

BELGIAN WORKING GROUP FOR GYNAECOLOGICAL PATHOLOGY

BIOMARKER REPORTING IN GYNAECOLOGICAL CANCERS 2025

THE GOAL OF THIS DOCUMENT IS TO GIVE GUIDANCE ON WHICH BIOMARKERS TO REPORT IN GYNAECOLOGICAL CANCERS AND HOW TO REPORT THEM. THE MAJOR CONCERN OF THE BSP IS THAT THE RESULTS OF COMPANION DIAGNOSTIC IMMUNOHISTOCHEMICAL TESTS SHOULD BE EASILY RETRIEVABLE IN THE REPORTS BOTH BY CLINICIANS AND THE BELGIAN CANCER REGISTRY (BCR).

This document was updated in May 2025 according to the update of the CAP Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin Version: 1.2.0.0
Protocol Posting Date: December 2024 – **CHANGES ARE IN RED**

Summary of Changes v 1.2.0.0 CAP Template:

- Added subclonal loss of MMR expression
- Added subclonal abnormal p53 expression
- Updated HER2 testing
- Added PD-L1 testing
- Added folate receptor alpha testing

OVARY, FALLOPIAN TUBE AND PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA

ICCR: “all biomarkers mentioned here are NON-CORE”

1. *Tube-ovarian HGSCs with proven **BRCA1/2 mutations (germline or somatic)** are likely to respond to PARPi. If modern IHC supported histotyping is performed, BRCA1/2 mutations are confined to HGSC so BRCA1/2 testing can be restricted to this histotype. Difficult cases (e.g. differential diagnosis with grade 3 endometrioid) can also be tested at the discretion of the pathologist.<-> Compermed: all high grade non-mucinous carcinomas should be tested for BRCA1/2 mutations.*
2. **HRD:** Defects in DNA repair by homologous recombination, secondary to mutations in BRCA1, BRCA2 or related genes, or by mechanisms not yet elucidated, are seen in approximately 50% of HGSCs, and HRD is a predictive marker for response to PARPi therapy. At present there is no single agreed upon predictive assay for HRD/prediction of response to PARPi.
3. *Hormone receptor expression assessment might be requested by oncologists before commencing hormonal therapy for endometrioid or LGSC. No predictive cut-offs have been established and the expression of **ER and PR** should be reported descriptively.*
4. **HER2 amplifications** occur in 18% of ovarian mucinous and 7-14% of ovarian clear cell carcinoma.

NEW!!!

Folate Receptor Alpha Status

- ___ Positive (greater than or equal to 75% viable tumor cells with moderate to strong membrane staining)
- ___ Negative (less than 75% of viable tumor cells with moderate to strong membrane staining, weak staining in any proportion of tumor cells or no staining)
- ___ Cannot be evaluated (artifacts precluding interpretation): _____
- ___ Other (specify): _____

For FOLR1 IHC, normal fallopian tube should be used as a positive and negative control. The expected staining patterns are predominantly moderate circumferential membrane expression of FOLR1 on the luminal surface of the epithelial cells, and absence of staining in the normal fallopian tube stroma. Strong apical membrane staining of the first layer of the luminal cells should be disregarded. A tumor case with at least moderate membrane staining may also be used for monitoring performance of reagents and instruments.

For the moment, there is no reimbursement by RIZIV/INAMI for this CDx immunohistochemical test. Few pathology labs in Belgium have a contract with AbbVie for this test.

ENDOMETRIUM

ICCR: "ONLY MMRd is a CORE element"

Immunohistochemistry (IHC) for MMR proteins is recommended in addition to analysis for MLH1 promoter methylation when there is immunohistochemical loss of MLH1 or PMS2 as a core reporting parameter.

Testing for MMR status/microsatellite instability (MSI) in endometrial carcinoma patients has been shown to be important for four key reasons: 1. Diagnostic, since MMRd/MSI is helpful to diagnose endometrioid carcinomas (as opposed to serous carcinoma or human papillomavirus (HPV)-associated cervical carcinoma); 2. It is part of the screening algorithm to identify potential patients with Lynch syndrome; 3. Prognostic, as part of the TCGA surrogate molecular classification; and 4. Therapeutically as a predictive biomarker for potential utility of immune checkpoint inhibitor therapy.

ISGyP has recommended testing for MMR status/MSI in all endometrial carcinomas (preferably curettings or biopsy), irrespective of age.

Rapporteren van MMRd (mismatch repair deficiency): MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 Analyse immunohistochemique de l'intégrité du système MMR (Mismatch Repair)

Voorstel: ER IS RUIMTE VOOR VARIABILITEIT IN DE BESCHRIJVING. ER WORDT GESTREEFD NAAR GESTANDARDISEERDE VERWOORDING VAN HET BESLUIT.

Proposition: LA DESCRIPTION PEUT ETRE MODIFIEE. LA CONCLUSION DOIT ETRE STANDARDISEE.

