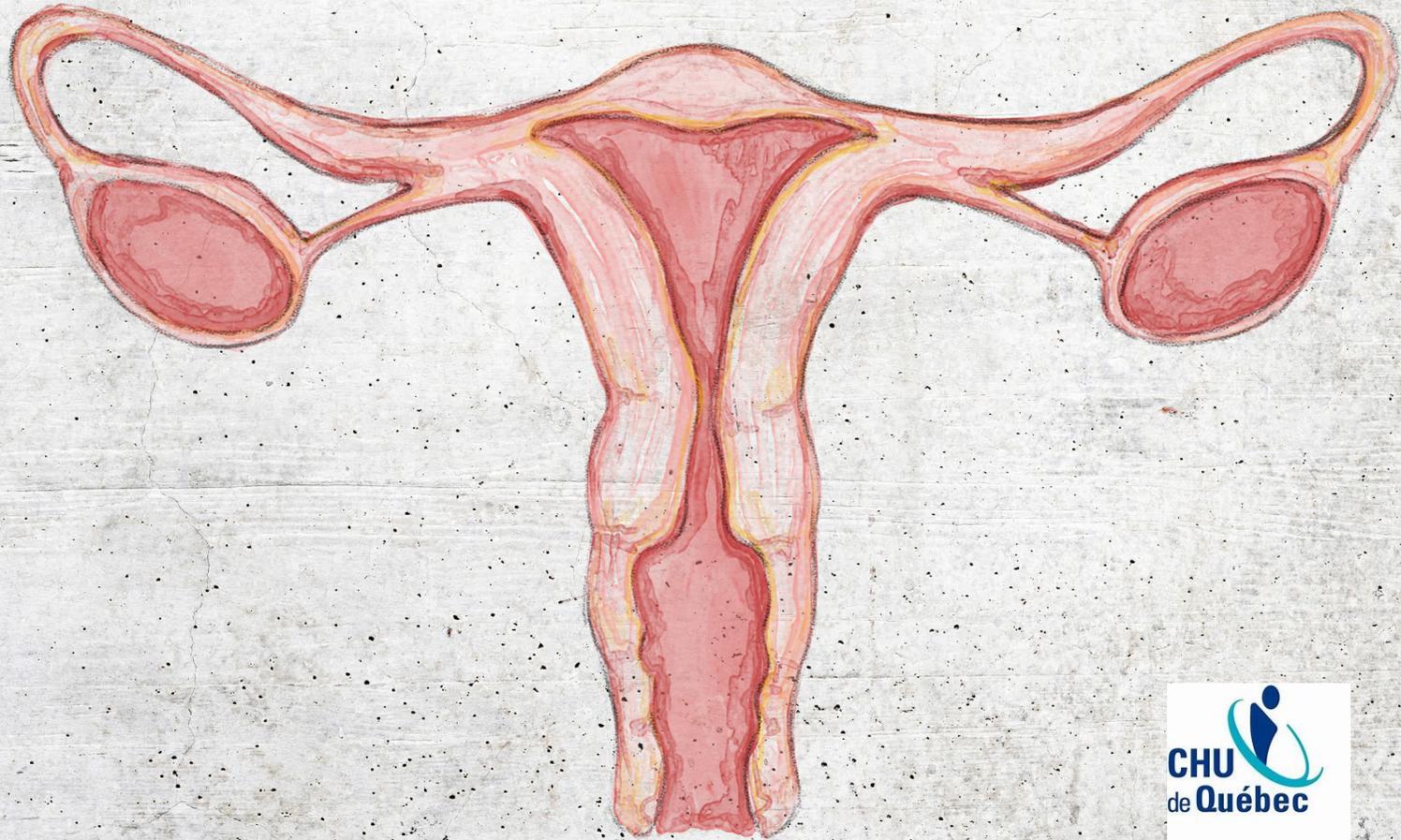




Regroupement des Gynécologues Oncologues du Québec

18E CONGRÈS ANNUEL

Immunomarqueurs des néoplasies gynécologiques



Chantale Morin MSc., MD. FRCPC.

19 novembre 2023



Déclaration conflits d'intérêt

- Participation à l'évaluation par l'INESS de la demande d'inscription du **Enhertu HER2 (trastuzumab deruxtecan)** pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH) inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie pour une maladie métastatique ou qui ont présenté une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.

Participation à l'évaluation par l'INESS de la demande d'inscription du **pembrolizumab (Keytruda^{MC})**, en association avec une chimiothérapie, pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) non-résécable, localement récidivant ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique et dont les tumeurs expriment le PD-L1.

Plan

- Immunomarqueurs en gynéco-oncologie
- Patrons de marquage du p53
- Test MMR en gynéco-oncologie
- Test PDL1 en gynécologie-oncologie
- Test HER2 en gynécologie-oncologie



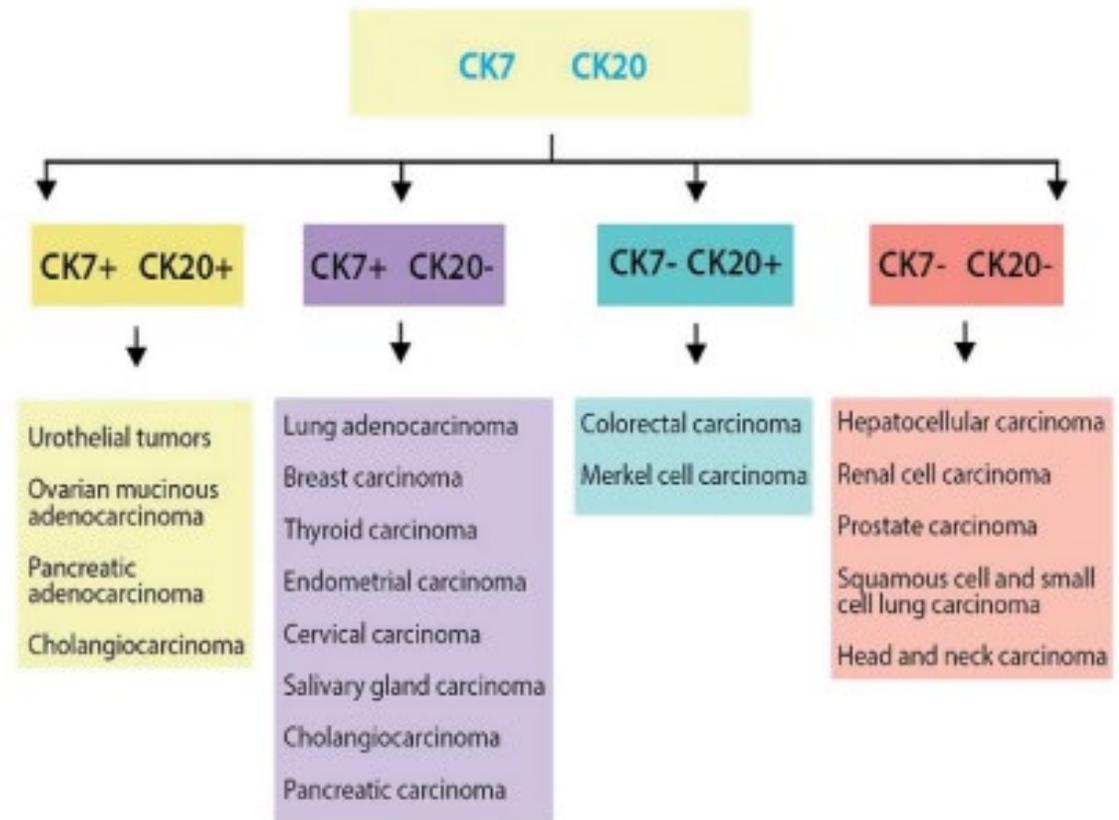
Objectifs



- Décrire l'approche diagnostique d'une métastase d'un cancer gynécologique avec les immunomarqueurs associés
- Identifier les patrons de marquage du p53 qui sont associés avec une mutation
- Discuter des indications et de l'implication clinique d'un test MMR en gynéco-oncologie
- Réviser les indications des tests PDL1 disponibles et revoir l'interprétation du test
- Déterminer les indications du test HER2 en gynécologie-oncologie et revoir son interprétation

Approche diagnostique des carcinomes métastatiques

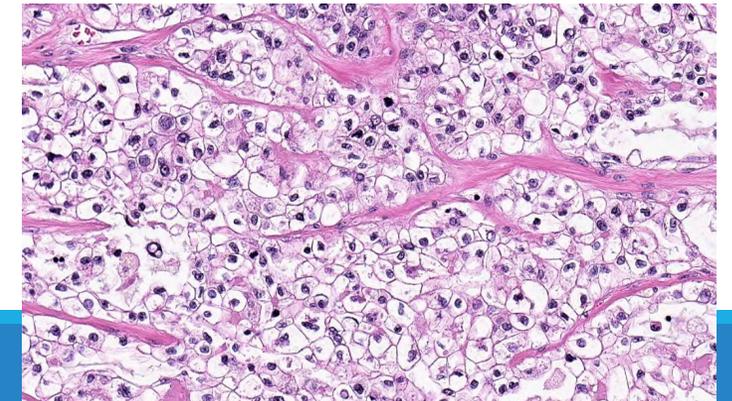
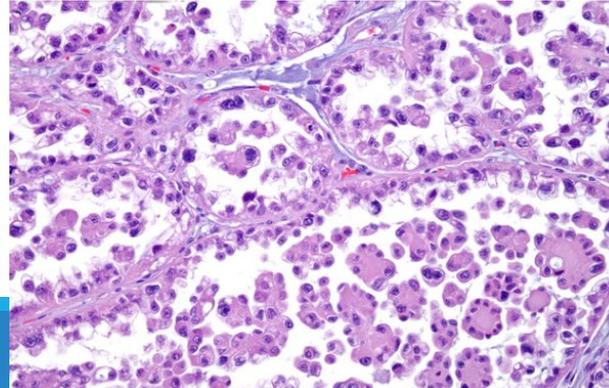
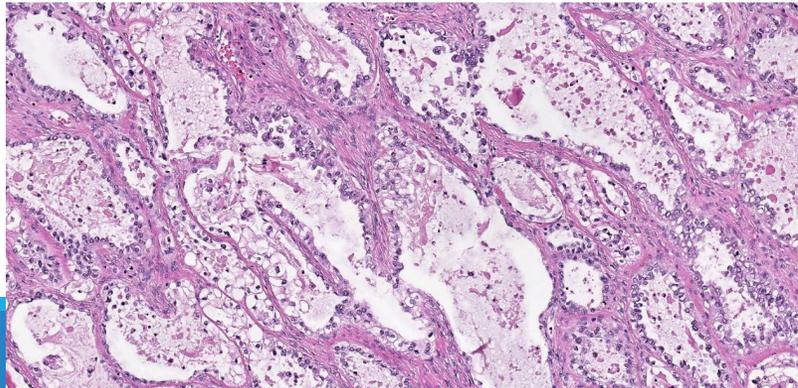
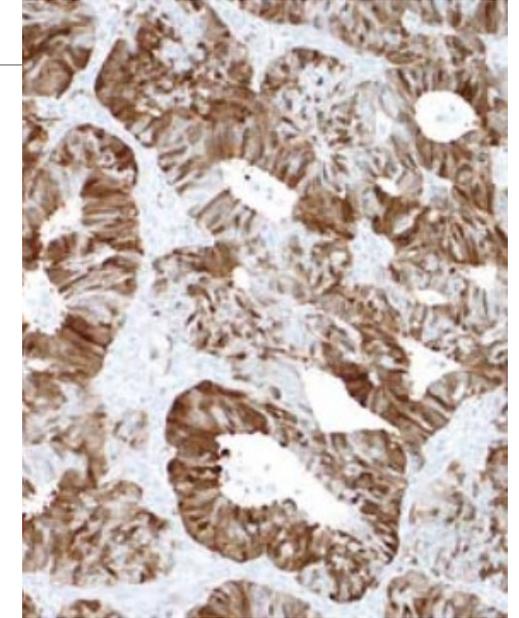
- Cytokératine 7 et Cytokératine 20
- PAX8: Gynéco, thyroïde, Rénal
- GATA3: Sein, urothélial
- CDX2: Digestif
- TTF1: Pulmonaire, Thyroïde
- NKX3.1: Prostate



Carcinomes gynécologiques métastatiques

CK7+, CK20-, PAX8+

- Adénocarcinome endométrioïde:
 - BG (FIGO 1 et 2): p16+/- (mosaïque), ER+, PR+
 - HG (FIGO 3): P16+, p53 anormal, ER-, PR-
 - Aucun marqueur pour différencier l'origine
- Carcinome à cellules claires
 - Morphologie typique, 3 patrons architecturaux: Solide, papillaire, tubulokystique
 - Napsine A+, ER-, PR-
 - Aucun marqueur pour différencier l'origine



