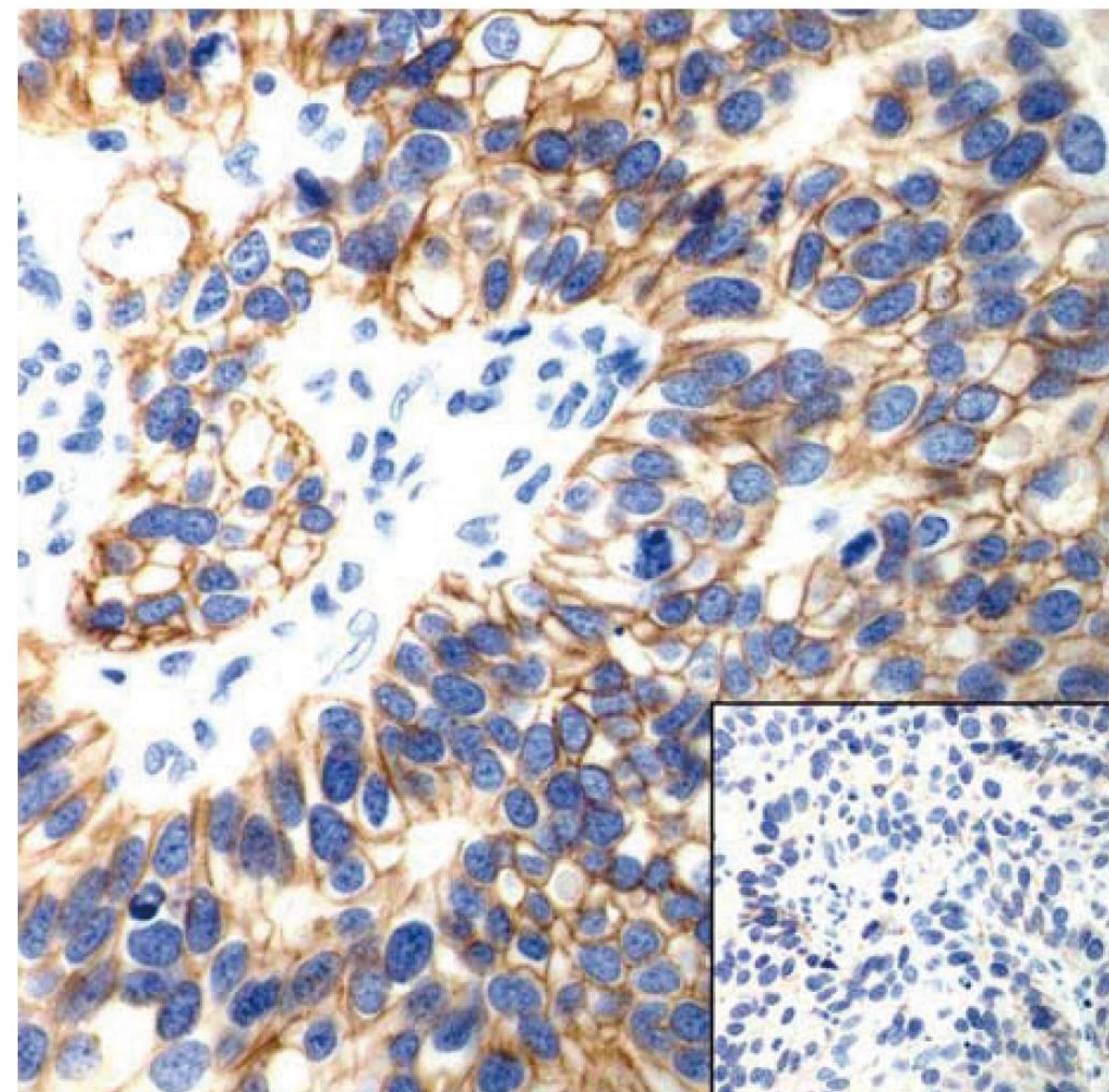
### FISH

4 μm 的组织切片用于检测所有 2+ 和 3+ 的病例以及 5 个 0/1+ 病例 HER2 基因扩增情况 (表1)。参照说明书使用双探

针 FISH 法 (HER2 IQFISH pharmDx, DAKO Agilent) 进行检测。简而言之, 4μm 组织切片脱蜡、水化后, 在95°C的预处理液中孵育 15 分钟; 室温下冷却 15 分钟。滴加 5~8 滴预冷胃蛋白酶液室温下处理 12 分钟, 然后组织切片脱水, 滴加 10μL 探针混合液, 盖上盖玻片并密封, 置于杂交仪 (DAKO hybridizer E500-12) 中, 66°C 变性 10 分钟, 45°C 杂交 60–120 分钟。去除密封剂和盖玻片, 在 63°C 的容器中严格清洗 10 分钟(水浴锅中进行)。脱水后, 滴加 15μL DAPI, 盖上盖玻片。由两位病理医生 (E.E. 和 Q.J.C.) 在荧光显微镜下对 HER2 拷贝数和 HER2/17 号中心粒 (HER2/CEP17) 比值进行评分。平均 HER2 拷贝数 ≥4 个信号/细胞且 HER2/CEP17 比值 ≥2 或平均 HER2 拷贝数 ≥6 个信号/细胞 (此时不考虑 HER2/CEP17 比值) 时, 判读为 HER2 基因扩增<sup>[23]</sup>。