Immuunhistochemie (IHC) ter opsporing van eventuele MMRd (optioneel: antilichaam clonen):

Analyse immunohistochemique de l'intégrité du système MMR (Mismatch Repair) (evtl. clones d'anticorps):

Beschrijving IHC Description IHC	Besluit Conclusion
Behoud van expressie van MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 in de tumorcelkernen: er is geen immuunhistochemische evidentie voor mismatch repair deficiëntie. Expression conservée des protéines MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6 au niveau des noyaux tumoraux: Pas d'argument immunohistochimique en faveur d'une déficience du système MMR.	MMR BEWAARD (proficient) MMRp MMR PRESERVE (proficient) MMRp

Behoud van expressie van PMS2 en MSH6 in de tumorcelkernen: er is geen immuunhistochemische evidentie voor mismatch repair deficiëntie. Expression conservée des protéines PMS2 et MSH6 au niveau des noyaux tumoraux: Pas d'argument immunohistochimique en faveur d'une déficience du système MMR.	MMR BEWAARD (proficient) MMRp MMR PRESERVE (proficient) MMRp
Verlies van MSH6 expressie in de tumorcelkernen met behoud van MLH1, PMS2 en MSH2 expressie: genetisch consult is aangewezen om Lynch syndroom of gerelateerde syndromen op te sporen. Interne controle is geslaagd. Perte d'expression de la protéine MSH6 au niveau des noyaux tumoraux associée à une expression conservée des protéines MLH1, PMS2 et MSH2: conseil génétique indiqué afin d'exclure un syndrome de Lynch ou apparenté. Le contrôle interne est valide.	MMR deficiënt (MMRd): verlies van MSH6 MMR déficient (MMRd) Perte d'expression de MSH6
Verlies van PMS2 expressie in de tumorcelkernen met behoud van expressie van MLH1, MSH2 en MSH6: genetisch consult is aangewezen om Lynch syndroom of gerelateerde syndromen op te sporen. Interne controle is geslaagd. Perte d'expression de la protéine PMS2 au niveau des noyaux tumoraux associée à une expression conservée des protéines MLH1, MSH2 et MSH6: conseil génétique indiqué afin d'exclure un syndrome de Lynch ou apparenté.	MMR deficiënt (MMRd): verlies van PMS2 MMR déficient (MMRd) Perte d'expression de PMS2

Le contrôle interne est valide.	
Verlies van MSH2 en MSH6 expressie in de tumorcelkernen met behoud van MLH1 en PMS2: genetisch consult is aangewezen om Lynch syndroom of gerelateerde syndromen op te sporen. Interne controle is geslaagd. Perte d'expression des protéines MSH2 et MSH6 au niveau des noyaux tumoraux associée à une expression conservée des protéines MLH1 et PMS2: conseil génétique indiqué afin d'exclure un syndrome de Lynch ou apparenté. Le contrôle interne est valide.	MMR déficient (MMRd): verlies van MSH2 en MSH6 MMR déficient (MMRd) Perte d'expression de MSH2 et MSH6
Verlies van MLH1 en PMS2 expressie in de tumorcelkernen met behoud van MSH2 en MSH6: deze mismatch repair deficiëntie is vermoedelijk sporadisch, doch kan geassocieerd zijn met Lynch en gerelateerde syndromen. Testen van <i>MLH1</i> promotorhypermethylatie is aangewezen; voor onderzoek hiervan wordt een representatieve paraffineblok doorgestuurd naar <[DV]>. Interne controle is geslaagd. ➤ <i>Hypermethylatie van de MLH1 promotor is afwezig: patiënte komt in aanmerking voor genetisch onderzoek naar Lynch en gerelateerde syndromen.</i> ➤ <i>Hypermethylatie van de MLH1 promotor is aanwezig: de mismatch repair deficiëntie is hoogstwaarschijnlijk sporadisch en niet geassocieerd met Lynch of gerelateerde syndromen. Genetisch onderzoek is niet aangewezen, tenzij de familiale en/of persoonlijke medische voorgeschiedenis een genetische oorzaak doet vermoeden.</i>	MMR déficient (MMRd): verlies van MLH1 en PMS2 Hypermethylatie van de MLH1 promotor is afwezig Hypermethylatie van de MLH1 promotor is aanwezig
Perte d'expression des protéines MLH1 et PMS2 au niveau des noyaux tumoraux associée à une expression conservée des protéines MSH2 et MSH6: cette déficience du système MMR est probablement sporadique mais peut être associée au syndrome de Lynch et aux syndromes apparentés. La recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 est indiqué; à cette fin un bloc en paraffine représentatif est envoyé à <[DV]>. Le contrôle interne est valide. ➤ <i>Absence d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1: conseil génétique indiqué afin d'exclure un syndrome de Lynch ou apparenté.</i> ➤ <i>Présence d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1: la déficience MMR est vraisemblablement sporadique et n'est pas associée au syndrome de Lynch ou aux syndromes apparentés. Une consultation génétique n'est pas indiquée, sauf s'il existe des antécédents familiaux et/ou personnels en faveur d'une cause génétique.</i>	MMR déficient (MMRd) Perte d'expression de MLH1 et PMS2 Absence d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 Présence d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1