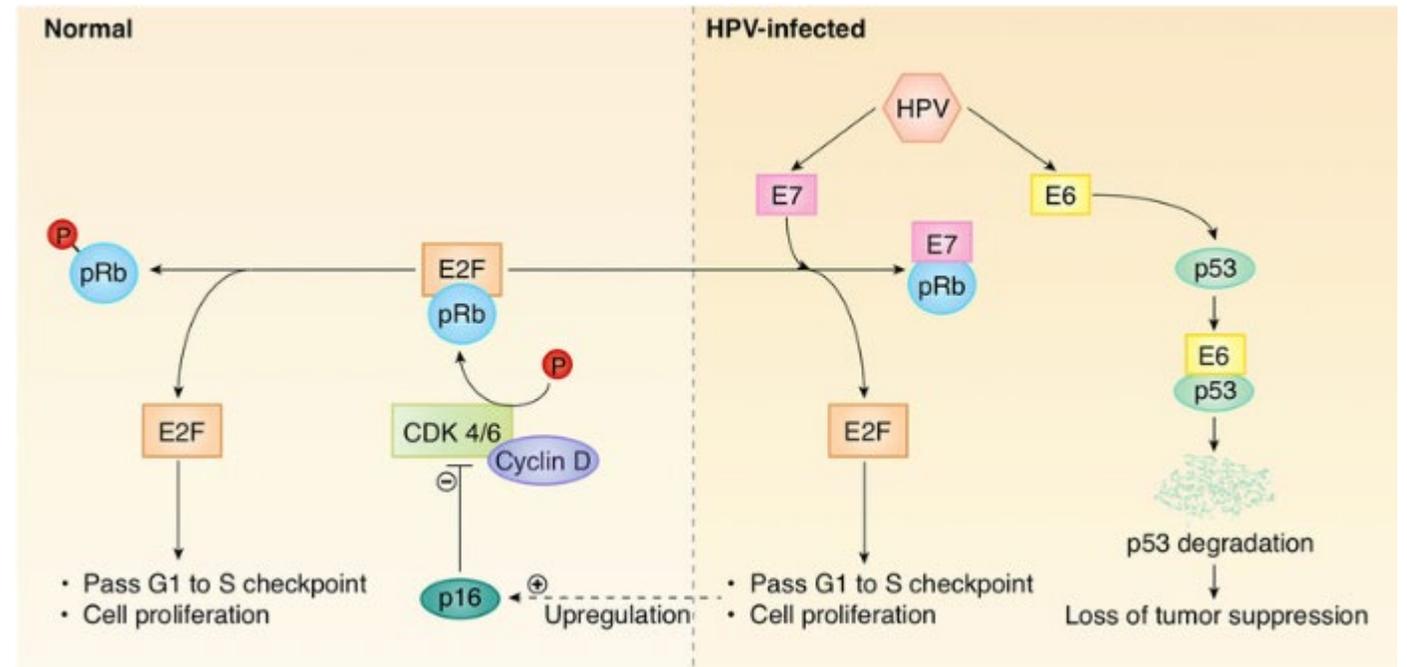
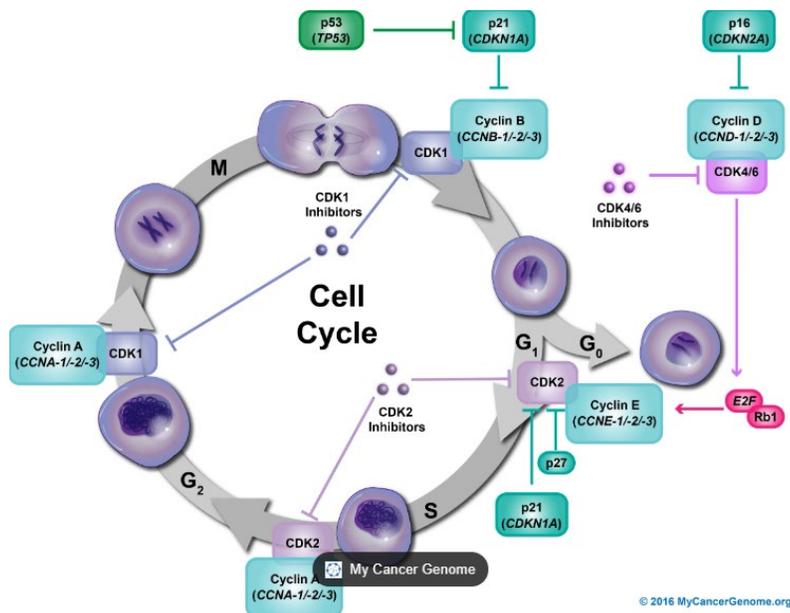
Carcinomes gynécologiques métastatiques

- Carcinome séreux endométrial: WT1-
 - WT1 peut être focal ds 30%
 - Certains peuvent être +
 - p53: anormal, type muté
- Carcinome séreux tubo-ovarien: WT1+
 - 80–90% sont WT1+, habituellement diffus
 - HG: p53 anormal, type muté
 - Immunoprofil typique: Pax8+, WT1+, P53 anormal, type muté
 - BG: p53 normal
 - Attention WT1 et PAX8 sont également + dans les mésothéliomes

Carcinomes gynécologiques métastatiques

Carcinome associé au VPH

- p16+
- Attention tout carcinome de HG peut être +
- Recherche de VPH



Approche diagnostique des autres métastases

Mélanome

- S-100, MelanA, HMB45, MITF, SOX10

Lymphome

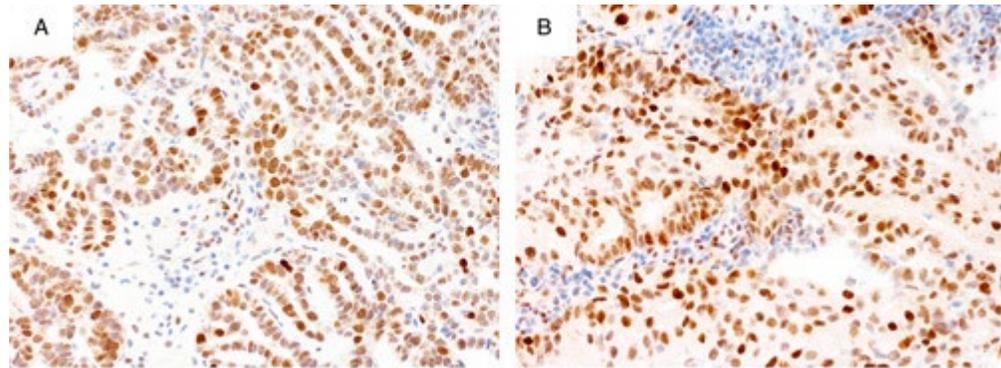
- CD45, C20, CD3

Tumeurs neuro-endocrines

- 3 marqueurs: CD56, Chromogranine, Synaptophysine
- Demande ≥ 2 marqueurs positifs
- Attention carcinome indifférencié/dédifférencié en gynéco peut avoir un marquage NE $< 10\%$ des cellules tumorales

p53

- Mutation de TP53 amène une accumulation de p53 qui peut être détectée en immunohistochimie
- Absence de mutation
 - Marge hétérogène d'intensité variable
 - Intensité variable selon l'activité proliférative
 - Tumeur avec index ↑: Marquage augmenté



p53

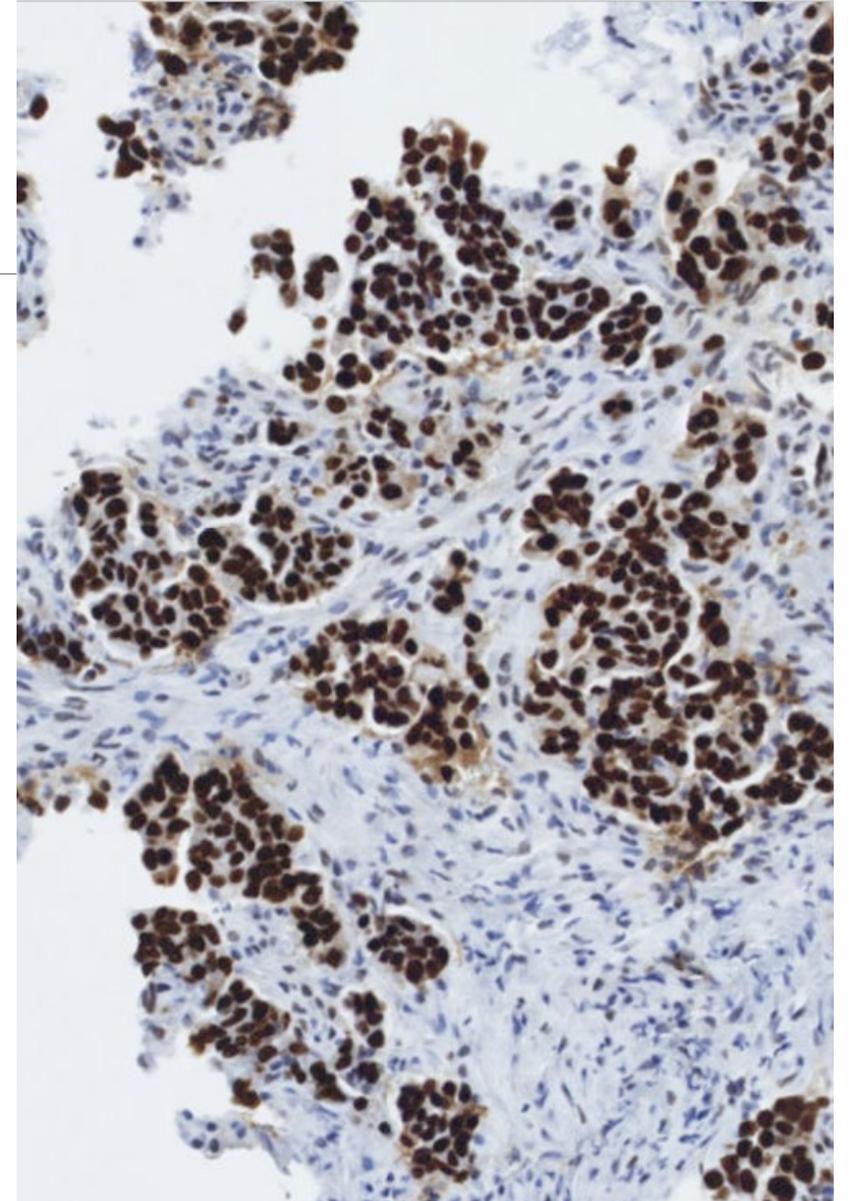
Staining pattern	<i>TP53</i> status	P53 IHC interpretation	% in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma
<i>TP53</i> mutation absent			
Wild-type	No mutation	Normal/wild-type	0
<i>TP53</i> mutation present			
Overexpression	Nonsynonymous missense mutation	Abnormal/aberrant/mutation-type	66
Complete absence	Loss of function mutation	Abnormal/aberrant/mutation-type	25
Cytoplasmic	Loss of function mutation disrupting nuclear localization domain	Abnormal/aberrant/mutation-type	4
Wild-type	Truncating mutation	Normal/wild-type	5

IHC indicates immunohistochemistry.

p53 anormal, type muté

Fort et diffus

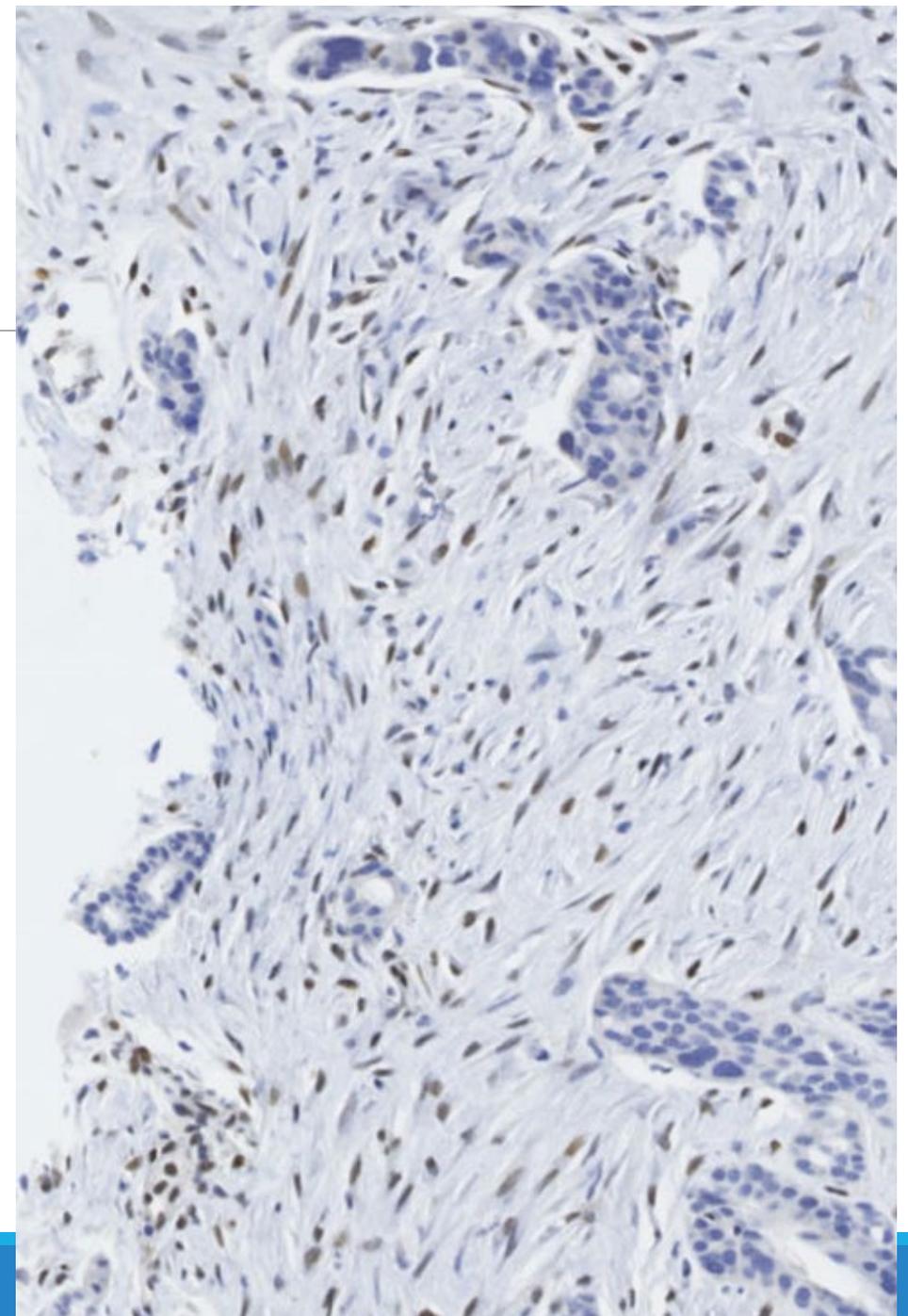
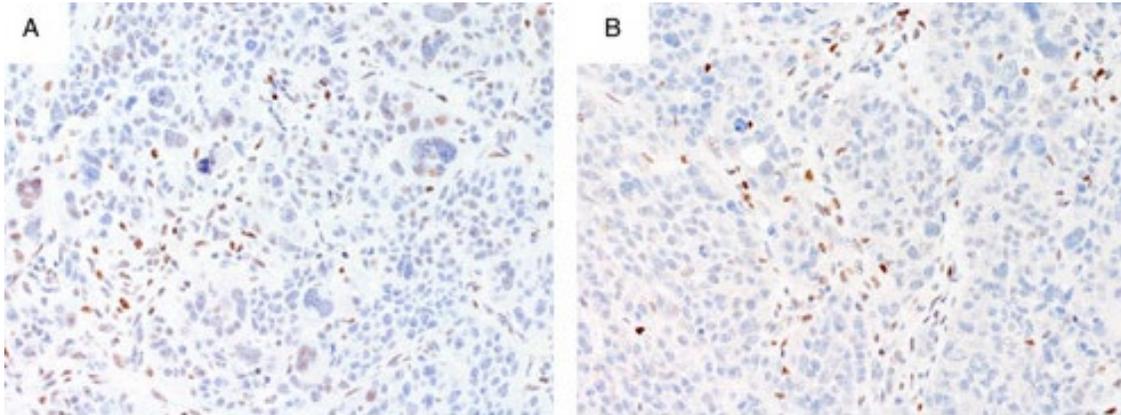
- > 80% des cellules présentent un marquage
- Mutation « missense » avec stabilisation de la protéine