## 研究结果

本研究回顾性分析了 100 例 TO-HGSC 患者 (13 例外新辅助治疗和 87 例外非新辅助治疗患者), 年龄 30~89 岁 (平均 65.2 岁)。根据 2015 FIGO 分期系统, FIGO I~IV 期患者分别占 10%、7%、61% 和 22%, 中位随访 2.7 年 (四分位差间



**图2.**HER2 蛋白表达的异质性。根据乳腺癌2018 ASCO/CAP HER2检测指南, 该病例判读为2+, 但整张切片中的一个区域出现连续性评分0/1+ (彼此相邻的细胞具有相同的0/1+分数), 这部分肿瘤细胞占全部肿瘤细胞的比例>5%。

距: 1.4-4.2)。根据 2018 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南, 81 例 IHC 评分为 0/1+、18 例 2+、1 例 3+[23]。仅有的 1 个 IHC 3+ 病例显示全部肿瘤强且完整的膜着色 (图 3)。IHC 2+ 病例大多显示弱-中等强度完整的膜着色, 然而也有一些显示强且完整的细胞膜着色混合弱-中等强度的膜着色 (图 4)。基底侧缘/侧缘染色并不少见, 尤其是朝向囊腔或腺腔的肿瘤细胞 (图5)。然而, 这些肿瘤的实性区肿瘤显示完整的膜着色。

HER2 蛋白表达异质性见于 17% 的病例, 大多见于 IHC 2+ 病例中 (图 2)。虽然有些 IHC 1+ 的病例出现连续 2+ 染色, 但达不到 5% 的比例。

双探针 FISH 证实 IHC 3+ 的病例为 HER2 扩增 (平均 HER2 拷贝数为 21.4 个信号/细胞, HER2/CEP17 比值为 10) (图 3)。2+ 病例中的 1 例出现 HER2 基因扩增 (平均 HER2 拷贝数为 6.8 个信号/细胞, HER2/CEP17 比值为 3.4)。需要注意注

**表1.**免疫组织化学 (IHC) 和荧光原位杂交 (FISH) 检测 HER2蛋白表达及基因扩增

Case	IHC 评分 (2018 ASCO/ CAP)	IHC 评分 (30% cut off)	HER2/CEP17 比值	HER2 拷贝数/细胞
1	2	1	1.4	3.7
2	2	1	1.5	4.5
3	1	1	1.8	4.8
4	2	2	1.4	3.3
5	2	2	1.4	4.2
6	1	1	1.5	2.2
7	2	1	1.7	2.3
8	1	1	1.5	2.5
9	2	1	1.5	4.5
10	2	2	1.2	2.4
11	2	1	1.5	4.3
12	2	2	1.8	3
13	2	1	1.2	2.1
14	2	1	1.2	2.9
15*	2	2	1.5 (亚克隆中10) 3.1 (亚克隆中15)	
16	2	2	1.1	2.1
17	0	0	1.3	2.9
18	1	1	1.1	2.03
19	2	2	1.3	3.13
20	2	2	1.2	4.4
<b>21</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>21.4</b>
22	2	1	1.2	3.6
23	2	2	1.6	3.11
24	2	2	3.4	6.8

100 例样本中, 对 2+、3+ 的所有病例以及 0/1+ 病例中的 5 例进行荧光原位杂交检测, 根据 2018 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南, 2% 的输卵管卵巢高级浆液性癌存在 HER2 过表达/扩增。HER2 过表达/扩增的病例字体加粗。

\*病例出现亚克隆 HER2 过表达/扩增。

意的是，这 2 例 HER2 过表达/扩增患者为 pT3b 和 pT3c 期，且未进行新辅助化疗。正如预期，0/1+ 病例中进行 FISH 检测的 5 例均未出现扩增（表 1）。HER2 扩增和未扩增的病例之间没有发现明显的组织形态差异。

有意思的是，1 例新辅助化疗病例显示亚克隆强且完整的膜着色（图 6）。FISH 证实该亚克隆存在 HER2 基因扩增（平均 HER2 拷贝数为 15 个信号/细胞，HER2/CEP17 比值为 10）。由于该亚克隆占整个肿瘤的比例<10%，该病例不能判读为 HER2 过表达/扩增（表 1 中病例 15）。其余所有新辅助化疗病例评分均为 0/1+。