Subclonaal verlies van MLH1 en PMS2 in de tumorcelkernen met behoud van MSH2 en MSH6: deze mismatch repair deficiëntie is vermoedelijk sporadisch, doch kan geassocieerd zijn met Lynch en gerelateerde syndromen. Testen van <i>MLH1</i> promotor-hypermethylatie is aangewezen; voor onderzoek hiervan wordt een representatieve paraffineblok doorgestuurd naar <[DV]>. Interne controle is geslaagd. ➤ <i>Hypermethylatie van de MLH1 promotor is afwezig: patiënte komt in aanmerking voor genetisch onderzoek naar Lynch en gerelateerde syndromen.</i> ➤ <i>Hypermethylatie van de MLH1 promotor is aanwezig: de mismatch repair deficiëntie is hoogstwaarschijnlijk sporadisch en niet geassocieerd met Lynch of gerelateerde syndromen. Genetisch onderzoek is niet aangewezen, tenzij de familiale en/of persoonlijke medische voorgeschiedenis een genetische oorzaak doet vermoeden.</i> Perte d'expression sous-clonale des protéines MLH1 et PMS2 au niveau des noyaux tumoraux associée à une expression conservée des protéines MSH2 en MSH6: cette déficience du système MMR est probablement sporadique mais peut être associée au syndrome de Lynch et aux syndromes apparentés. La recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 est indiqué; à cette fin un bloc en paraffine représentatif est envoyé à <[DV]>. Le contrôle interne est valide. ➤ <i>Absence d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1: conseil génétique indiqué afin d'exclure un syndrome de Lynch ou apparenté.</i> ➤ <i>Présence d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1: la déficience MMR est vraisemblablement sporadique et n'est pas associée au syndrome de Lynch ou aux syndromes apparentés. Une consultation génétique n'est pas indiquée, sauf s'il existe des antécédents familiaux et/ou personnels en faveur d'une cause génétique.</i>	MMR deficiënt (MMRd): subclonaal verlies van MLH1 en PMS2 Hypermethylatie van de MLH1 promotor is afwezig Hypermethylatie van de MLH1 promotor is aanwezig MMR déficient (MMRd) Perte d'expression sous-clonale de MLH1 et PMS2 Absence d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 Présence d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1
--	--

Verlies van MLH1 en PMS2 expressie in de tumorcelkernen met behoud van MSH2, doch subclonaal verlies van MSH6: dit duidt meestal op <i>MLH1</i> promotorhypermethylatie; voor onderzoek hiervan wordt een representatieve paraffineblok doorgestuurd naar <[DV]>. Interne controle is geslaagd. ➤ <i>Hypermethylatie van de MLH1 promotor is afwezig: patiënte komt in aanmerking voor genetisch onderzoek naar Lynch en gerelateerde syndromen.</i> ➤ <i>Hypermethylatie van de MLH1 promotor is aanwezig: de mismatch repair deficiëntie is hoogstwaarschijnlijk sporadisch en niet geassocieerd met Lynch of gerelateerde syndromen. Genetisch onderzoek is niet aangewezen, tenzij de familiale en/of persoonlijke medische voorgeschiedenis een genetische oorzaak doet vermoeden.</i> Perte d'expression des protéines MLH1 et PMS2 au niveau des noyaux tumoraux associée à une expression conservée de MSH2, et à une perte d'expression sous-clonale de MSH6: cette configuration est fréquemment associée à une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 qu'il convient donc de rechercher; à cette fin un bloc en paraffine représentatif est envoyé à <[DV]>. Le contrôle interne est valide. ➤ <i>Absence d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1: conseil génétique indiqué afin d'exclure un syndrome de Lynch ou apparenté.</i> ➤ <i>Présence d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1: la déficience MMR est vraisemblablement sporadique et n'est pas associée au syndrome de Lynch ou aux syndromes apparentés. Une consultation génétique n'est pas indiquée, sauf s'il existe des antécédents familiaux et/ou personnels en faveur d'une cause génétique.</i>	MMR deficiënt (MMRd): verlies van MLH1 en PMS2 met subclonaal verlies van MSH6 Hypermethylatie van de MLH1 promotor is afwezig Hypermethylatie van de MLH1 promotor is aanwezig MMR déficient (MMRd) Perte d'expression de MLH1 et PMS2 associé à une perte d'expression sous-clonale de MSH6 Hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 absent Présence d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1
Subclonaal verlies van MSH6 expressie in de tumorcelkernen met behoud van MLH1, PMS2 en MSH2 expressie: genetisch consult is aangewezen om Lynch syndroom of verwante syndromen op te sporen. Interne controle is geslaagd. Perte sous-clonale de l'expression de la protéine MSH6 au niveau des noyaux tumoraux associée à une expression conservée des protéines MLH1, PMS2 et MSH2: conseil génétique indiqué afin d'exclure un syndrome de Lynch ou apparenté. Le contrôle interne est valide.	MMR deficiënt (MMRd): subclonaal verlies van MSH6 MMR déficient (MMRd) Perte sous-clonale de l'expression de MSH6.
Subclonaal verlies van slechts één MMR eiwit - MLH1, PMS2, MSH2 of MSH6: genetisch consult is aangewezen om Lynch syndroom of verwante syndromen op te sporen. Interne controle is geslaagd. Perte sous-clonale de l'expression d'une seule des protéines suivantes: MLH1, PMS2, MSH2 ou MSH6 au niveau des noyaux tumoraux: conseil génétique indiqué afin d'exclure un syndrome de Lynch ou apparenté. Le contrôle interne est valide.	MMR deficiënt (MMRd): subclonaal verlies van ... MMR déficient (MMRd) Perte sous-clonale et isolée de l'une des protéines du système MMR : ...