p53 anormal, type muté

Absence de marquage

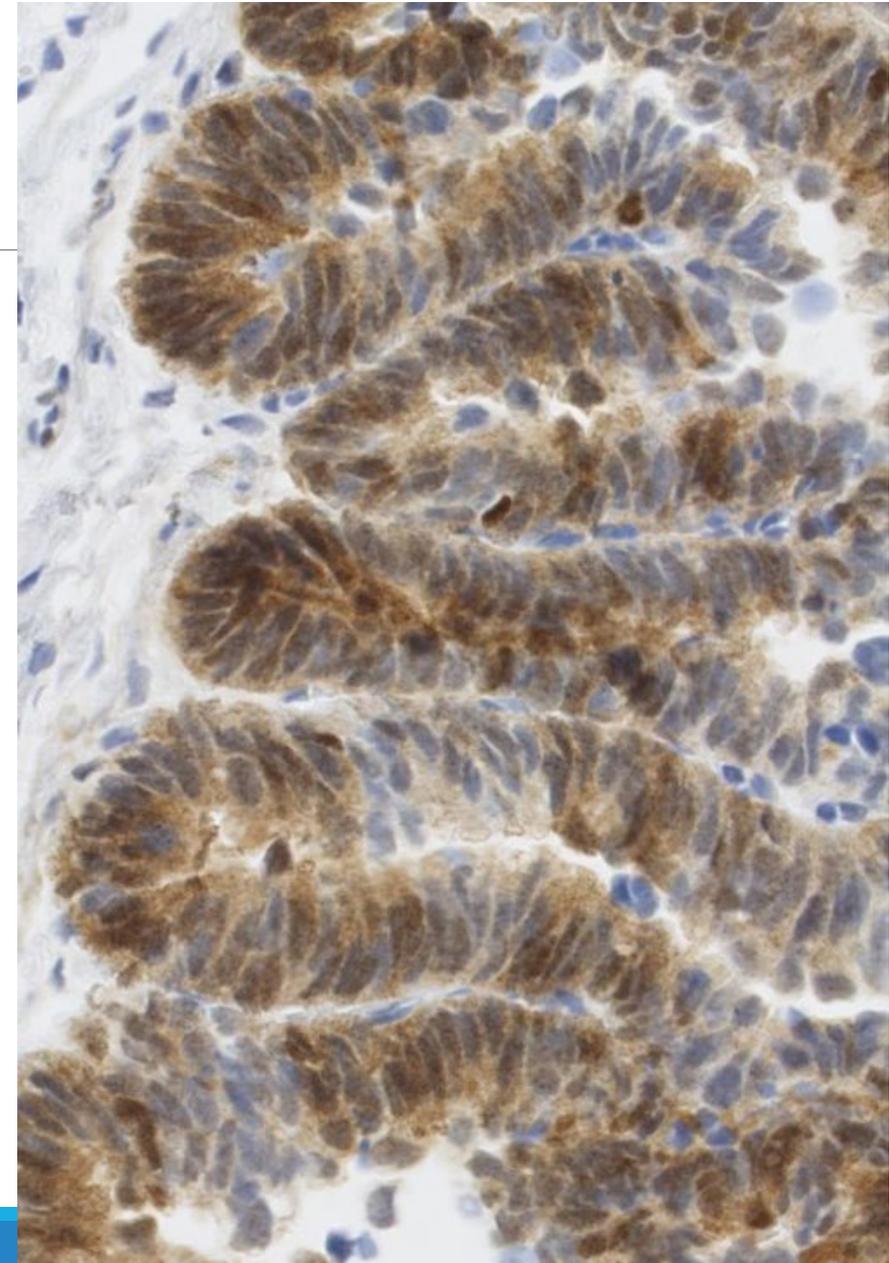
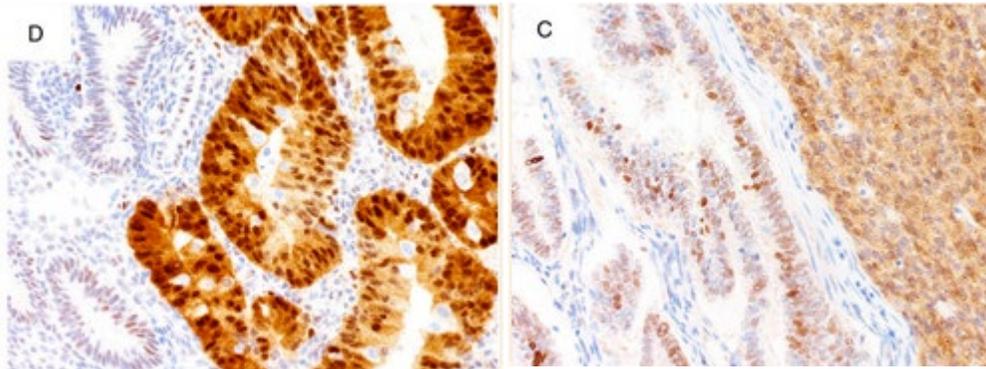
- < 5% des cellules présentent un marquage
- Contrôle interne +
- Mutation « nonsense » avec perte complète de la protéine



p53 anormal, type muté

Marquage cytoplasmique

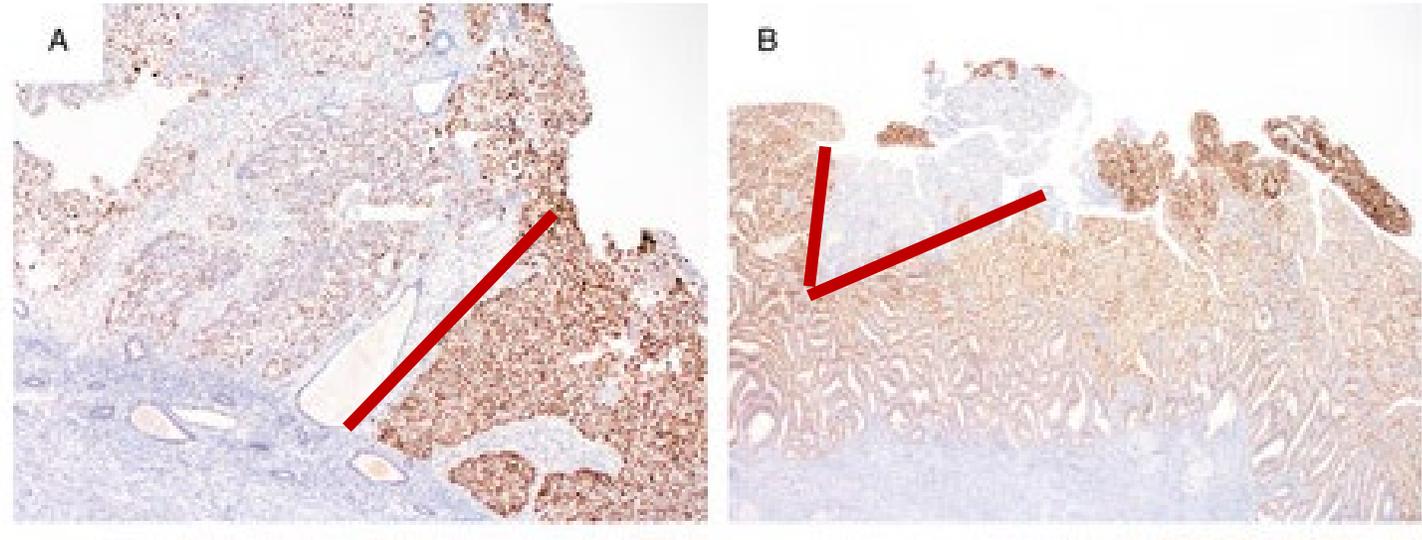
Mutation dans le domaine de signalisation nucléaire avec perte de translocation nucléaire



p53

Mutation clonale

- POLE
- dMMR

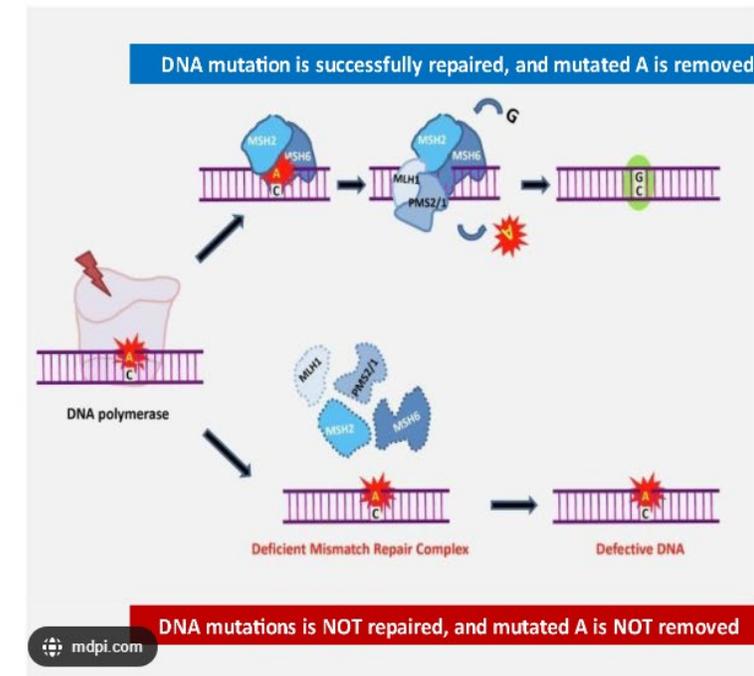
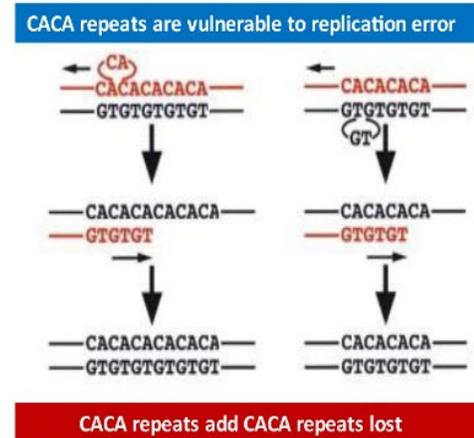


LYNCH

- Carcinome endométrial se développe avant le cancer du côlon > 50%
- 30% des carcinomes endométriaux sont dMMR mais 3% à 5% associés au Lynch
- 40 à 60% risque de dev un cancer du côlon ou endomètre.
- Absence de caractéristiques histologiques
 - Atteinte de l'isthme
 - Ly intratumoraux
 - HG
- La plupart ne remplissent pas les critères Bethesda

MMR

- Microsatellites: Courte séquence d'ADN (1–10 nucléotides) répétée séquentiellement
- Plus à risque de mutation
- Correction par le système de correction MMR
- Mutation dans ces regions:
 - délétion ou expansion des microsatellites = MSI



MMR

Recommandations du CAP

- Immunohistochimie > Instabilité des microsatellites ou NGS
- Perte de MSH6 peut donner un profil stable

Quelles tumeurs tester:

