

**RISQUES BIOLOGIQUES POUR LA SANTE
QUALITE DES LABORATOIRES**

EVALUATION EXTERNE DE LA QUALITE*

RAPPORT GLOBAL DEFINITIF

Biologie moléculaire

Examens de génétique

Amplification du gène HER2 (ISH)

ENQUÊTE 2024/5

* AR 03/12/1999

* AR 05/12/2011

Sciensano/ Biologie moléculaire-Examens génétique- amplification du gène HER2/7/FR

Risques biologiques pour la santé
Qualité des laboratoires
Rue Juliette Wytzman 14
1050 Bruxelles | Belgique

www.sciensano.be

COMITE D'EXPERTS

Sciensano					
Secrétariat		Tél:	02/642.55.21	Fax:	02/642.56.45
		E-mail	ql_secretariat@sciensano.be		
Joséphine Lantoine	Coordinateur	Tél:	02/642 53 94		
		E-mail:	Josephine.lantoine@sciensano.be		
Bernard China	Coordinateur remplaçant	Tél:	02/642 52 08		
		E-mail:	bernard.china@sciensano.be		
Vanessa Ghislain	Coordinateur remplaçant	Tél:	02/642 53 85		
		E-mail:	Vanessa.ghislain@sciensano.be		
Experts	Institution				
Ina Benoy	Rode Kruis				
Elke Boone	AZ Delta				
Barbara Depreter	AZ Delta				
Evelien Heylen	ZNA				
Marie LeMercier	UZA				
Patrick Pauwels	UZA				
Freya Vaeyens	UZ Brussel				
Jacques Van Huysse	AZ Sint Jan Brugge				

Un draft de ce rapport a été transmise aux experts le 05/12/2024

Les experts ont été invités à envoyer leurs remarques via e-mail.

Les résultats de ce rapport ont été discutés lors de la réunion du Comité d'experts du 19/11/2024.

Responsabilités :

Le Comité d'experts a été consulté pour avis au sujet du contenu du rapport global, de l'interprétation des résultats, des critères d'évaluation et de l'organisation des prochaines évaluations. La responsabilité du choix des échantillons utilisés et de la conception finale de l'enquête EEQ est portée par le service Qualité des laboratoires de Sciensano.

Autorisation du rapport : par Joséphine Lantoine, coordinateur

Date de publication : 08/01/2025

Tous les rapports sont également consultables sur notre site web:

<https://www.sciensano.be/fr/qualite-des-laboratoires>

TABLE DES MATIERES

1	ECHANTILLON	4
2	PARTICIPATION	4
3	RÉSULTATS	5
3.1	Résultats par échantillon	5
3.2	Résultats par laboratoire	7
3.2.1	Cas F10003744	7
3.2.2	Cas F10003492	8
3.3	Commentaires	10
3.3.1	Cas F10003744	10
3.3.2	Cas F10003492	10
4	MÉTHODES UTILISÉES	11
A.	FISH	11
B.	SISH	11
5	GUIDELINES UTILISÉES	11
6	CONCLUSIONS SUR LES PERFORMANCES DES LABORATOIRES	11
	INTERPRETATION DU RAPPORT INDIVIDUEL	12

1 Echantillon

a. Descriptif

Les échantillons sont des coupes FFPE de 4 µm d'épaisseur provenant de biopsies de carcinomes mammaires. Ils proviennent de la biobanque Discovery Life Science (3509 Elgin St, Suite 300 Houston, TX 77004-USA).

Les échantillons sont accompagnés des données cliniques relatives à chaque patient : âge, sexe, race, site de la tumeur, type de tumeur, données pathologiques, indications sur le traitement reçu par le patient (si disponible) ainsi que les résultats de l'IHC.

b. Cas cliniques

Cas clinique F10003744 : Femme de 68 ans présentant un carcinome ductal invasif de stade III-A et de grade G3 (TNM= T2N3aMO).

Cas clinique F10003492: Femme de 84 ans présentant un carcinome ductal invasif de stade I-A et de grade G3 (TNM= T1 cN0M0).

c. Homogénéité

Afin de garantir l'homogénéité de la tumeur, une coloration HE a été demandée à la bio banque. Cette coloration est réalisée sur 1 lames en début, milieu et fin de bloc. Une évaluation du contenu tumoral est effectuée par un pathologiste au sein de la firme afin d'établir le pourcentage tumoral en début, milieu et fin du bloc :

- F10003492:

Slide #1 : 60% de cellules tumorales
Slide #80 : 50% de cellules tumorales
Slide #151 : 30% de cellules tumorales
Slide #161 : 30% de cellules tumorales

- F10003744:

Slide #1 : 70% de cellules tumorales
Slide #50 : 70% de cellules tumorales
Slide #90 : 50% de cellules tumorales
Slide #100 : 40% de cellules tumorales