IHC is niet geslaagd: verklaring geven bv. slechte fixatie Immunohistochemie non interprétable : expliquer. Par exemple : fixation inadéquate	MMR status kan niet bepaald worden. Statut MMR non interprétable
<i>Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze testen indien van toepassing.</i> <i>Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application</i>	

Vraag: cloon van antilichamen vermelden? Velen van ons zijn voorstander. Het is echter de keuze van elk labo om dit al dan niet te doen. In dit document ligt de nadruk op FORMULERING VAN BESLUIT.

ICCR:

"Reporting of TCGA-based molecular classification of endometrial carcinomas is a non-core parameter.

Also, all other biomarkers mentioned here are NON-CORE."

p53

Voorstel:

Proposition:

Immuunhistochemie voor p53 (optioneel antilichaam cloon...):

Immunohistochemie pour détermination du statut p53 (optionnel : nom du clone)

Beschrijving IHC Description IHC	Besluit Conclusion
Geen aberrante expressie Positivité nucléaire hétérogène en intensité et en distribution correspondant à un marquage normal (« wild-type »)	p53 normaal 'wild-type' p53 normal , 'wild-type'
Aberrante overexpressie in meer dan 80% van de tumorcelkernen Positivité nucléaire intense de plus de 80% des cellules tumorales correspondant à un marquage anormal (surexprimé)	p53 abnormaal p53 anormal
Aberrante afwezigheid van expressie ('null pattern') Absence complète de marquage nucléaire au niveau des cellules tumorales (présence d'un témoin interne) correspondant à un marquage anormal	p53 abnormaal p53 anormal
Cytoplasmatische expressie Expression cytoplasmique au niveau de plus de 80% des cellules tumorales correspondant à un marquage anormal. (le marquage nucléaire peut être absent ou faible et hétérogène)	p53 abnormaal p53 anormal
Inconclusief: overexpressie in 30-80% van de tumorcelkernen Non conclusif: surexpression aberrante concernant de 30 à 80% des noyaux tumoraux Marquage équivoque: expression nucléaire intense dans 30 à 80% des cellules tumorales	p53 inconclusief p53 équivoque, ne permet pas de conclure
Subclonale aberrante overexpressie in een deel van de tumor. Positivité nucléaire intense d'une sous-population cellulaire tumorale (marquage sous-clonal)	p53 abnormaal p53 anormal
Subclonale aberrante afwezigheid van expressie ('null pattern') Absence complète de marquage d'une sous-population cellulaire tumorale (marquage sous-clonal)	p53 abnormaal p53 anormal
Subclonale aberrante cytoplasmatische expressie. Expression cytoplasmique d'une sous-population cellulaire tumorale (marquage sous-clonal)	p53 abnormaal p53 anormal
IHC is niet geslaagd: verklaring geven bv. slechte fixatie Immunohistochemie non interprétable: expliquer, par exemple : fixation inadéquate	p53 status kan niet bepaald worden p53 non interprétable
Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze test indien van toepassing. Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application	

ER en PR RO et RP

ICCR:

Estrogen receptor (ER) expression has been associated with tumour behaviour and survival in endometrioid tumours. ER/PR may assist with tumour classification and may be important to some clinicians for treatment planning, although there is some controversy on whether the expression status of the initial hysterectomy specimen reflects the status of the progressive disease at a later stage. A recent systematic review confirmed improved response rates to endocrine therapy in tumours with positive ER and PR, especially when determined in the metastatic tissue (Van Weelden et al. 2019, systematic review): different cut-offs based on staining intensity and/or % positive nuclei. *There is a need for additional biomarkers to improve selection of patients that benefit most from anti- estrogen hormonal therapy. Currently, selection for hormonal treatment is mainly based on estrogen and progesterone receptor status. However, several studies observe a benefit for patients even in ER negative disease, highlighting the need for in depth analysis of the intracellular pathway that is activated upon binding of estrogen to the estrogen receptor.*

TABLE 4 | Overall response and clinical benefit rate according to estrogen receptor status.