在我们进行数据分析时，总体复发/进展率为 62% (61/98)，其中 2 例 HER2 过表达/扩增患者诊断为 pT3b 和 pT3c 期，分别随访 3 年和 6 年后缓解无复发。另外，有 HER2 亚克隆过表达/扩增的患者，临床分期 ypT3c，出现了复发，是在她出现头晕并血清 CA-125 水平升高后，CT (头部/大脑) 发现了脑转移。由于转移灶没有取样进行组织诊断，因此不能进行 HER2 评估。本研究尚未分析中位总生存期。

## 讨论

本研究采用 IHC 和 FISH 对 100 例 TO-HGSC 进行了系统的 HER2 蛋白表达及基因扩增分析。据我们所知，这是第一

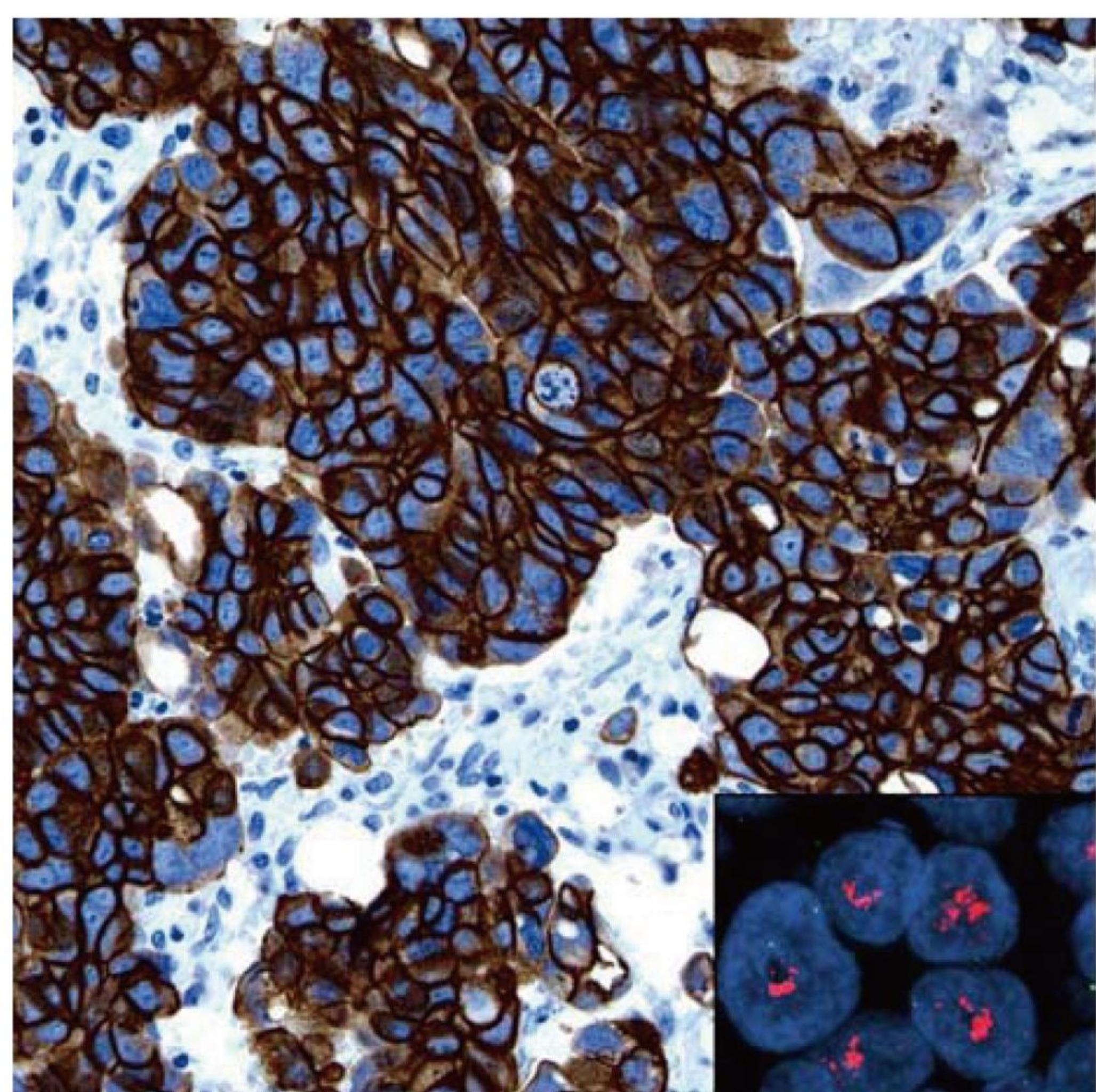


图3.唯一1例 IHC 3+ 染色与相应 FISH 图片（表1病例21）。

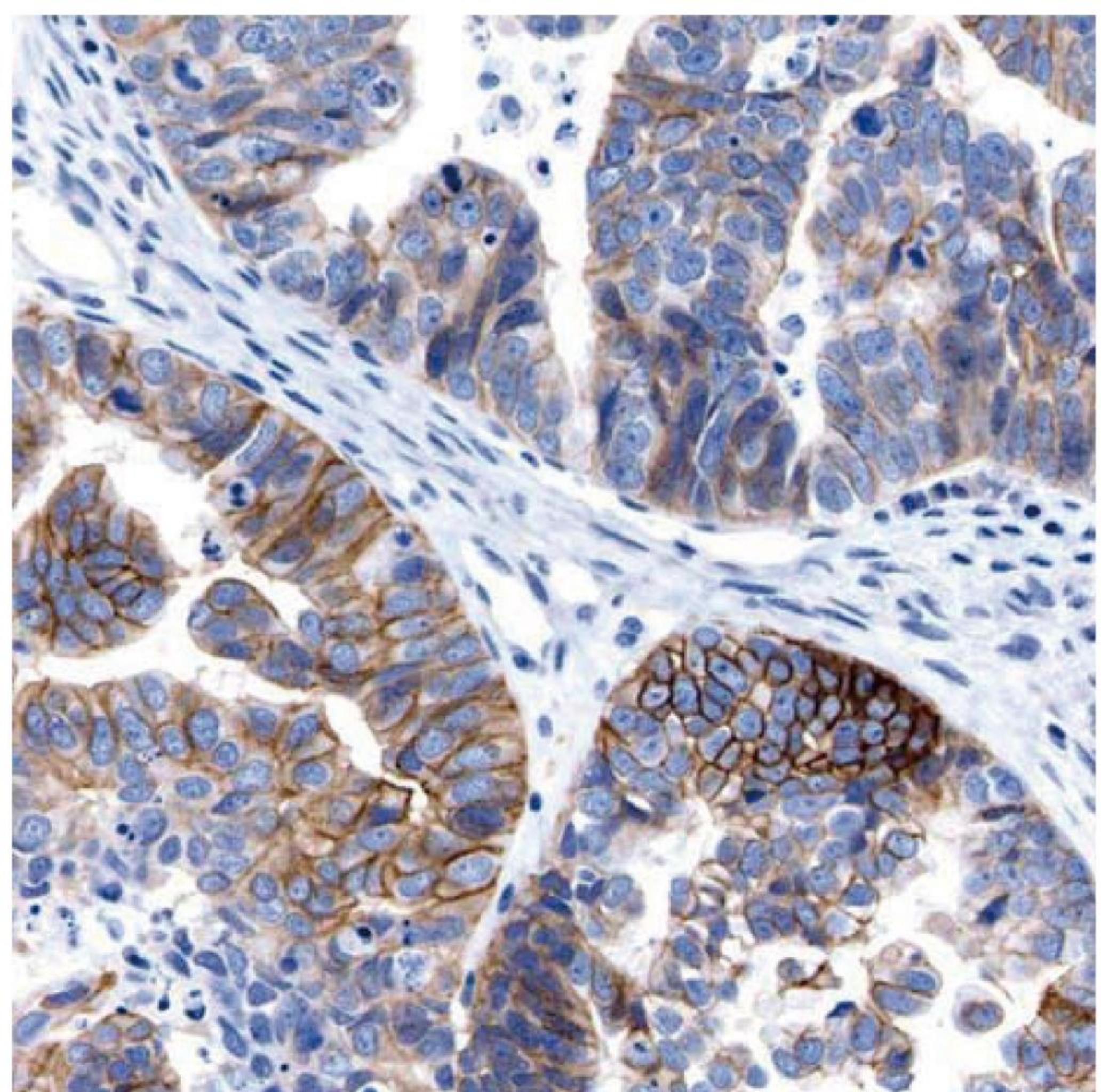
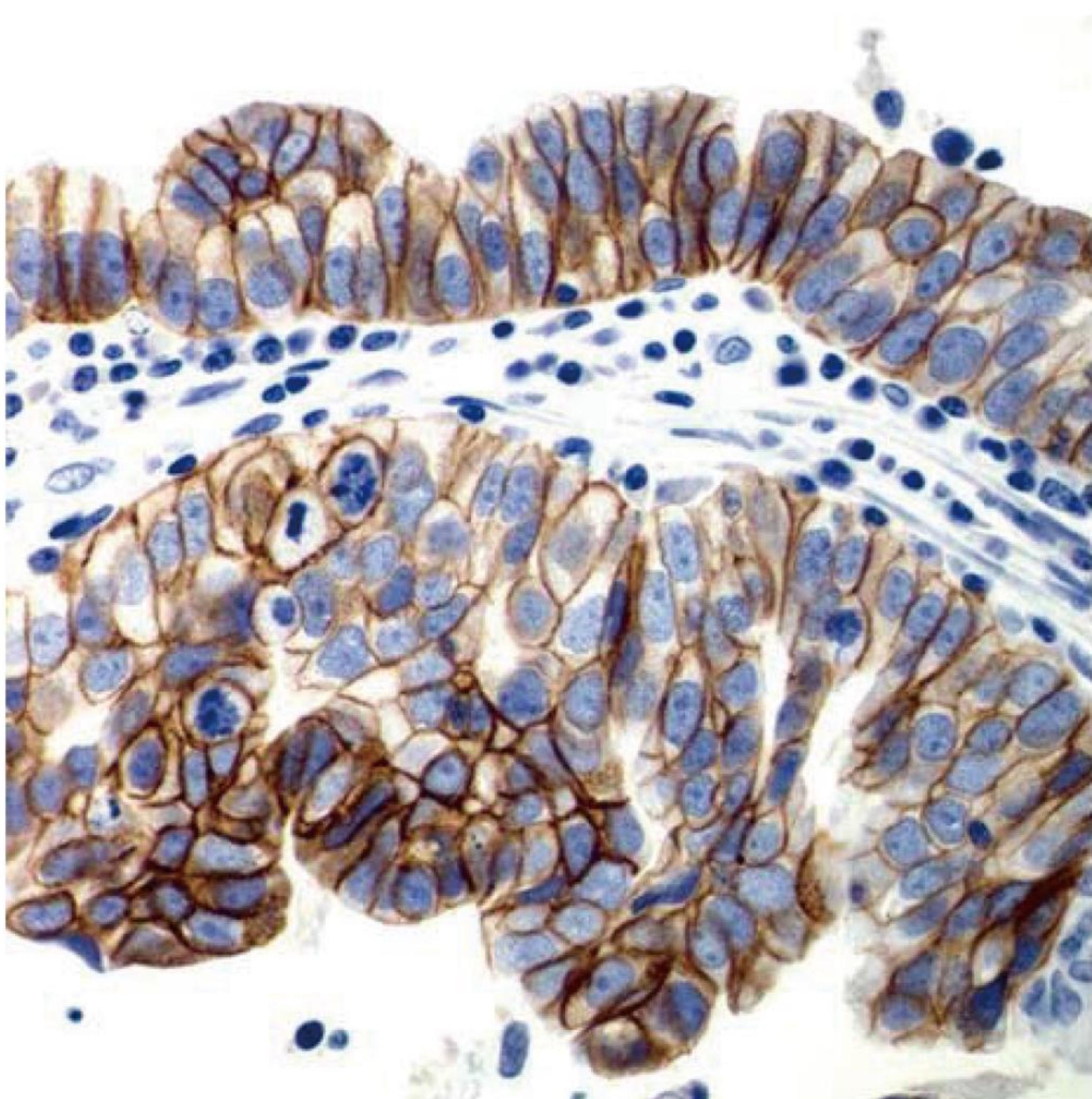