- Tous les cancers de l'endomètre
- Carcinomes ovariens
 - Endométrioides
 - CCC

Quel spécimen

- Bx
- Chirurgie

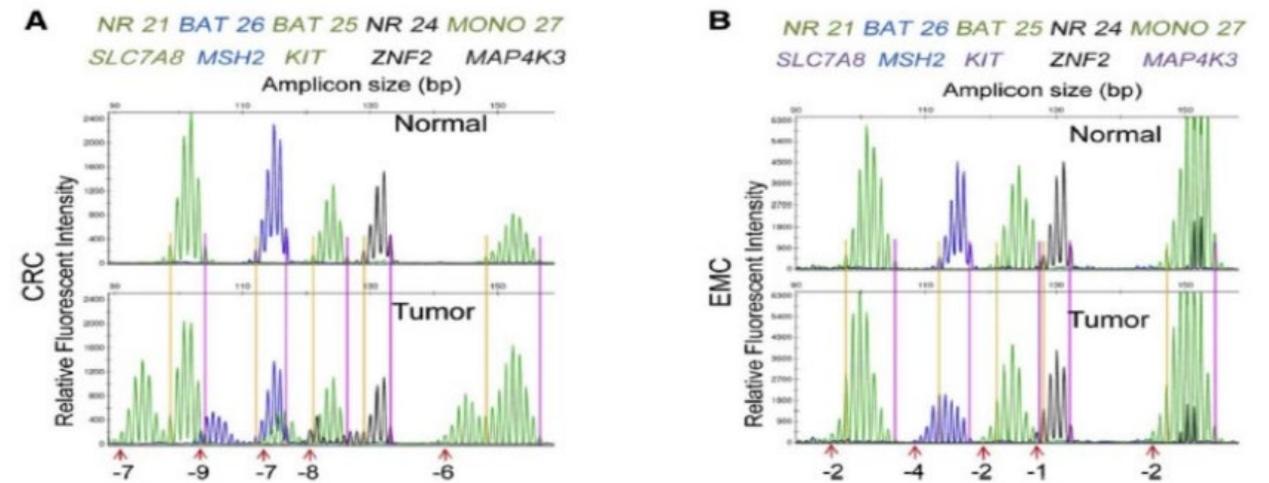


Fig 2. Reprinted from *J Mol Diagn*, Vol.19(1), Wang Y, Shi C, Eisenberg R, Vnencak-Jones CL, Differences in microsatellite instability profiles between endometrioid and colorectal cancers: A potential cause for false-negative results? p. 58. Copyright 2017, with permission from Elsevier.

MMR Immunohistochimie

- Fixation adéquate
 - Biopsie: fixation immédiate dans du formol 10% avec 10x le volume
 - Chirurgie: Ouverture du spécimen et fixation
- Quantité de matériel tumoral suffisant
- Contrôle de qualité interne:
 - Cellules non néoplasiques, cellules stromales, inflammatoires

MMR immunohistochimie

- Marquage nucléaire des 4 protéines
 - MLH1
 - MSH2
 - MSH6
 - PMS2
- Souvent marquage non uniforme
- Perte d'expression peut être due à une mutation germinale ou somatique.

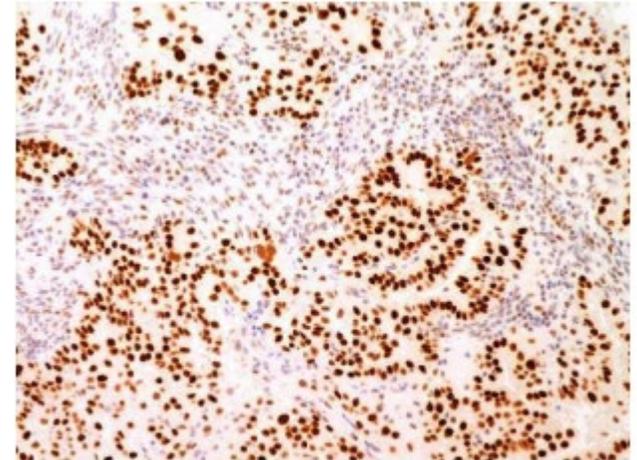
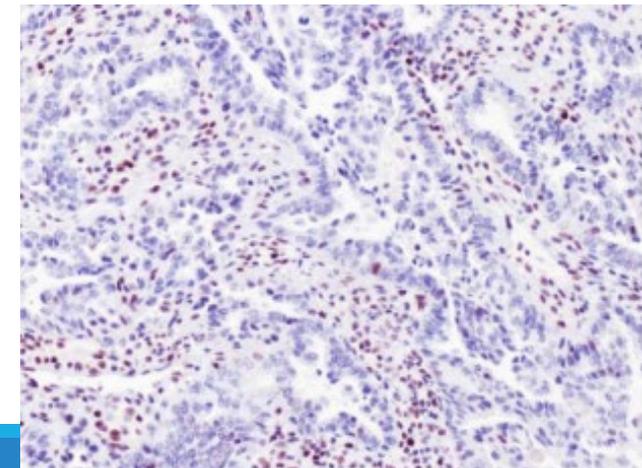
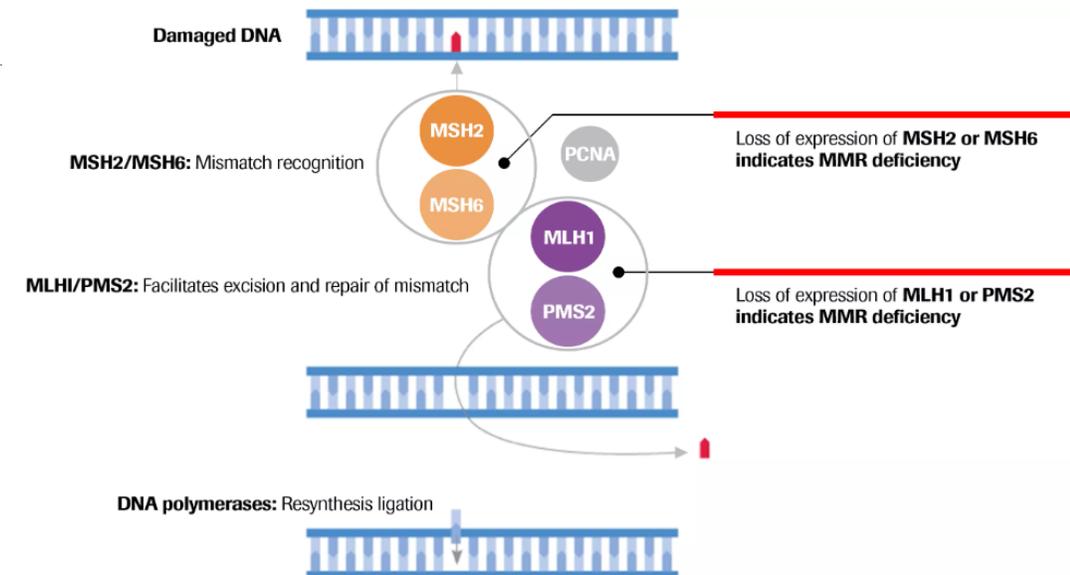


Figure 2a. MMR protein expression in endometrial carcinoma (PMS2).

MMR immunohistochimie

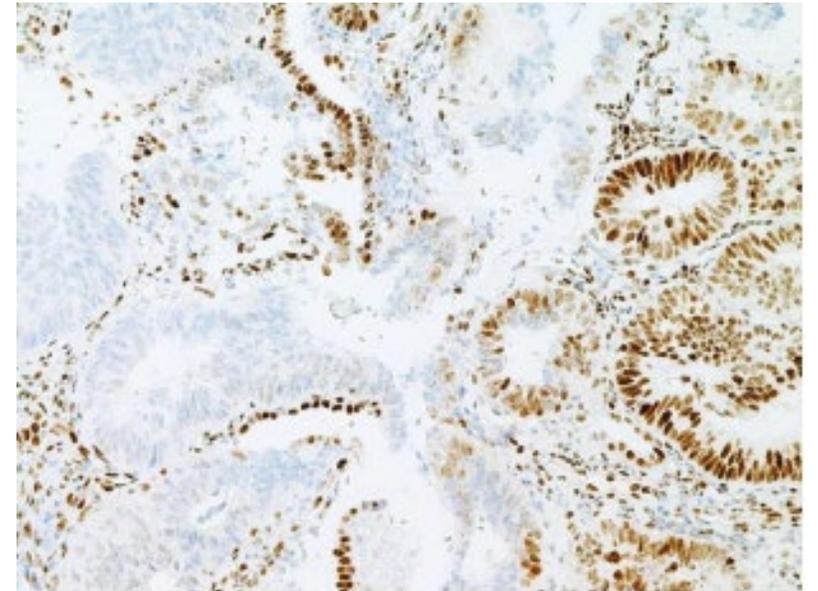
- Perte de MLH1-PMS2
 - Analyse de méthylation
 - Méthylation +: Sporadique
 - Méthylation -:
 - Mutation somatique biallélique
 - Lynch
- Perte de MSH2-MSH6: Forte probabilité de Lynch
- Perte de MSH6: Forte probabilité de Lynch
- Perte de PMS2: Forte probabilité de Lynch



Perte MSH6

MMR Immunohistochimie

- Marquage cytoplasmique: Anormal
- Perte isolée MLH1: Méthylation
- Perte de MSH6 et PMS2: Mutation germinale PMS2
- Perte clonale
 - Perte clonale de MLH1-PMS2= Méthylation hétérogène
 - Perte de MLH1-PMS2 et perte clonale de MSH6: Méthylation MLH1
 - Perte clonale isolée de MSH6: Lynch
 - Pronostic et réponse au traitement des pertes clonales sont indéterminés
 - Rapporter comme anormal
- Résultat indéterminé
 - Répéter sur un autre bloc
 - Demander une étude alternative
 - Révision par les pairs



PDL1

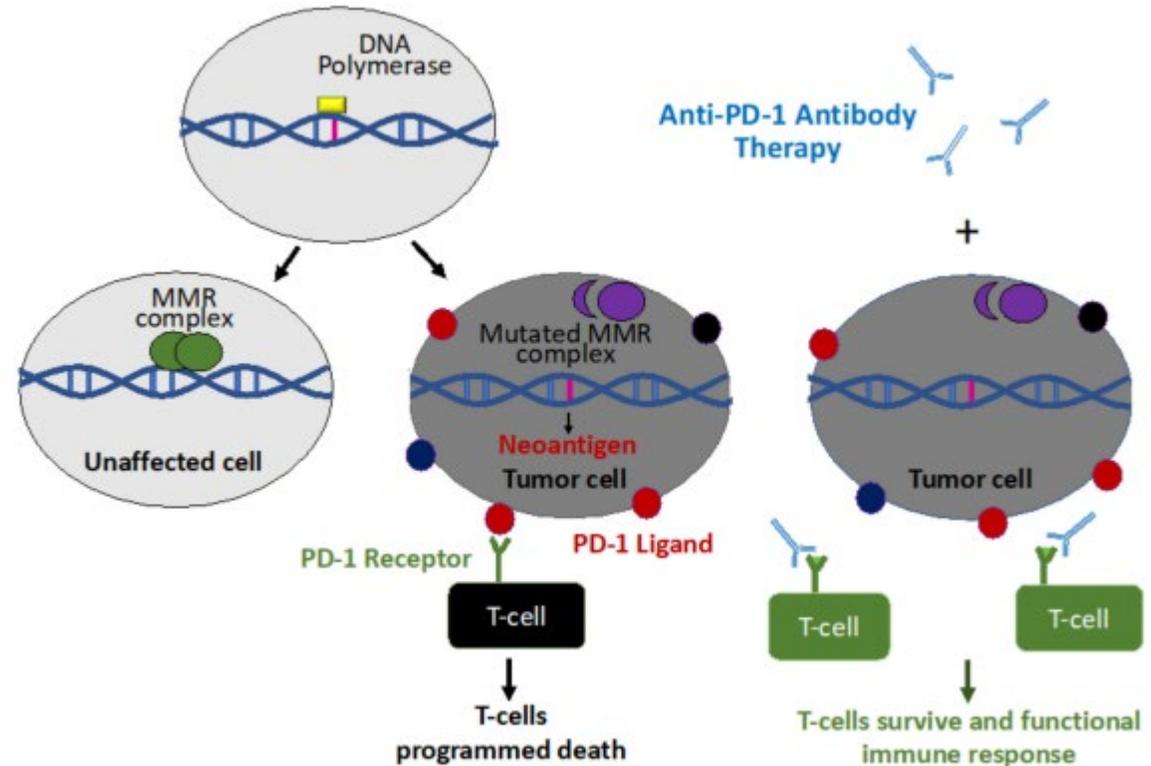
PD-1: Récepteur de surface sur les ly

PDL-1 peut être exprimé par les cellules tumorales

- Inactivation

2 inhibiteurs PD1 (nivolumab, pembrolizumab) pour les mélanomes non résectuables ou métastatiques, NSCLC, carcinome rénal en 2014

Inhibiteurs de PD-1 ont démontré leur efficacité et dans le traitement des cancers du col utérin avancé ou métastatique



Status PDL1

Évaluation par immunohistochimie

Requiert 100 cellules tumorales viables

Non évalué dans les composantes in situ/dysplasie

Non évalué sur les spécimens de cytologie

Ne pas évaluer les métastases hépatiques

Différents clones

- **22C3 (Pembrolizumab)**: Col utérin, ORL, Carcinome du sein triple (-), Carcinome malpighien oesophage
- 18-8 (Nivolumab): Carcinome digestif, carcinome urothélial