References	N°	Type	Tumor used for ER analysis	Type of immunohistochemical analysis	Response rate [% (95% CI)]		Clinical benefit [% (95% CI)]	
					ER+	ER-	ER+	ER-
Singh et al. (59); Whitney et al. (53)	46	TMX daily and MPA in alternating weeks	Before start of hormonal therapy	Staining intensity index with range 0–500 Cutoff 75	47 (25–70)	26 (9–42)	Not reported	
Covens et al. (54)	53	Fulvestrant	Recurrence/metastasis	% of positive nuclei Cutoff 10%	16 (3–29)	0	45 (28–63)	18 (2–34)
Emons et al. (55)	27	Fulvestrant	Primary tumor	NR	11 (0–23)	0	Not reported	
Lindemann et al. (57)	51	Examestane	Primary tumor or recurrence	Staining intensity index Cutoff: high intensity 10% of nuclei	10 (1–19)	0	35 (20–50)	0
Fleming et al. (56)	20	Temsirolimus and alternating MA or TMX	Primary tumor	Any level of staining	13 (0–31)	0	Not reported	
Slomovitz et al. (58)	30	Everolimus and letrozole	Primary tumor or recurrence	Staining intensity index range 0–8 Cutoff: 3	Not reported		59 (39–80)	13 (0–35)

MPA, medroxyprogesterone-acetate; TMX, tamoxifen; MA, megestrol acetate.

Voorstel:

Immuunhistochemisch onderzoek voor ER (optioneel antilichaam cloon...):

Analyse immunohistochimique du récepteur à l'oestrogène RO (optionnel : nom du clone)

Beschrijving IHC Description IHC	Besluit Conclusion
Positief: aantal carcinoomcellen met kernaankleuring: <[DV]>% Positif: pourcentage des noyaux tumoraux exprimant RO: <[DV]>% Negatief: minder dan 1% carcinoomcellen met kernaankleuring Negatif: le pourcentage des noyaux tumoraux exprimant RO <1% ○ Interne controle aanwezig en kleurt zoals verwacht ○ Le contrôle interne est présent et valide of ou ○ Interne controle afwezig, doch externe controle geslaagd. ○ Le contrôle interne est absent, mais le contrôle externe est valide.	ER: xxx% RO:xxx%
IHC is niet geslaagd: verklaring geven bv. slechte fixatie. Immunohistochemie non interprétable: expliquer, par exemple: fixation inadequate.	ER status kan niet bepaald worden RO non interpretable
<i>Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze test indien van toepassing. Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application</i>	

Immuunhistochemisch onderzoek voor PR (optioneel antilichaam cloon...): idem ER: PR: xxx%

Geen wetenschappelijke evidentie voor cut-offs.

Analyse immunohistochimique pour la recherche du récepteur à la progestérone RP (evtl. clone d'anticorps): idem RO. Il n'existe pas d'évidence scientifique pour déterminer les seuils de positivité.

HER2

ICCR:

HER2 protein overexpression and/or HER2 gene amplification is encountered in approximately 25-30% of endometrial serous carcinomas and 14% of endometrial carcinosarcomas. Intratumoural heterogeneity of HER2 expression and gene amplification are common in these tumours and should be taken into consideration when evaluating their HER2 status. HER2 positivity in endometrial serous carcinomas is associated with worse progression free and overall survival, but they can be therapeutically targeted by adding trastuzumab to the standard chemotherapy regimen. It has been recently shown that **HER2 amplification is characteristic of p53-abnormal endometrial carcinomas** as defined in the molecular classification, and is not restricted to the serous carcinoma category. Although currently no official endometrial cancer-specific pathology HER2 scoring guidelines exist, a new set of criteria have been recently proposed based on the successful clinical trial experience. Buza et al. recently proposed a 30% cut-off for an IHC-3+ score, as this threshold was used in the Phase II trial by Fader et al. among HER2-positive advanced and recurrent serous EC patients. In addition, Buza N. et al. found a higher concordance between HER2 IHC and FISH results using the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) 2007 HER2 breast cancer guideline (which uses a 30% cut-off) compared to the original FDA criteria (using a 10% cut-off) in a study including 52 serous EC.