图4.非连续 HER2 IHC 染色模式。在相邻的肿瘤细胞中，膜着色的强度和完整性不同。根据 2018 年 ASCO/CAP 乳腺癌检测指南，尽管存在 3+ 染色区域，但由于非连续模式，本例评分为 2+。注意一些肿瘤细胞的基底侧面/侧面染色模式。

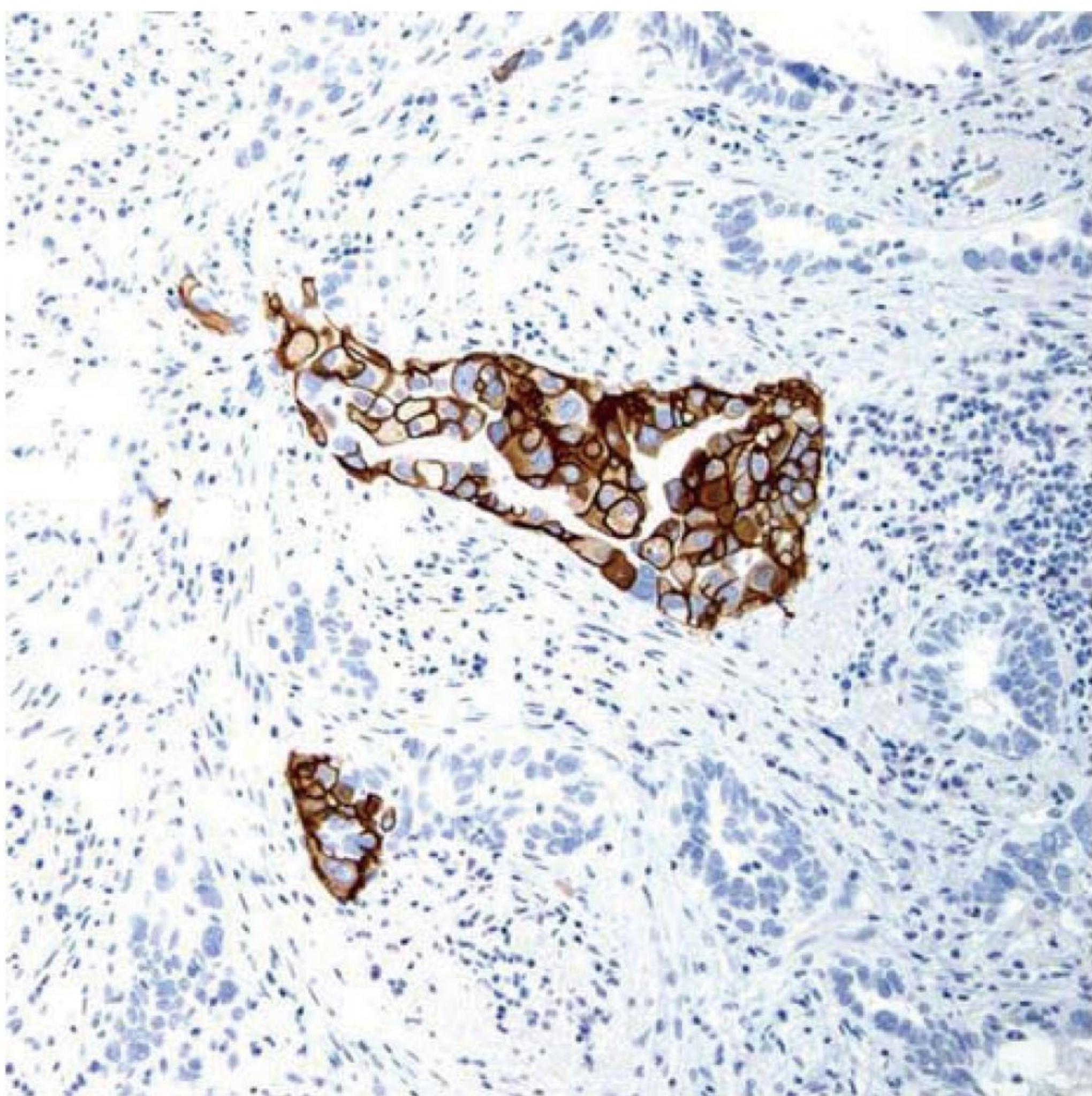
个使用整张组织切片分析 TO-HGSC HER2 蛋白表达/基因扩增的研究。本研究主要有 3 个发现：(1) 2% 的 TO-HGSC 中存在 HER2 过表达/扩增；(2) 基于本研究中观察到的 HER2 IHC 和 HER2 FISH 之间的较强相关性，2018 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南可用于 TO-HGSC；(3) 17% 的病例存在 HER2 蛋白表达异质性。

最近一项利用组织芯片分析卵巢上皮性肿瘤中 HER2 过表达/扩增情况的研究显示，卵巢癌和卵巢浆液性乳头状瘤分别有 4.4% 和 3% 的病例出现 HER2 基因扩增（以 HER2/CEP17 比值  $\geq 2$  为标准）<sup>[21]</sup>。另一项使用组织芯片的研究表明，根据 2013 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南，HER2 基因扩增见于 4.7% 的卵巢高级别浆液性癌，IHC 和 FISH 有一致性<sup>[24, 25]</sup>。Woo 等<sup>[17]</sup>发现，FISH 检测 31 例输卵管-卵巢起源浆液性癌，其中 1 例出现 HER2 基因扩增 (HER2/CEP17 比值  $\geq 2$ )；有意思的是，该病例的免疫组化评分为 0。Mohammed 等<sup>[19]</sup>研究显示，53 例卵巢浆液性癌中有 1 例 HER2 蛋白过表达 (IHC 3+)，显色原位杂交未发现 HER2 基因扩增 (标准为  $\geq 6$  点/细胞)。在一项关于卵巢癌 HER2 状态的多中心研究中，Tuefferd 等<sup>[7]</sup>使用略微不同的 FISH HER2 基因扩增标



**图5.**基底侧面/侧面的染色模式并不少见，尤其是在朝向囊腔或腺腔的肿瘤细胞中。

均 HER2 拷贝数  $\geq 8$  个信号/细胞或平均 HER2 拷贝数  $<8$  个信号/细胞且 HER2/CEP17 比值  $\geq 2.2$ )，结果没有发现 1 例 IHC HER2 0/1+ 出现 HER2 扩增。在我们的研究中，仅纳入



**图6.**1个新辅助化疗病例发现亚克隆HER2蛋白过表达，FISH证实该亚克隆存在HER2基因扩增（表1中病例15）。

了输卵管或卵巢起源的高级别浆液性癌，并且 FISH 检测 HER2 基因扩增的标准【平均 HER2 拷贝数  $\geq 4$  个信号/细胞且 HER2/CEP17 比值  $\geq 2$  或平均 HER2 拷贝数  $\geq 6$  个信号/细胞（不考虑 HER2/CEP17 比值）】与上述研究也不同<sup>[23]</sup>。