Différentes méthodes de score

- TPS: NSCLC, Carcinome urothélial
- **CPS**: Col utérin, ORL, Digestif, cancer du sein triple (-)
 - Cellules positives: Cellules tumorales + Ly + macrophages
 - Score maximal 100

$$\text{TPS (\%)} = \frac{\text{\# of PD-L1-positive tumor cells}}{\text{Total \# of PD-L1-positive + PD-L1-negative tumor cells}} \times 100$$

$$\text{CPS} = \frac{\text{\# of PD-L1-positive cells}}{\text{Total \# of PD-L1-positive + PD-L1-negative tumor cells}} \times 100$$

Status PDL1

CPS

Marquage positif

- Cellules tumorales: marquage membranaire linéaire complet ou partiel
 - Évaluation du marquage à 20x
- Ly et macrophages:
 - A l'intérieur de la tumeur et/ou adjacent: Même champs à 20x, marquage membranaire et/ou cytoplasmique

Ne pas compter:

- Plasmocytes
- Neutrophiles
- Cellules nécrotiques

Status PDL1

Résultat positif variable selon les organes

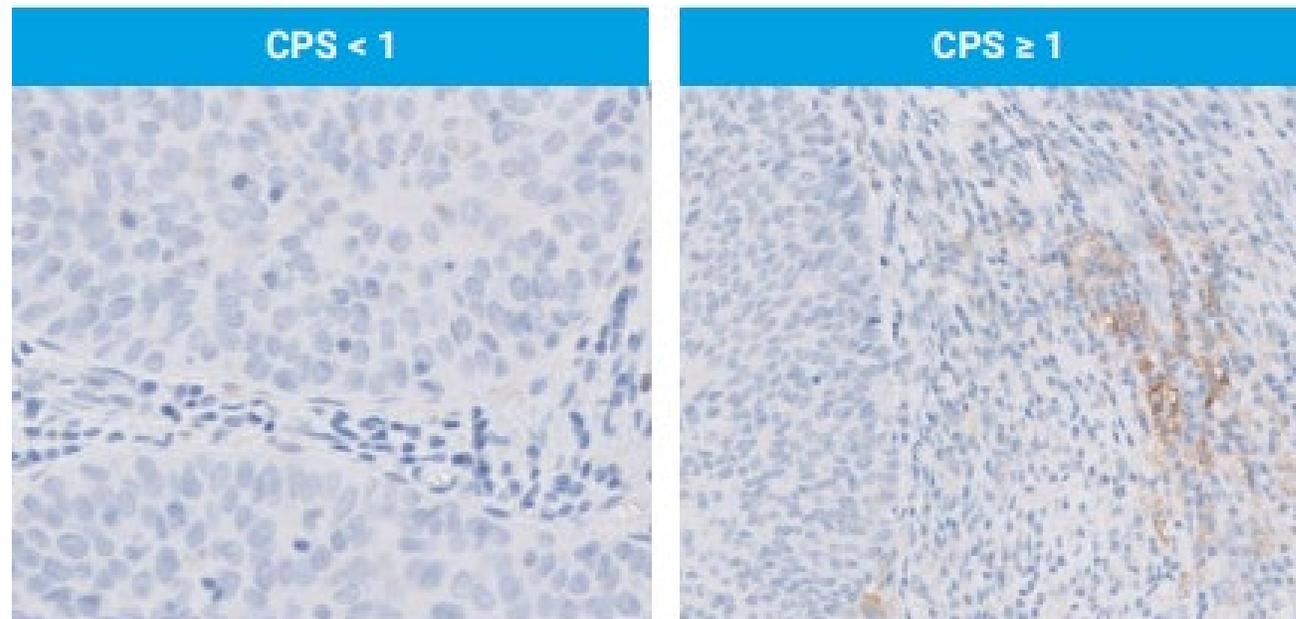
- Col utérin, ORL **CPS ≥ 1**
 - ORL: carcinome malpighien
 - CPS ≥ 1 et < 20 : Ajout de Chimio
 - CPS ≥ 20 : Immunothérapie seul
- Sein: CPS ≥ 10
- Digestif: CPS ≥ 5
- Poumon et Urothélial: TPS ≥ 1

PDL1

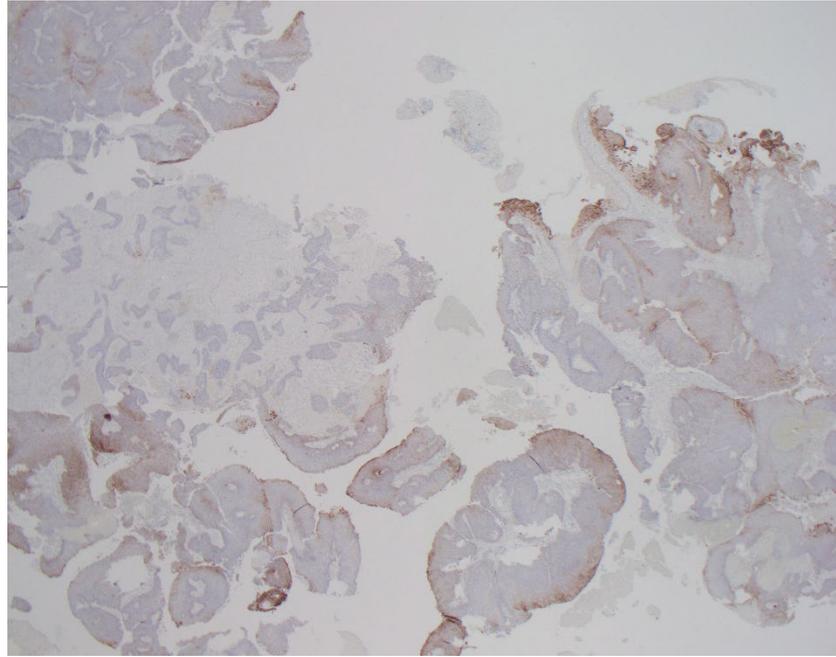
Différentes formations avec différentes approches

- Estimation
- Calcul de 10 champs
 - Estimation qu'un champ à 20x rempli de cellules = 2500 cellules
- Calcul de toute la lame
 - Porportion selon du marquage selon l'intensité