CAP Gynecologic.Bmk_1.2.0.0. December 2024:

- **HER2 Status for Trastuzumab Use:** HER2 scoring system based on the enrollment criteria for Trastuzumab in the randomized phase II clinical trial NCT01367002 for endometrial carcinoma.
 - Negative (score 0) for protein overexpression: No staining in tumor cells
 - Negative (score 1+) for protein overexpression: Faint / barely perceptible, incomplete membrane staining in any proportion, or weak complete staining in less than 10% of tumor cells
 - Equivocal (score 2+) for protein overexpression: Strong complete or basolateral / lateral membrane staining in less than or equal to 30%, or weak to moderate staining in greater than or equal to 10% of tumor cells
 - Positive (3+) for protein overexpression: Strong complete or basolateral / lateral membrane staining in greater than 30% of tumor cells
 - Cannot be determined (explain): _____
- **HER2 Status for Trastuzumab-deruxtecan Use:** Based on the enrollment criteria for Trastuzumab-deruxtecan in the DESTINY-PanTumor02 phase II clinical trial (NCT04482309) for endometrial, cervical or ovarian carcinoma = criteria for gastro-oesophageal adenocarcinoma ToGA trial 2016.
 - Negative (score 0) for protein overexpression: Biopsy: No staining in any tumor cells; Surgical specimen: No staining or membrane staining in less than 10% of tumor cells.
 - Negative (score 1+) for protein overexpression: Biopsy: Tumor cell cluster (5 or more tumor cells) with a faint / barely perceptible membrane staining irrespective of percentage of positive tumor cells; Surgical specimen: Faint / barely perceptible incomplete membrane staining in greater than or equal to 10% tumor cells.
 - Equivocal (score 2+) for protein overexpression: Biopsy: Tumor cell cluster (5 or more tumor cells) with a weak to moderate, complete, basolateral or lateral membrane staining irrespective of percentage of positive tumor cells; Surgical specimen: Weak to moderate, complete, basolateral or lateral membrane staining in greater than or equal to 10% of tumor cells.
 - Positive (3+) for protein overexpression: Biopsy: Tumor cell cluster (5 or more tumor cells) with a strong, complete, basolateral or lateral membrane staining irrespective of percentage of positive tumor cells; Surgical specimen: Strong, complete, basolateral or lateral membrane staining in greater than or equal to 10% of tumor cells
 - Cannot be determined (explain): _____

Voorstel/proposition:

Immuunhistochemisch onderzoek voor HER2 (optioneel antilichaam clon...):

Analyse immunohistochimique de l'expression de la protéine HER2 (evtl. clone d'anticorps):

Beschrijving IHC Description IHC	Besluit Conclusion
Volgens criteria voor HER2 expressie voor Trastuzumab OF volgens criteria voor HER2 expressie voor Trastuzumab-deruxtecan. Statut HER2 pour l'utilisation du Trastuzumab OU Statut HER2 pour l'utilisation du Trastuzumab-deruxtecan	HER2 score 0
Volgens criteria voor HER2 expressie voor Trastuzumab OF volgens criteria voor HER2 expressie voor Trastuzumab-deruxtecan. Statut HER2 pour l'utilisation du Trastuzumab OU Statut HER2 pour l'utilisation du Trastuzumab-deruxtecan	HER2 score 1+
Volgens criteria voor HER2 expressie voor Trastuzumab OF volgens criteria voor HER2 expressie voor Trastuzumab-deruxtecan. Statut HER2 pour l'utilisation du Trastuzumab OU Statut HER2 pour l'utilisation du Trastuzumab-deruxtecan	HER2 score 2+
Volgens criteria voor HER2 expressie voor Trastuzumab OF volgens criteria voor HER2 expressie voor Trastuzumab-deruxtecan. Statut HER2 pour l'utilisation du Trastuzumab OU Statut HER2 pour l'utilisation du Trastuzumab-deruxtecan	HER2 score 3+
IHC is niet geslaagd: verklaring geven bv. slechte fixatie. Immunohistochimie non interprétable: expliquer, par exemple. Fixation inadéquate.	HER2 status kan niet bepaald worden HER2 non interprétable
Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze test indien van toepassing. Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application	

HER2 in situ hybridisatie: optioneel testkit vermelden

Hybridation in-situ pour la recherche d'amplification du gène HER2 : evtl. quel kit ?

Beschrijving Description	Besluit Conclusion
- Aantal invasieve carcinoomcellen geteld: <[DV]> - Gemiddeld aantal HER2 signalen per cel: <[DV]> - Gemiddeld aantal CEP17 signalen per cel: <[DV]> - Verhouding HER2/CEP17: <[DV]> - Heterogeniteit van het aantal HER2 signalen: <[DV]> (niet gezien / aanwezig) - Percentage cellen met HER2 amplificatie: <[DV]> - Nombre de cellules tumorales invasives comptées - Nombre moyen de signaux HER2 par cellule - Nombre moyen de signaux CEP17 par cellule - Rapport HER2/CEP17 - Hétérogénéité du nombre de signaux HER2 par cellule absent/présent - Pourcentage de cellules avec amplification	
HER2/CEP17≥2.0	HER2 amplificatie HER2 amplifié
HER2/CEP17<2.0	Geen HER2 amplificatie HER2 non amplifié
ISH test is niet geslaagd: verklaring geven bv. slechte fixatie. Test ISH non interprétable: expliquer, par exemple. Fixation inadéquate	HER2 status kan niet bepaald worden HER2 non interprétable
Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze test Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application	