由于免疫组化评分是分选 FISH 检测病例的第一步，应注意异常着色模式。本研究中有 2 例不连续、强而完整的膜着色（3+ 与 0/1+ 或 2+ 混合）判读为 2+，其中只有 1 例出现 HER2 基因扩增。总之，我们观察到采用两种方法检测的病例中 IHC 和 FISH 之间一致性非常好（表 1）。

由于子宫浆液性癌的临床试验使用了 30% 作为截断值，且最近有人提议将其作为评估子宫浆液性癌 HER2 状态的截断值之一<sup>[13, 26]</sup>，因此所有病例使用 30% 作为截断值来代替 10% 进行重新分析，观察是否会影响本研究的整体结果和 FISH 病例的选择。以 30% 作为截断值后，免疫组化评分 0/1+ 有 89 例、2+ 10 例、3+ 1 例；总体而言，IHC HER2 2+ 的病例数从 18 例减少到 10 例，但 2 例 HER2 基因扩增病例的原始评分没有改变，仍为 2+ 和 3+（表 1）。基底侧面/侧面着色并不少见，尤其是在朝向囊腔或腺腔的肿瘤细胞中，这在子宫浆液性癌中也已观察到<sup>[12, 26]</sup>。

HER2 过表达/扩增在卵巢癌中的预后意义尚有争议。一些研究显示 HER2 阳性患者预后不良<sup>[16, 27-31]</sup>，而其他研究则显示对预后没有任何影响<sup>[15, 24, 32, 33]</sup>。本研究中 2 例 HER2 过表达/扩增的患者在 3 年和 6 年的随访中，情况良好，没有复发。

Goff 等人<sup>[34]</sup>报道 HER2 表达与化疗耐药之间没有相关性；Tuefferd 等人<sup>[7]</sup>提出 HER2 阳性与化疗敏感性之间相互影响的可能性。在我们的研究中，HER2 过表达/扩增的患者对铂类化疗反应良好；但是，亚克隆 HER2 过表达/扩增的患者尽管接受了铂类化疗，仍然出现了复发和脑转移。由于 TO-HGSC 中 HER2 过表达/扩增罕见，因此需要更大规模的研究来了解 TO-HGSC 中 HER2 过表达/扩增与肿瘤细胞化疗敏感性的关系。

一项 II 期临床试验中，曲妥珠单抗作为单剂用于治疗 HER2 IHC 评分 2+ 或 3+ 的持续性或复发性卵巢癌和腹膜癌。值得注意的是，该试验中 IHC HER2 2+ 病例未经原位杂交证实是否存在扩增。45 例患者（其中 41 例视为合格并可评估）的总缓解率为 7.3%，包括 1 例完全缓解和 2 例部分缓解<sup>[35]</sup>。

最近的一篇病例报道中，一名复发的卵巢高级别浆液性

癌患者基因测序发现活性 HER2 基因改变 (ERBB2 G776\_V777) , 并接受阿法替尼治疗。值得注意的是, 该患者在阿法替尼治疗下无进展生存达 10 个月<sup>[36]</sup>。一项研究发现 0.5% 的卵巢癌存在激酶结构域突变, 包括激活突变和各种意义未知的突变; 然而, 7 例激活突变的卵巢癌中只有 2 例显示 HER2 过表达/扩增<sup>[37]</sup>, 这表明 HER2 激活突变的患者并不总是存在 HER2 过表达/扩增, 这些患者可能受益于替代 HER2 靶向治疗, 例如酪氨酸激酶抑制剂 (如阿法替尼)。

综上所述, 2% 的 TO-HGSC 存在 HER2 过表达/扩增。基于 HER2 IHC 与 FISH 结果的一致性, 2018 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南适用于评估 TO-HGSC 中 HER2 蛋白表达及基因扩增状态。未来研究可能会扩大 HER2 靶向治疗的获益人群, 如伴 HER2 激活突变但没有 HER2 过表达/扩增的患者。尽管 TO-HGSC 中 HER2 过表达/扩增或 HER2 激活突变少见, 但由于靶向治疗的选择有限, HER2 靶向治疗在特定患者中值得考虑。