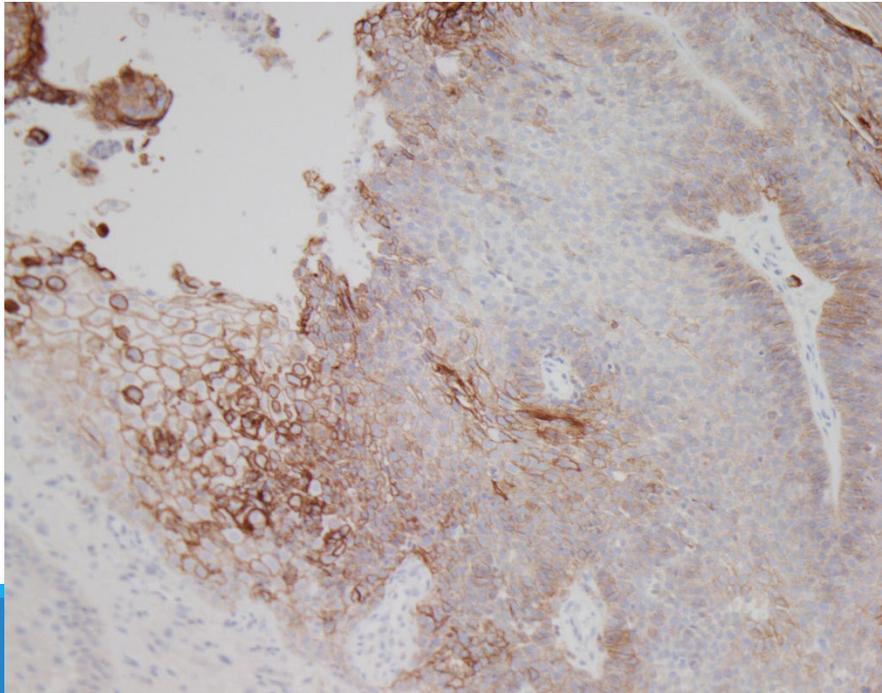
PDL1



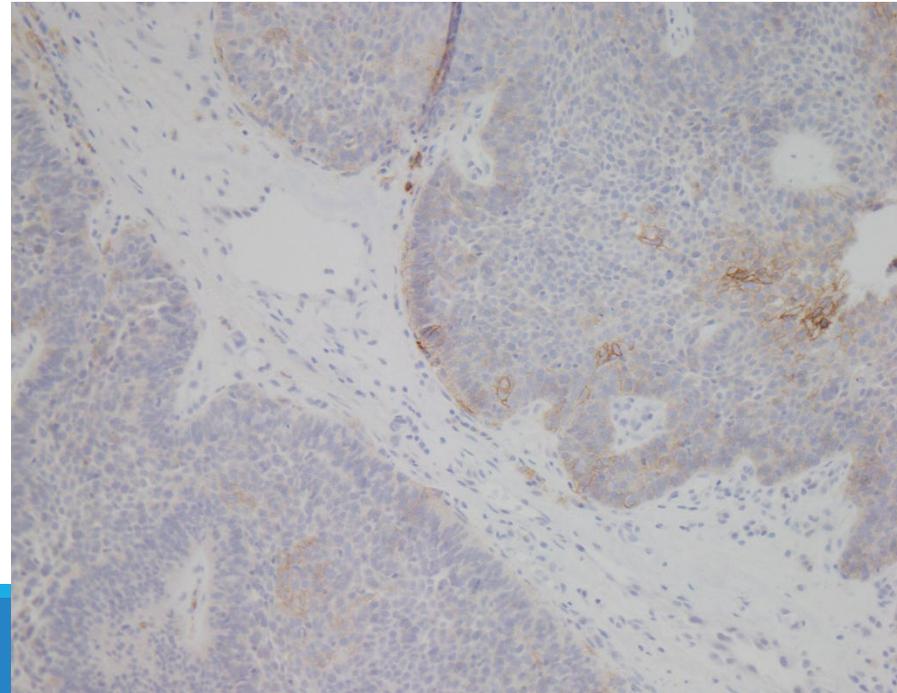
Objectif 2x



Objectif 20x



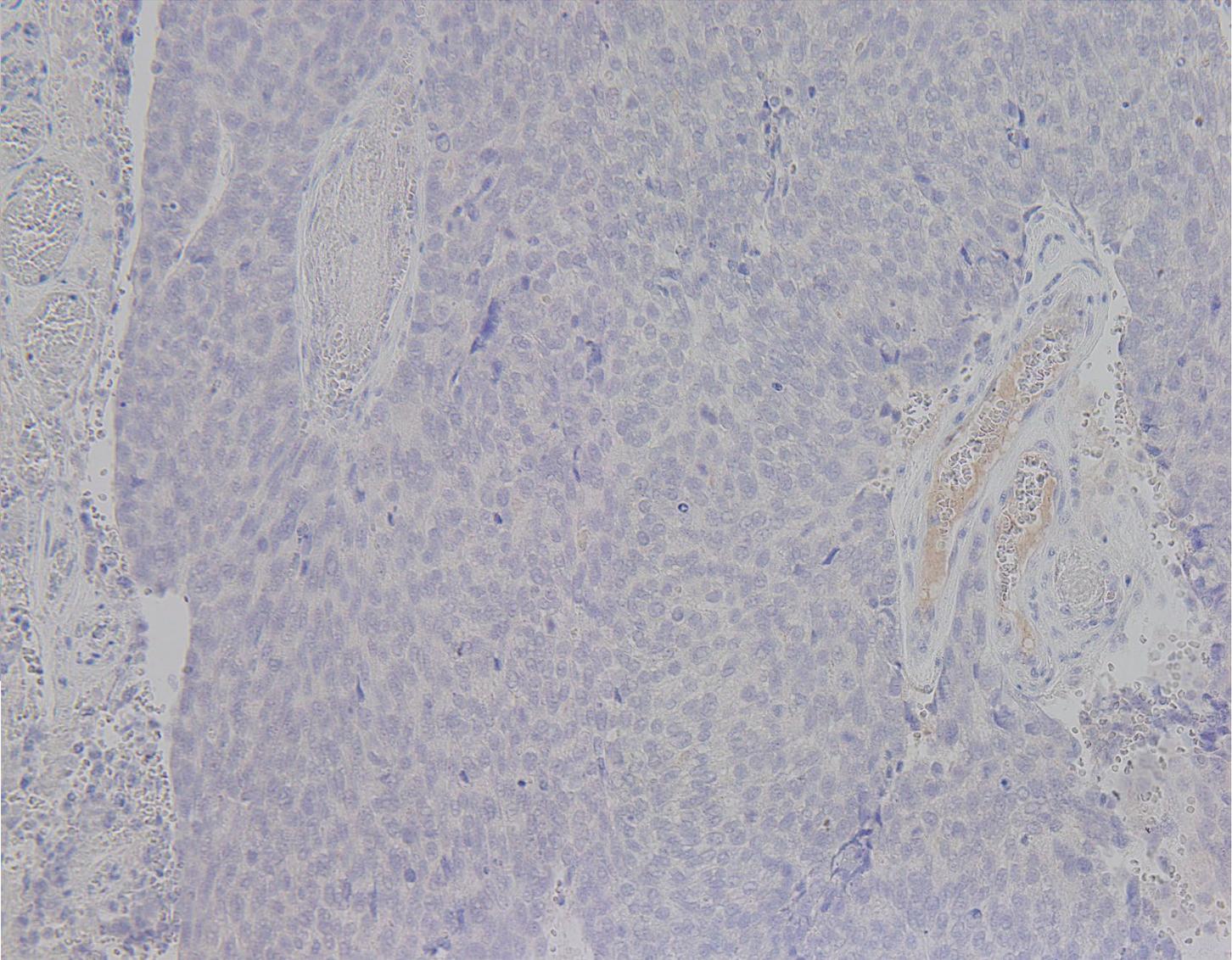
Objectif 20x



Objectif 2x



Objectif 20x



Research Article

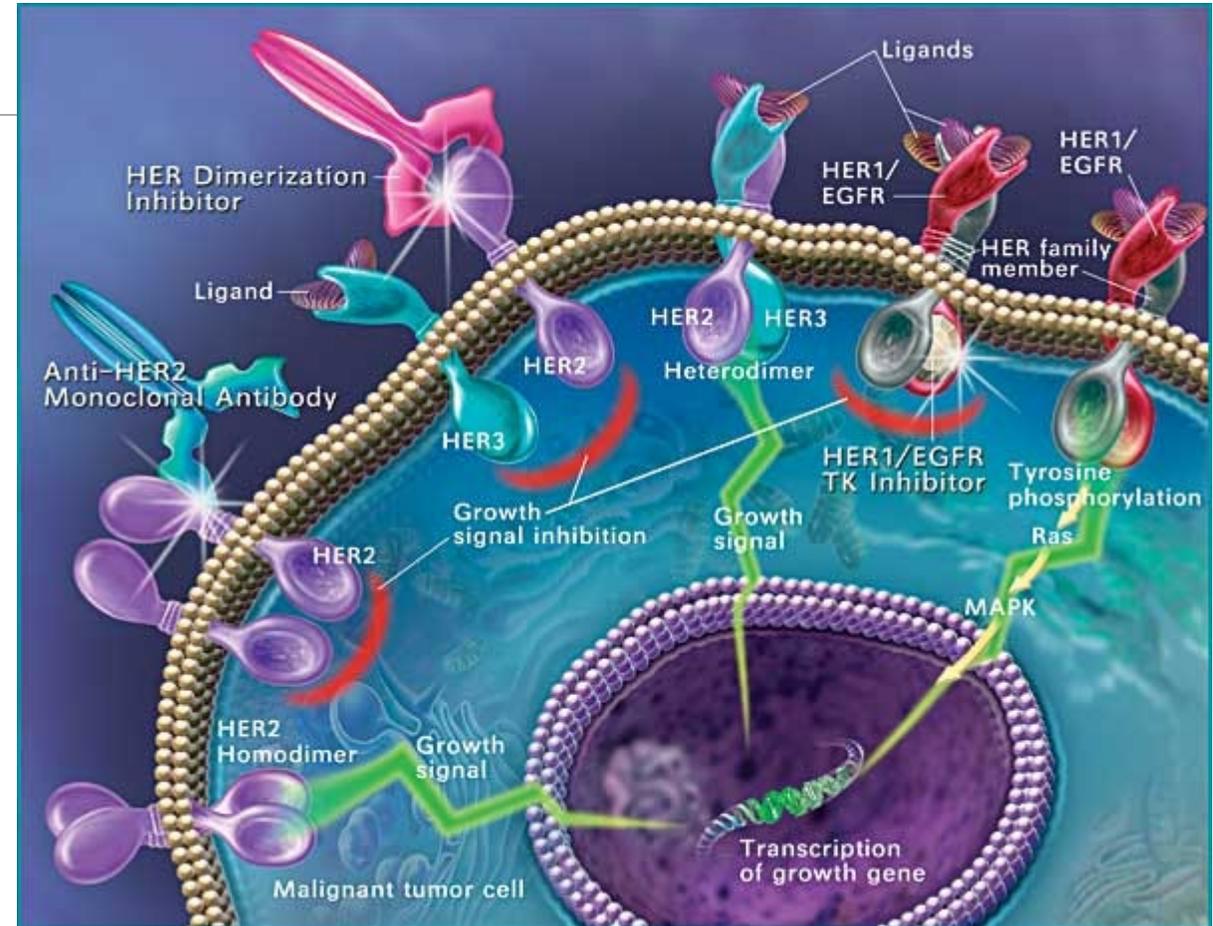
High Interobserver Variability Among Pathologists Using Combined Positive Score to Evaluate PD-L1 Expression in Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma

Marie E. Robert^{a,*}, Josef Rüschoff^b, Bharat Jasani^b, Rondell P. Graham^c, Sunil S. Badve^d, Manuel Rodriguez-Justo^e, Liudmila L. Kodach^f, Amitabh Srivastava^g, Hanlin L. Wang^h, Laura H. Tangⁱ, Giancarlo Troncone^j, Federico Rojo^k, Benjamin J. Van Treeck^c, James Pratt^l, Iryna Shnitsa^l, George Kumar^l, Maria Karasarides^{l,*}, Robert A. Anders^{m,n,*}

- Pas d'amélioration de la concordance post formation de 2hre
- Grande variabilité intraobservateur
- Causes:
 - Difficulté à identifier les cellules inflammatoires positives
 - Intensité du marquage faible ou variable
 - Difficulté à distinguer le marquage membranaire de cytoplasmique
 - Artéfacts

HER2

- Récepteur de surface membranaire
- Codé par le gène ERBB2 sur le chromosome 17
- Famille des EGFRs
- Lorsque surexprimé forme des dimères qui induisent la voie MAPK et PI3K



HER2

N. BUZA

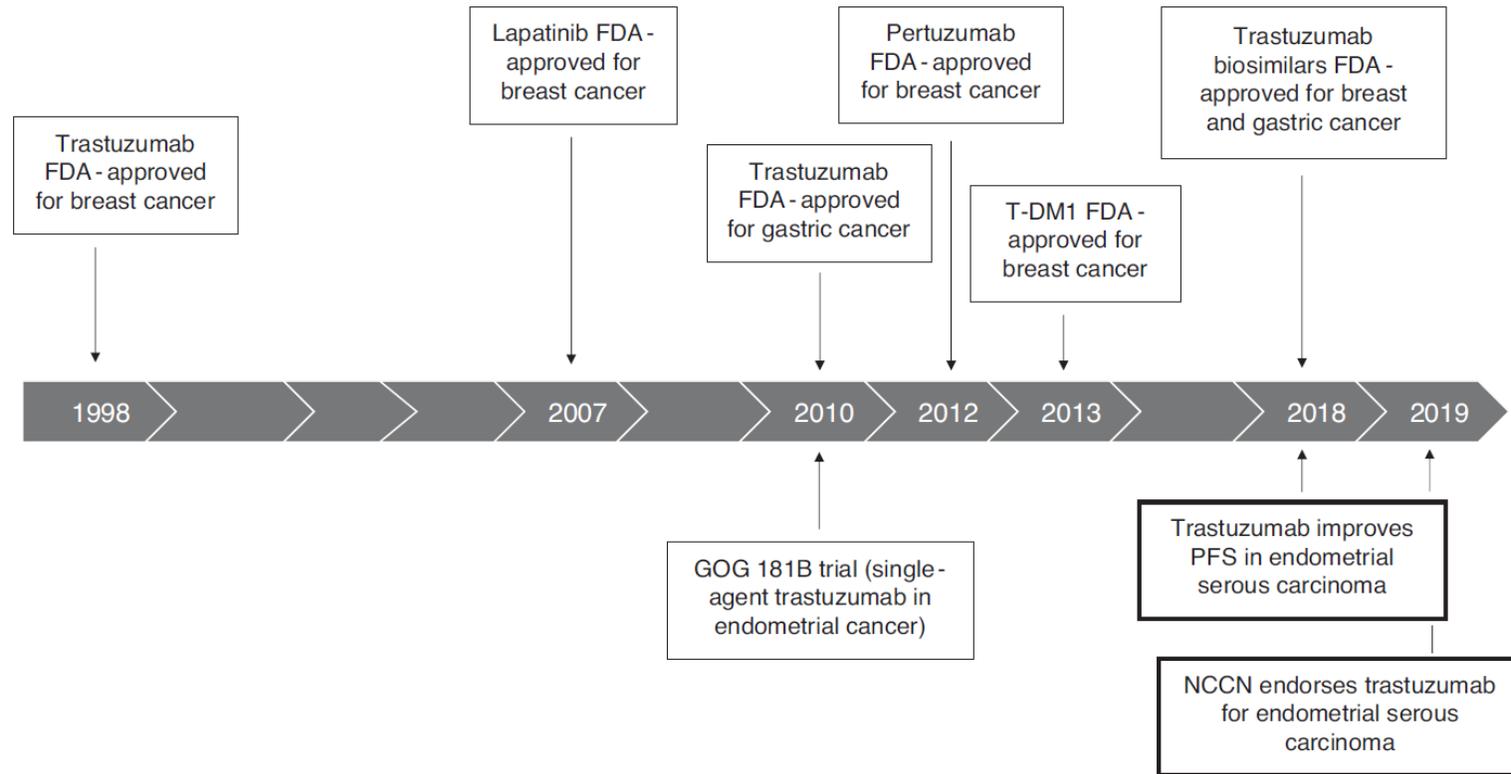


Table 1 Current criteria (approved or proposed) for HER2 positivity by IHC and FISH in different tumour types

	HER2 IHC 3+	HER2 FISH amplification
Breast (ASCO/CAP 2018)	>10% circumferential, strong, complete	HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 and HER2 signal ≥ 4.0 /nucleus OR ratio < 2.0 and HER2 signal ≥ 6.0 /nucleus (if IHC score 2+ or 3+)
Gastric/gastro-oesophageal junction (ASCO/CAP 2016)	$\geq 10\%$, strong complete, or basolateral/lateral	HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 OR ratio < 2.0 and HER2 signal > 6.0 /nucleus
Colorectal (HERACLES trial)	$\geq 50\%$ strong complete, or basolateral/lateral	HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 in $\geq 50\%$ of cells

ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologists; FISH, fluorescent *in situ* hybridisation; IHC, immunohistochemistry.

HER2 en gynéco

- Amplification/surexpression dans 8% de tous les cancers mullériens
 - 80% dans les cancers de l'endomètre
 - 20% dans les cancers ovariens
- Absence de critères validés et standardisés pour l'analyse des cancers gynécologiques
 - Basé sur les algorithmes ASCO/CAP American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists breast cancer
 - Immuno: Évalué à faible grossissement dans une population homogène et contiguë
 - 3+, 2+, 1+, 0
 - FISH
- Les données sont limitées et controversées sur l'analyse NGS.
 - Bonne concordance pour sein et oesophago-gastrique
 - Taux de concordance de 43% rapporté par une étude de 60 tumeurs utérines
 - Hétérogénéité intratumorale

HER2 en gynéco

- Absence de lignes directrices pour tester les carcinomes endométrioides
- NCCN recommande l'évaluation des carcinomes séreux endométriaux de stade avancé ou récidivant
 - 25-30% ont une surexpression ou une amplification
- Peu de données sur le CCC
 - Amplification varie de 16 a 24%
- Carcinosarcome
 - 16% HER2+: tous les cas avaient une composante de carcinome séreux
- Données émergentes:
 - Utilisation de la classification moléculaire: p53 muté

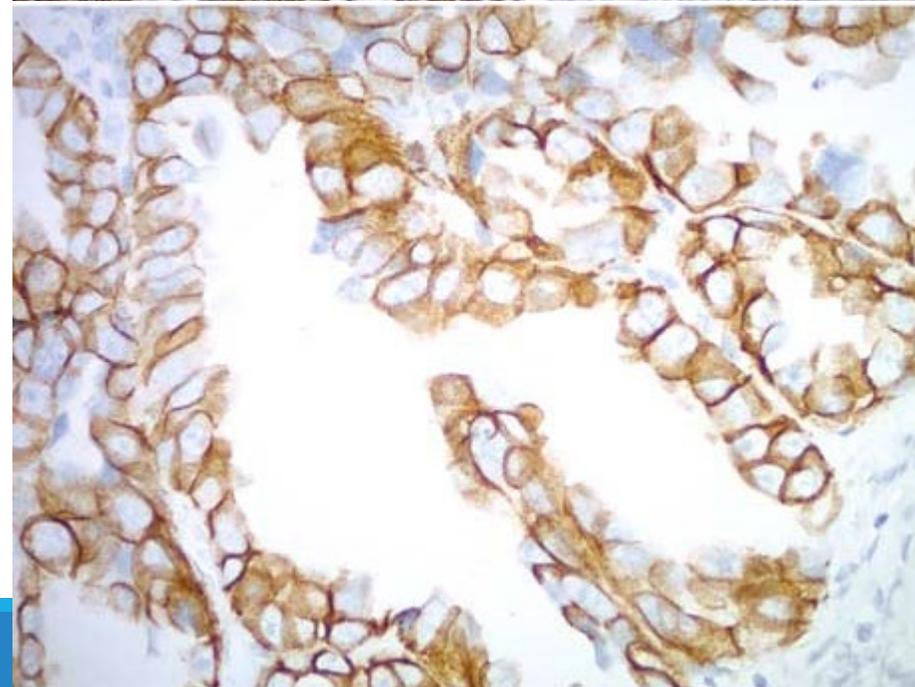
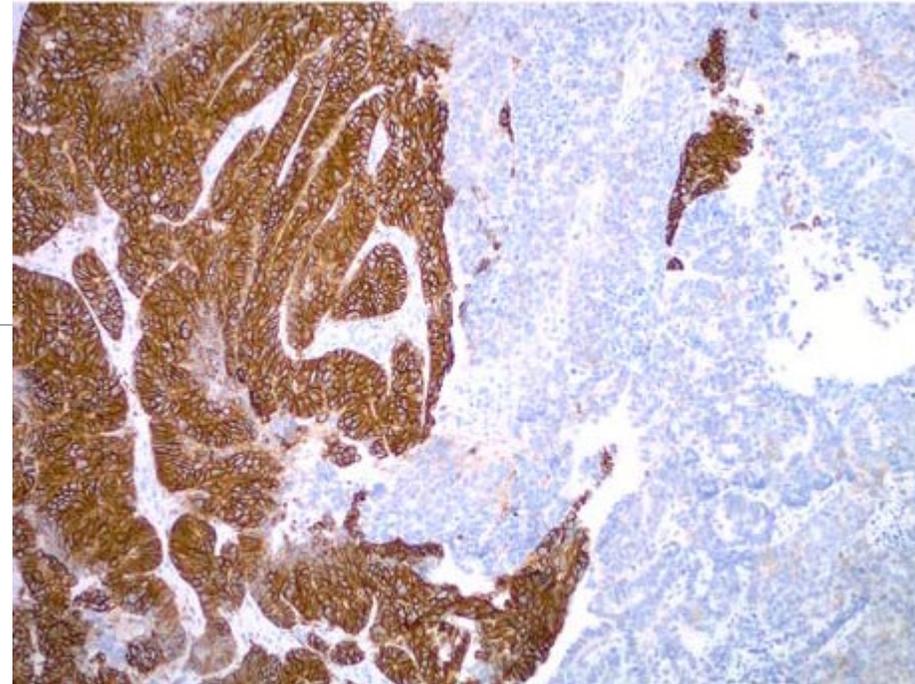
HER2 en gynéco

50% des tumeurs montrent une hétérogénéité

- Amplification hétérogène par FISH
- Présence ≥ 2 degré d'intensité de marquage (faible à fort ou absence à fort) dans $\geq 5\%$ des cellules tumorales.