CERVIX

ICCR: all are non-core

Ancillary testing is becoming increasingly important for diagnosis and treatment across all tumour types. In the cervix,

1. immunohistochemistry for p16 and in-situ hybridisation for HPV play vital roles in the diagnostic setting.
p16 Immunohistochemistry: Diffuse immunoreactivity (nuclear and cytoplasmic) for p16 is a surrogate marker of integrated high-risk HPV and is seen in malignant or high grade, premalignant epithelial lesions associated with high-risk HPV infections. In high grade squamous intraepithelial lesions, the staining is typically contiguous involving two thirds to full thickness of the epithelium, referred to as 'block type' immunoreactivity.
2. **PD-L1 immunohistochemistry** is necessary to determine eligibility for immunotherapy in treating recurrent/metastatic cervical cancer. PD-L1 immunostaining is approved as a biomarker for anti-PD-1-based immunotherapy in some countries. The United States Food and Drug Administration has approved the use of immunotherapy based on the Combined Positive Score (CPS), which comprises membranous staining in tumour cells as well as membranous or cytoplasmic staining in tumour-associated (both immediately peritumoural and intratumoural) lymphocytes and macrophages. Importantly, PD-L1 expression in inflammatory cells associated with normal adjacent epithelium and dysplasia should not be included in this assessment, nor should inflammation in stroma distant from the tumour.
The CPS is averaged across the entire tumour, rather than focused exclusively on hot spots. The CPS equation is as follows: $((PD-L1\text{-positive tumour cells} + \text{lymphocytes} + \text{macrophages}) / (\text{total number of viable tumour cells})) \times 100$. The maximum CPS is 100.

Patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer are eligible for treatment with Pembrolizumab + chemotherapy + bevacizumab if CPS ≥ 1 .

KEYNOTE-826 Clinical Trial, NEJM 11/11/2021, showed benefit of Pembrolizumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer and PD-L1 CPS >1 .

See BSP templates (in Dutch and French) 'mandatory' (= strongly recommended) for the reporting of the results of PD-L1 from January 1st, 2024. <https://belgian-society-pathology.eu/storage/files/belgian-guidelines-on-reporting-pd-l1-assays-v1-dd-20231124.pdf>

Voorstel/Proposition

p16:

Immuunhistochemisch onderzoek voor p16 (optioneel antilichaam cloon...):

Analyse immunohistochemique de la protéine p16 (evtl. clone d'anticorps):

- Voor squameus epitheel:
- Pour l'épithélium squameux/Malpighien

Beschrijving IHC Description IHC	Besluit Conclusion
abnormale expressie met blokpositiviteit expression anormale avec positivité 'en bloc'	p16 blok positief p16 positivité 'en bloc'
geen abnormale expressie, geen blokpositiviteit. Externe controle is geslaagd. Absence d'expression anormale, absence de positivité 'en bloc' Le contrôle externe est valide	p16 niet blok positief p16 pas de positivité 'en bloc'
Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze test indien van toepassing. Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application	

- Voor glandulair epitheel
- Pour l'épithélium glandulaire

Beschrijving IHC Description IHC	Besluit Conclusion
abnormale, diffuse aankleuring expression anormale diffuse	p16 diffuus positief p16 positivité diffuse

geen abnormale diffuse expressie Absence d'expression anormale diffuse Externe controle is geslaagd. Le contrôle externe est valide	p16 niet diffuus positief p16 pas de positivité diffuse
--	--

Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze test indien van toepassing.
 Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application

Codes: bestaande codes CODAP : LSIL, HSIL, CIN2, HSIL, CIN3, AIS

VULVA

ICCR:

p16 is CORE

p16 immunohistochemistry and/or HPV testing is considered a core element in cases of vulval SCC. In practice, almost all laboratories will perform p16 immunohistochemistry rather than HPV testing.

p16 staining and/or molecular testing are also highly desirable in classifying precursor lesions.

Other ancillary studies are regarded as non-core and when undertaken the results should be documented on the pathology report. One of the most useful markers is **p53** and many HPV independent vulval SCC contain TP53 mutations.

Voorstel/Proposition:

p16:

Immuunhistochemisch onderzoek voor p16 (optioneel antilichaam cloon...):

Analyse immunohistochemie van de proteïne p16 (evtl. clone d'anticorps):

Beschrijving IHC Description IHC	Besluit Conclusion
abnormale expressie met blokpositiviteit expression anormale avec positivité 'en bloc'	p16 blok positief p16 positivité 'en bloc'
geen abnormale expressie, geen blokpositiviteit. Externe controle is geslaagd. Absence d'expression anormale, absence de positivité 'en bloc' Le contrôle externe est valide	p16 niet blok positief p16 pas de positivité 'en bloc'
Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze test indien van toepassing. Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application	

Codes: LSIL, HSIL, VIN2, HSIL, VIN3

p53

Immuunhistochemie voor p53 (optioneel antilichaam cloon...):