**致谢:** 感谢 Karen L. Fox、CT (ASCP) 、Alexander Knee、MS 和 Lynn Eaton、MT (ASCP) 、CCRP 分别在 FISH 检测、数据分析和研究协调中做出的贡献。

## 参考文献

- Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007;26:6469–87.
- Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005;353:1652–4.
- Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep* 2006;15:65–71.
- Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis MCh, et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. *Mod Pathol* 2007;20:120–9.
- Li BT, Ross DS, Aisner DL, et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. *J Thorac Oncol* 2016;11:414–9.
- Morrison C, Zanagnolo V, Ramirez N, et al. HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer: association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2376–85.
- Tuefferd M, Couturier J, Penault-Llorca F, et al. HER2 status in ovarian carcinomas: a multicenter GINECO study of 320 patients. *PLoS One* 2007;2:e1138.
- Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies—a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:33–48.
- Exman P, Tolaney SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol* 2021;19:40–50.
- Markham A. Margetuximab: first approval. *Drugs* 2021;81:599–604.
- 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 gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–97.
- Buza N, English DP, Santin AD, et al. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. *Mod Pathol* 2013;26:1605–12.
- Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36:2044–51.
- Karaferic A, Jovanovic D, Jelic S. Expression of HER2/neu, estrogen and progesterone receptors, CA 125 and CA19-9 on cancer cell membrane in patients with serous and mucinous carcinoma of the ovary. *J BUON* 2009;14:635–9.
- Mayr D, Kanitz V, Amann G, et al. HER-2/neu gene amplification in ovarian tumours: a comprehensive immunohistochemical and FISH analysis on tissue microarrays. *Histopathology* 2006;48:149–56.
- Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. *Clin Study Oncol* 2005;68:154–61.
- Woo JS, Apple SK, Sullivan PS, et al. Systematic assessment of HER2/neu in gynecologic neoplasms,

- an institutional experience. *Diagn Pathol* 2016;11:102.
18. Coronado Martín PJ, Fasero Laiz M, García Santos J, et al. Overexpression and prognostic value of p53 and HER2/neu proteins in benign ovarian tissue and in ovarian cancer. *Med Clin (Barc)* 2007;128:1–6.
  19. Mohammed RAA, Makboul R, Elsers DAH, et al. Pattern of HER-2 gene amplification and protein expression in benign, borderline, and malignant ovarian serous and mucinous neoplasms. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:50–7.
  20. Kim SK, Cho NH. HER2-positive mucinous adenocarcinomas of the ovary have an expansile invasive pattern associated with a favorable prognosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:4222–30.
  21. McCaughey H, Um I, Langdon SP, et al. HER2 expression in ovarian carcinoma: caution and complexity in biomarker analysis. *J Clin Pathol* 2012;65:670–1; author reply 671–2.
  22. Lassus H, Leminen A, Vayrynen A, et al. ERBB2 amplification is superior to protein expression status in predicting patient outcome in serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:31–9.
  23. Wolff AC, Hammond MEH, 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. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:1364–82.
  24. Schmoekel E, Hofmann S, Fromberger D, et al. Comprehensive analysis of PD-L1 expression, HER2 amplification, ALK/EML4 fusion, and mismatch repair deficiency as putative predictive and prognostic factors in ovarian carcinoma. *Virchows Arch* 2019;474:599–608.
  25. 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 Clin Oncol* 2013;31:3997–4013.
  26. Buza N. HER2 testing and reporting in endometrial serous carcinoma: practical recommendations for HER2 immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization: proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:17–23.
  27. Felip E, Del Campo JM, Rubio D, et al. Overexpression of c-erbB- 2 in epithelial ovarian cancer. Prognostic value and relationship with response to chemotherapy. *Cancer* 1995;75:2147–52.
  28. Meden H, Marx D, Rath W, et al. Overexpression of the oncogene c-erb B2 in primary ovarian cancer: evaluation of the prognostic value in a Cox proportional hazards multiple regression. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:45–53.
  29. Høgdall EV, Christensen L, Kjaer SK, et al. Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma: from the Danish MALOVA Ovarian Cancer Study. *Cancer* 2003;98:66–73.
  30. Camilleri-Broët S, Hardy-Bessard AC, Le Tourneau A, et al. HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Ann Oncol* 2004;15:104–12.
  31. Steffensen KD, Waldstrøm M, Jeppesen U, et al. The prognostic importance of cyclooxygenase 2 and HER2 expression in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:798–807.
  32. Pfisterer J, Du Bois A, Bentz EK, et al. Prognostic value of human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2)/neu in patients with advanced ovarian cancer treated with platinum/ paclitaxel as first-line chemotherapy: a retrospective evaluation of the AGO-OVAR 3 Trial by the AGO OVARI Germany. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:109–15.
  33. Shandiz FH, Kadkhodayan S, Ghaffarzadegan K, et al. The impact of p16 and HER2 expression on survival in patients with ovarian carcinoma. *Neoplasma* 2016;63:816–21.
  34. Goff BA, Ries JA, Els LP, et al. Immunophenotype of ovarian cancer as predictor of clinical outcome: evaluation at primary surgery and second-look procedure. *Gynecol Oncol* 1998;70:378–85.

35. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:283–90.
36. Shepherd-Littlejohn AL, Hanft WJ, Kennedy VA, et al. Afatinib use in recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol Rep* 2019;29:70–2.
37. Wen W, Chen WS, Xiao N, et al. Mutations in the kinase domain of the HER2/ERBB2 gene identified in a wide variety of human cancers. *J Mol Diagn* 2015;17:487–95.

(李丽 翻译 刘洋 审校)