Absence de marquage apical membranaire pour les tumeurs glandulaires et papillaires

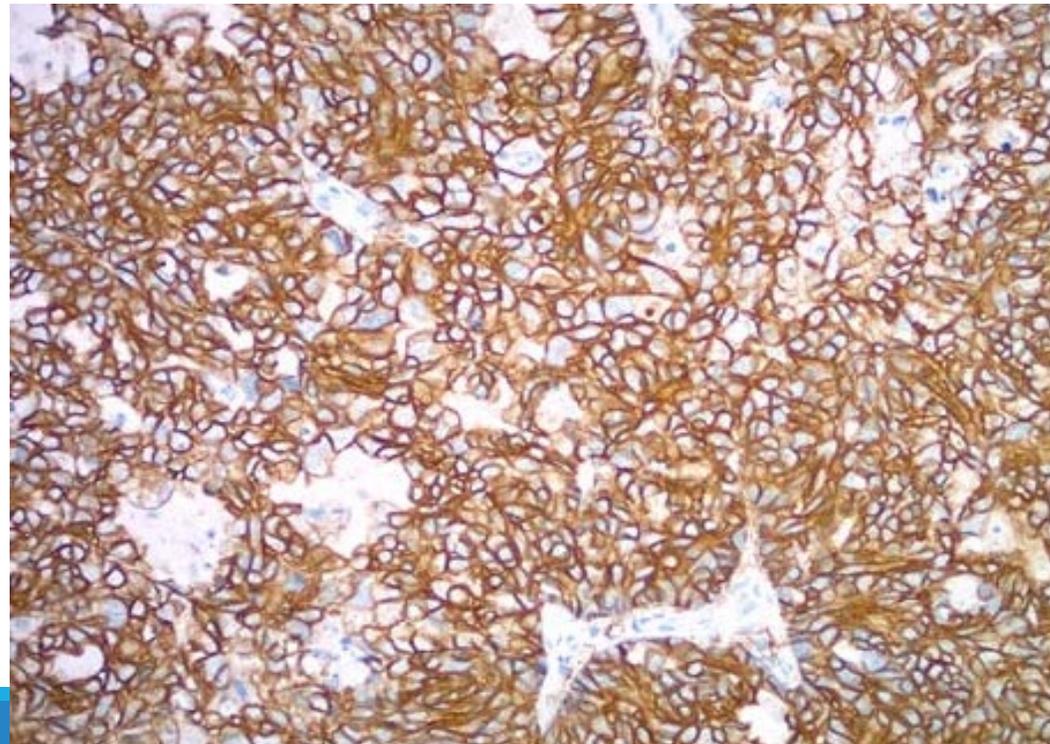
- Patron de marquage en U
- 75% des carcinomes séreux endométriaux



Immunohistochimie HER2

Positif: HER2 3+

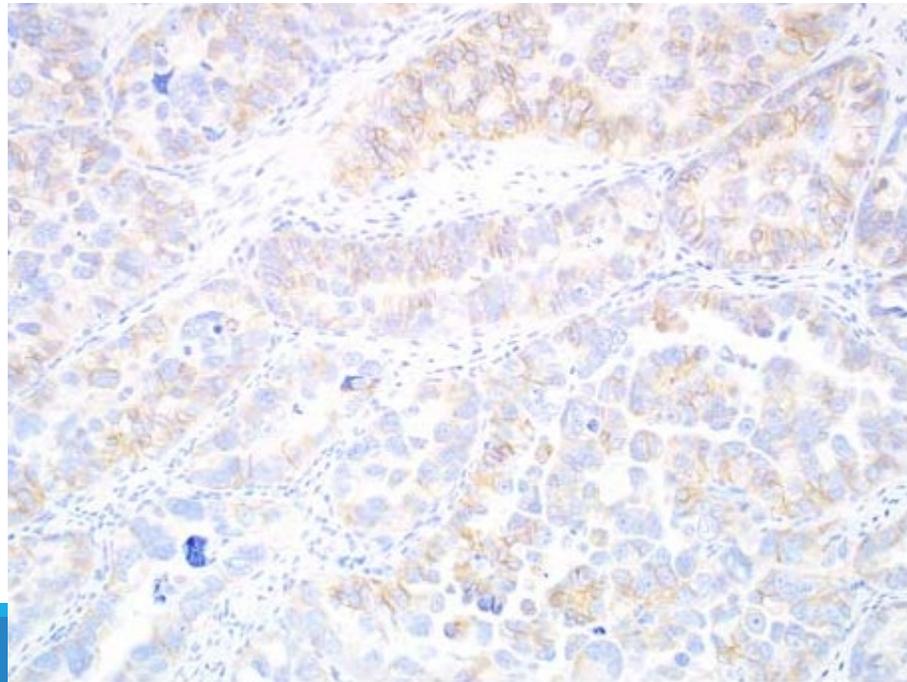
- > 30% des cellules tumorales avec marquage fort, complet ou latéral/basolatéral



Immunohistochimie HER2

Équivoque: HER2+

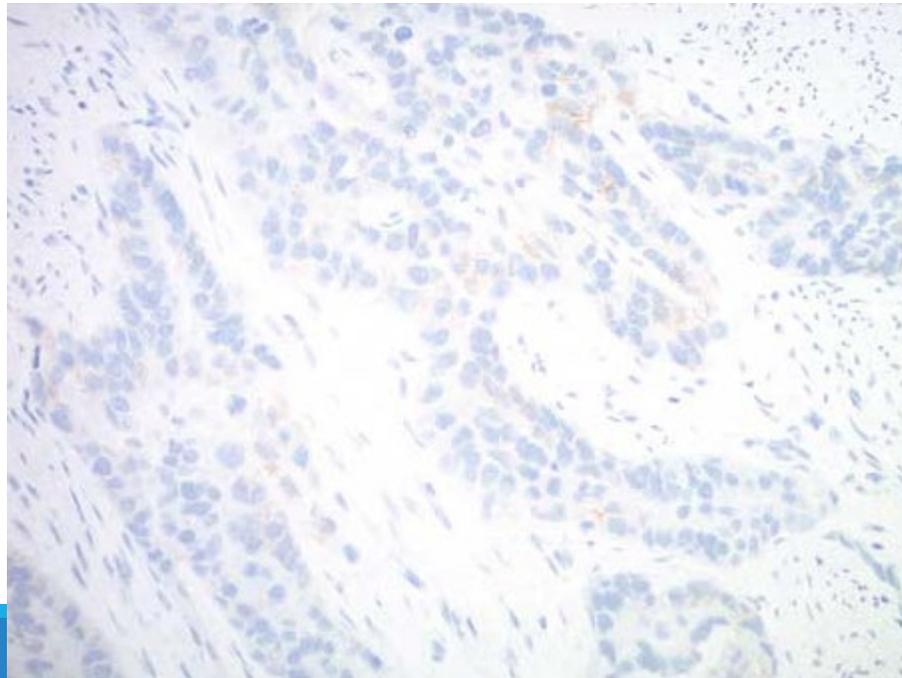
- $\leq 30\%$ des cellules tumorales avec marquage fort complet ou latéral/basolatéral
- $\geq 10\%$ des cellules tumorales avec marquage faible ou modéré



Immunohistochimie HER2

Négatif: HER2 1+

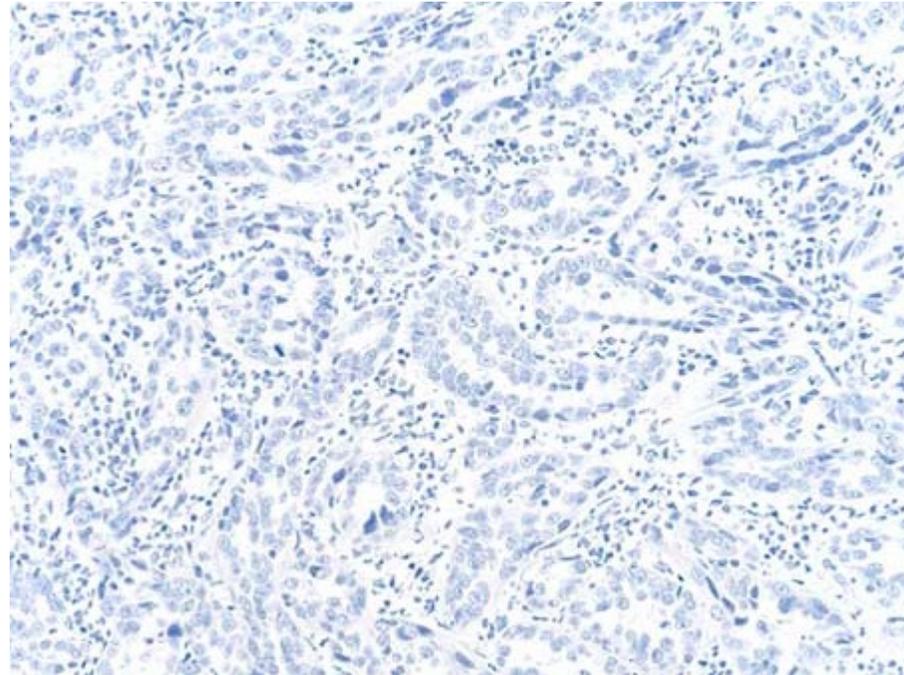
- < 10% des cellules tumorales avec marquage faible, incomplet membranaire peu importe la proportion
- <10% des cellules avec marquage faible à modéré, complet ou basolatéral/latéral