Analyse immunohistochemie van de proteïne p53 (evtl. clone d'anticorps):

Beschrijving IHC	Besluit
geen aberrante expressie absence d'expression anormal	p53 normaal 'wild-type' p53 normal (wild type)
aberrante overexpressie in de basale cellen surexpression nucléaire anormale au niveau des cellules basales	p53 abnormaal p53 anormal
aberrante overexpressie in de basale en suprabasale cellen surexpression nucléaire anormale et diffuse au niveau des cellules basales et suprabasales	p53 abnormaal p53 anormal
aberrante afwezigheid van expressie ('null pattern') Absence complète de marquage nucléaire de façon diffuse	p53 abnormaal p53 anormal
cytoplasmatische expressie expression cytoplasmique	p53 abnormaal p53 anormal

IHC is niet geslaagd: verklaring geven bv. slechte fixatie IHC non interprétable: expliquer, par exemple : fixation inadequate	p53 status kan niet bepaald worden p53 non interprétable
<i>Verwijzing naar certificaatnummer XXX-MED van BELAC accreditatie voor deze test indien van toepassing.</i> <i>Référence au certificat XXX-MED pour l'accréditation BELAC si d'application</i>	

Codes: 97KE is CODAP code voor Differentiated-type vulvar squamous intraepithelial neoplasia

REFERENCES

OVARY

ICCR: Gilks CB, Davidson B, Köbel M, Ledermann JA, Lim D, Malpica A, Mikami Y, Singh N, Srinivasan R, Vang R, Lax SF, McCluggage WG (2021). *Ovary, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma Histopathology Reporting Guide*. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-25-2

ENDOMETRIUM

ICCR: Matias-Guiu X, Anderson L, Buza N, Ellenson LH, Fadare O, Ganesan R, Ip PPC, Palacios J, Parra-Herran C, Raspollini MR, Soslow RA, Werner HMJ, Lax SF, McCluggage WG (2021). *Endometrial Cancer Histopathology Reporting Guide*. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-26-9.

CAP: Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium. Cancer Biomarker Reporting Committee, College of American Pathologists. *Teri A. Longacre et al., Arch Pathol Lab Med Vol 141, November 2017*

Update in September 2019: [https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates/Endometrium Biomarker reporting](https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates/Endometrium%20Biomarker%20reporting)

Patrick L. Fitzgibbons, MD*; Angela N. Bartley, MD, PhD*; Teri A. Longacre, MD*; Russell Broaddus, MD, PhD; Linus T. Chuang, MD; Michael B. Cohen, MD; Patricia Salter Jamieson, CTR; Elke A Jarboe, MD; George L. Mutter, MD; Christopher N. Otis, MD; Richard Zaino, MD

Update in December 2024: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>. **Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin Version: 1.2.0.0** Gulisa Turashvili, MD, PhD*, Anthony N. Karnezis, MD, PhD*

BAGP Guidance Document: MMR Immunohistochemistry interpretation and terminology. Version 1.1. June 2020. Authors: Naveena Singh , Richard Wong , Nairi Tchraïan , Shara-Gaye Allen , Blaise Clarke , C Blake Gilks.

BAGP Guidance document: p53 IHC reporting in tubo-ovarian carcinoma version 1.0, dated October 2016. Martin Köbel Co-authors: W Glenn McCluggage , C Blake Gilks , Naveena Singh.

van Weelden WJ, Massuger L, Pijnenborg JMA and Romano A (2019). Anti-estrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review. *Front Oncol* 9:359.

Buza N. HER2 Testing in Endometrial Serous Carcinoma: Time for Standardized Pathology Practice to Meet the Clinical Demand. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jun 1;145(6):687-691. doi: 10.5858/arpa.2020-0207-RA. PMID: 32649220.

CERVIX

ICCR: Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Kiyokawa T, Mills AM, Ordi J, Otis CN, Plante M, Stolnicu S, Talia KL, Wiredu EK, Lax SF, McCluggage WG (2021). *Carcinoma of the Cervix Histopathology Reporting Guide*. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-24-5.

VULVA

ICCR: McCluggage WG, Bosse T, Focchi G, Gilks CB, Hoang L, Howitt BE, Ordi J, Singh N, Wong R, McAlpine J, Lax SF (2021). *Carcinoma of the Vulva Histopathology Reporting Guide*. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-22-1.

BAGP Guidance document: p16 IHC reporting in anogenital neoplasia version 1.0, dated August 2018. Naveena Singh , C Blake Gilks , Richard Wing-Cheuk Wong , W Glenn McCluggage , C Simon Herrington.

Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, Pors J, Chen J, Ho J, Prentice LM, McConechy MK, Chow C, Proctor L, McAlpine JN, Huntsman DG, Gilks CB, Bosse T, Hoang LN. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol*. 2020 Aug;33(8):1595-1605. doi: 10.1038/s41379-020-0524-1. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203095