Immunohistochimie HER2

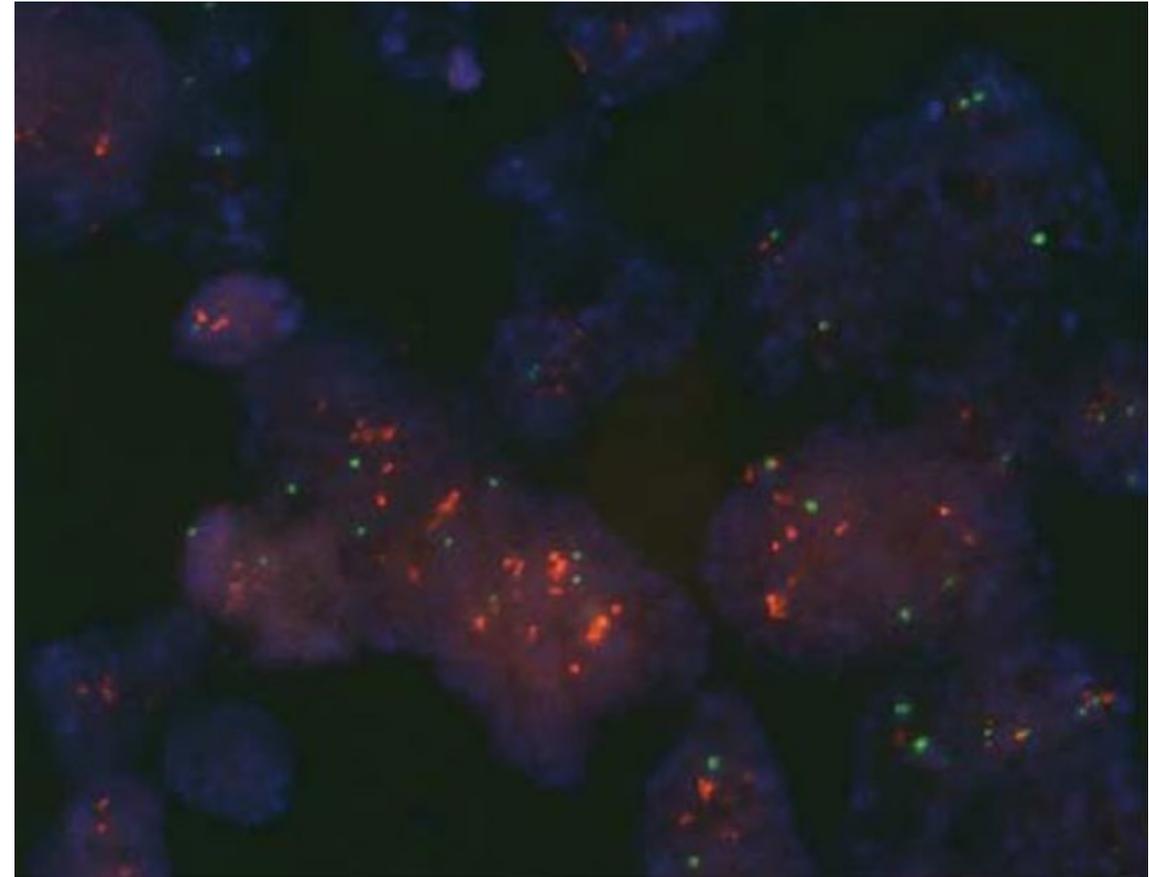
Négatif: HER2 0

- Absence de marquage dans les cellules tumorales



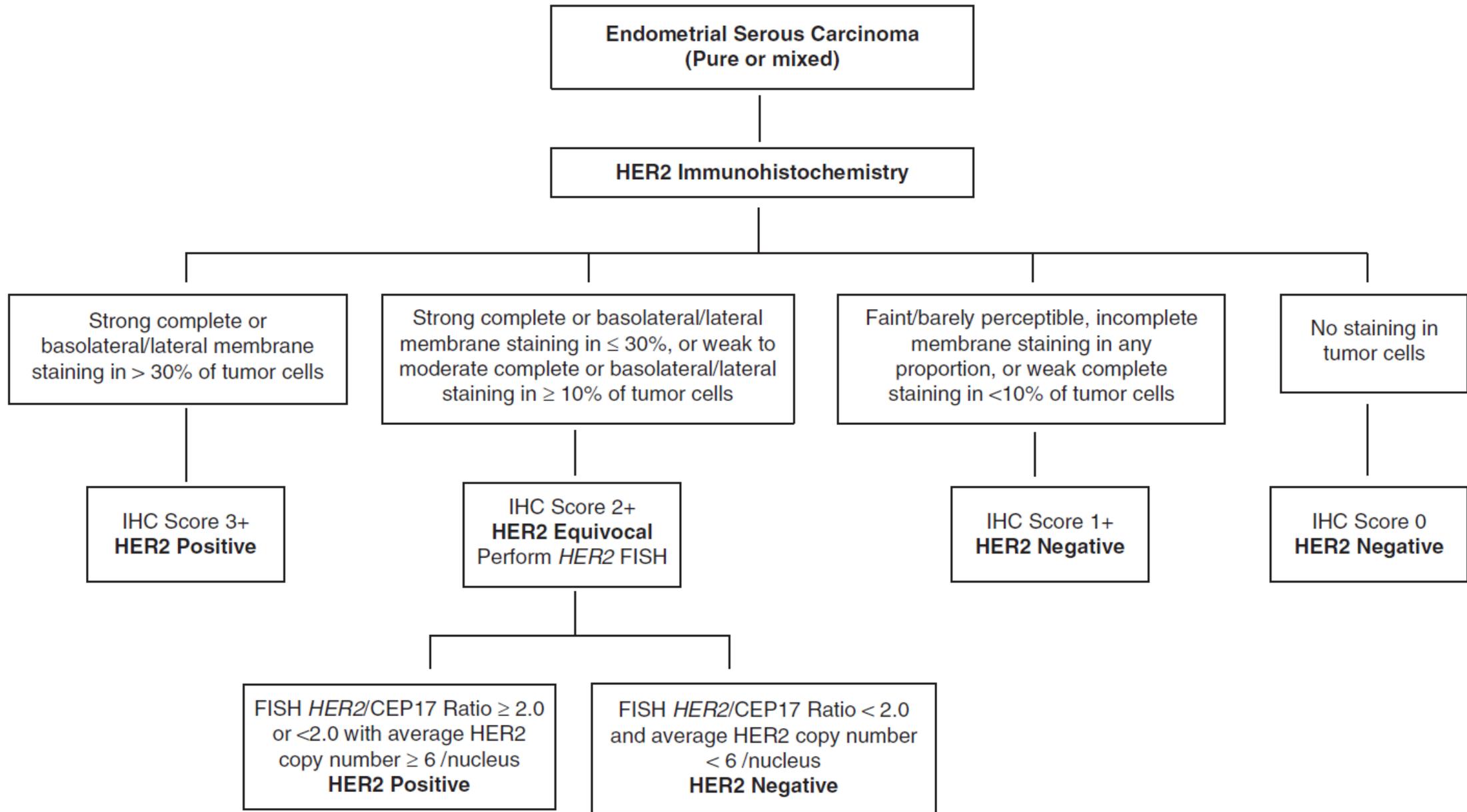
FISH HER2

- Effectué sur les cas 2+ en immuno en utilisant la plus grande surface tumorale
 - Sonde HER2/CEP17
 - Positif:
 - Ratio ≥ 2.0 ou
 - Ratio < 2.0 avec une moyenne de copie de HER2 ≥ 6 par noyau



FISH HER2

- Négatif:
 - Ratio < 2 et
 - Moyenne de copie de HER2 < 6 par noyau
- Aucune recommandation d'effectuer le FISH en premier



Particularités

- Résultats divergent entre l'immuno et FISH frequent
- Concordance pourrait être < 50%
 - Inférieur au 95% concordance recommandé par ASCO/CAP pour l'évaluation de HER2 dans le sein
 - Recommandation de faire IHC et FISH
 - Est-ce possible?

VARIABLES PRÉANALYTIQUES

- Ischémie froide
 - Temps avant la fixation
 - < 1hre
 - Bx sont généralement fixées immédiatement
 - Chx variable
 - L'expression de HER2 peut diminuer avec une ↑ du temps d'ischémie froide
- Temps de fixation 6 à 72hre formol à 10%
 - Inscrire l'heure de fixation

Difficultés pour l'interprétation HER2 dans le cancer endomètre

- Interprétation variable du marquage complet versus basolatéral/latéral
- Hétérogénéité intratumorale
 - Utiliser plusieurs blocs?
 - Suggestion d'utiliser au moins 1 cm²
 - Tester les bx et ou spécimens chx
 - Possibilité de faux négatif sur échantillon limité (Bx)
 - 84% de concordance avec discordance: Bx+ et Chx-
 - Meilleure fixation des bx
 - Prélèvement de différentes zones de la tumeur en bx
- Carcinomes endométriaux mixtes

Questions non résolues

- Évaluer la métastase ou la tumeur primaire
 - 20% de discordance pour le sein, oesophago-gastrique
 - Discordance d'expression entre les différentes métastases
- Critères standardisés pour l'évaluation du statut HER2
 - Peu probable dans un avenir proche: essais cliniques utilisent des critères d'inclusion variables



Autres tumeurs gynécologique

- Carcinome de l'ovaire
 - 12-26% des tumeurs mucineuses
 - 2-4% des séreux de HG
- Maladie de Paget extramammaire
- Carcinome du col utérin:
 - Données variables: HER2 surexprimé dans 10-20% des cas
 - ADK > Carcinome malpighien

Résistance

Résistance aux anti-HER

- Altération des sites de liaison du HER
- Activation des mécanismes de régulation par d'autres mutations (mutation activatrice de PI3K, Perte de fonction de PTEN, amplification de la cycline E1)
- Surexpression d'autres récepteurs de la famille des EGFRs
- Hétérogénéité
 - Mécanisme principal en gynéco
 - Explique l'absence/faible réponse en monothérapie
 - Thérapie combiné ou Ab conjugué
 - phase 2 DESTINY-PanTumor02 trial (NCT04482309) analyse Enhertu (trastuzumab deruxtecan) dans les tumeurs solides gynécologiqueHER2+.
 - Réponse de 50.0% pour les cancers du col, 57.5% pour les cancers de l'endomètre et 45.0% pour les cancers ovariens.

TABLE 1 Actively Recruiting Clinical Trials Testing HER2-Targeted Agents in Uterine Serous Carcinoma¹

ClinicalTrials.gov ID	Phase	Drug treatment	Study population	Definition of HER2 positivity
NCT02491099	2	Afatinib	Persistent or recurrent HER2-positive USC	IHC staining score of 2+ or 3+ with confirmed gene amplification by FISH
NCT05256225	2/3	Trastuzumab-pertuzumab or trastuzumab plus carboplatin-paclitaxel	Nonrecurrent, chemotherapy-naive, HER2-positive endometrial serous carcinoma or carcinosarcoma	IHC score 3+ or IHC score 2+ plus positive ISH
NCT04585958	1	T-Dxd plus olaparib	HER2-expressing metastatic/unresectable cancers, with dose expansion phase limited to endometrial serous carcinoma	HER2 score 1-3+ by IHC or HER2 amplification by NGS or ISH

Présentement au CHU de Qc

- SGNDV-005: Étude de phase 2 de type Basket, Disitamab Vedotin pour les tumeurs solides HER2+ qui ont été déjà traitées, localement avancées ou non résequables.
 - Critères d'évaluation de HER2 utilisés: Estomac

Conclusion



Métastase

- PAX8+, WT1+, p53 anormal, type muté = Carcinome séreux de HG d'origine tubo-ovarien

MMR

- Tous les carcinomes endométriaux
- Ovaire: Endométrioïdes et CCC
- Perte de MLH1-PMS2 le plus souvent du a une hyperméthylation

P53

- Patron de marquage de type muté: fort et diffus, cytoplasmique, absence

PDL1:

- 22C3, CPS
- Tous les cancers du col persistant, récidivant ou métastatique

HER2

- Séreux endométriaux
- Hétérogénéité et marquage basal/basolatéral
- Aucun critères standardisés recommandé d'utiliser ceux émis pour l'endomètre

Références

Bartoletti M, et al. **Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) is a potential therapeutic target in extramammary Paget's disease of the vulva**, Int J Gynecol Cancer 2020;30:1672–1677.

Banet N, Shahi M, Batista D, et al. **HER-2 amplification in uterine serous carcinoma and serous endometrial intraepithelial carcinoma**. Am J Surg Pathol. 2021; 45(5):708-715.

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 Jan;40(1):17-23.

Buza N., English D. P., Santin A. D., Hui P., **Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice**, Modern Pathology (2013) 26, 1605–1612

Buza N. **Immunohistochemistry in gynecologic carcinomas: practical update with diagnostic and clinical considerations based on the 2020 WHO classification**. Semin Diagn Pathol. 2022; 39(1):58-77

Cancer Genome Atlas Research Network, Albert Einstein College of M, Analytical Biological S. **Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer**. Nature 2017; 543:378–384.

Erickson B. K., Zeybek B., Santin A. D., Fader A. N., **Targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gynecologic malignancies**, Curr Opin Obstet Gynecol. 2020 February ; 32(1): 57–64.

Konecny GE, Santos L, Winterhoff B, et al. **HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with non-endometrioid (type II) endometrial cancer**. Br J Cancer 2009; 100:89–95

Koopman T, van der Vegt B, Dijkstra M, et al. **HER2 immunohistochemistry in endometrial and ovarian clear cell carcinoma: discordance between antibodies and with in-situ hybridisation**. Histopathology 2018; 73:852–863.

Abstracts from USCAP 2019: gynecologic and obstetric pathology (1162–1233). Mod Pathol 2019;32:1–140.

Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. **Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results**. J Clin Oncol. 2023;41

Rottmann D, Assem H, Matsumoto N, Wong S, Hui P, Buza N. Int J Gynecol Pathol. 2020; 40:263-271. **Does specimen type have an impact on HER2 status in endometrial serous carcinoma? Discordant HER2 status of paired endometrial biopsy and hysterectomy specimens in the presence of frequent intratumoral heterogeneity**

Rottmann D, Snir OL, Wu X, et al. **HER2 testing of gynecologic carcinosarcomas: tumor stratification for potential targeted therapy**. Mod Pathol 2019.

Douglas Rottmann D., Snir O. L., Wu X, Wong S., Hui P., Santin A. D., Buza N., **HER2 testing of gynecologic carcinosarcomas: tumor stratification for potential targeted therapy**, Modern Pathology (2020) 33:118–127

Talia K. L., Banet N., Buza N. **The role of HER2 as a therapeutic biomarker in gynaecological malignancy: potential for use beyond uterine serous carcinoma**, Pathology (February 2023) 55(1), pp. 8–18

Tomuleasa C., Zaharie F., Muresan M-S., Pop L., Fekete Z., Dima D., Frinc I., Trifa A., Berce C., Jurj A., Berindan-Neagoe I., Zdrenghea M., Ciuleanu T-E., **How to Diagnose and Treat a Cancer of Unknown Primary Site**, J Gastrointest Liver Dis, March 2017 Vol. 26 No 1: 69-79.

Saito A, Yoshida H, Nishikawa T, Yonemon K. **Human epidermal growth factor receptor 2 targeted therapy in endometrial cancer: clinical and pathological perspectives**. World J Clin Oncol. 2021; 12(10):868-881

Navarro Sanchez J. M., Finkelman B. S, Turner B. M., Katerji H., Wang, X., Varghese S., Wang T., Peng Y., Hicks D. G., Zhang H., **HER2 in uterine serous carcinoma: Current state and clinical perspectives**. American journal of clinical pathology 160 n4 (20231003): 341-351

Woo J. S., Apple S. K., Sullivan P. S., Rao J.-Y., Ostrzega N., Moatamed N. A., **Systematic assessment of HER2/neu in gynecologic neoplasms, an institutional experience**, Diagnostic Pathology, 2016, 11:102