2 Participation

25 laboratoires étaient inscrits à l'enquête. La distribution des laboratoires s'effectue comme suit :

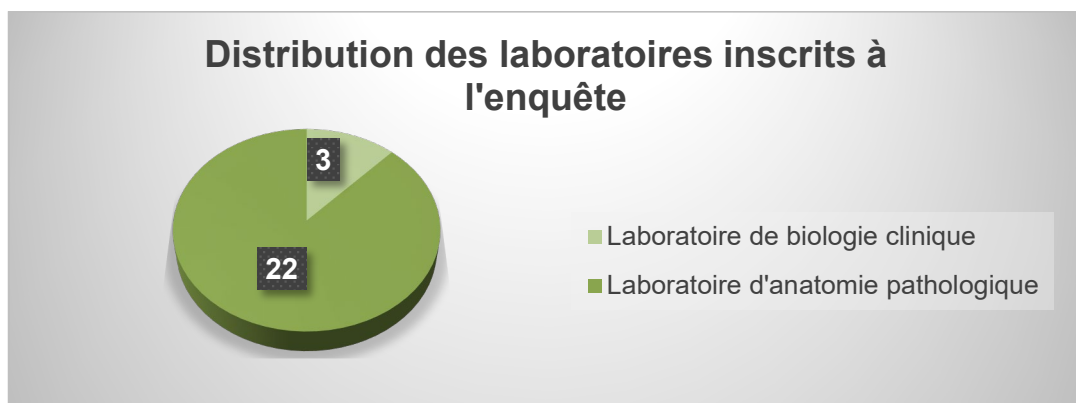


Chart 1 : Distribution des laboratoires inscrits par spécialités

Tous les laboratoires inscrits ont participé à l'enquête.

3 Résultats

Les laboratoires ont reçu 3 lames FFPE pour 2 cas cliniques différents. Il leur était demandé de détecter l'amplification du gène HER2 par des méthodes moléculaires de type ISH. Les résultats des tests immunohistochimiques précédemment réalisés leur étaient communiqués.

Il était également demandé aux laboratoires la méthode utilisée pour la détection de la mutation ainsi que les guidelines suivies.

3.1 Résultats par échantillon

Echantillon	Résultats attendus	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
F10003744	HER2 positif	HER2 positif	25 (100)
F10003492	HER2 négatif*	HER2 négatif	23 (92)
		HER2 positif	1(4)**
		Non déterminé	1 (4)

*Déterminé par consensus des réponses des laboratoires participants

** Il a été décidé de ne pas attribuer de score à ce participant car il a suivi correctement les guidelines ASCO-CAP. Néanmoins, sa réponse est en contradiction avec la réponse consensus.

Ci-dessous sont représentés les distributions des ratios HER2/CEP17 encodés pour chaque cas. La ligne verte représentant la médiane des ratios encodés par les participants.

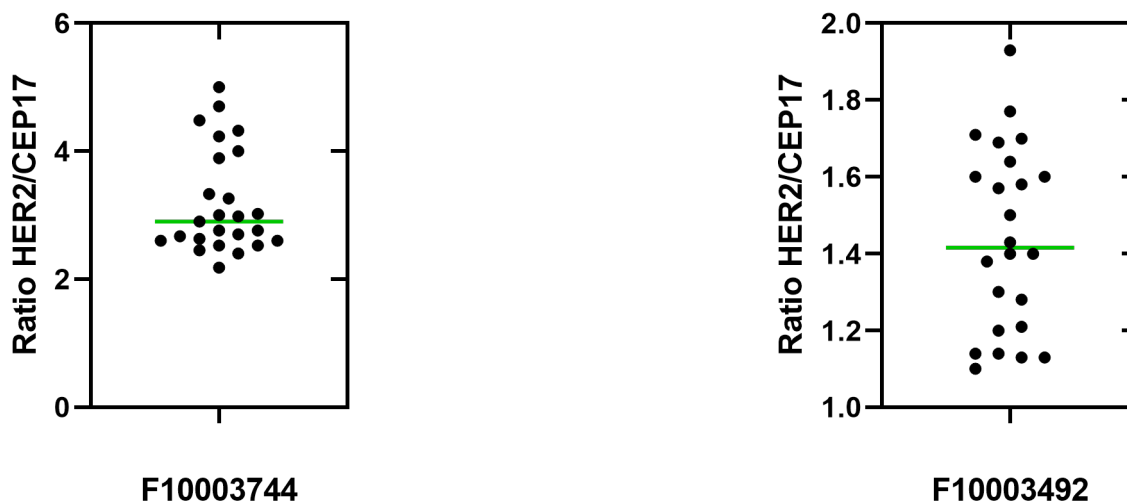


Chart 2 : Schématisation de la distribution des ratio encodés

Les schémas ci-dessous représentent la distribution des ratios HER2/CEP17 sur l'ensemble du bloc/tissu pour chacun des cas.

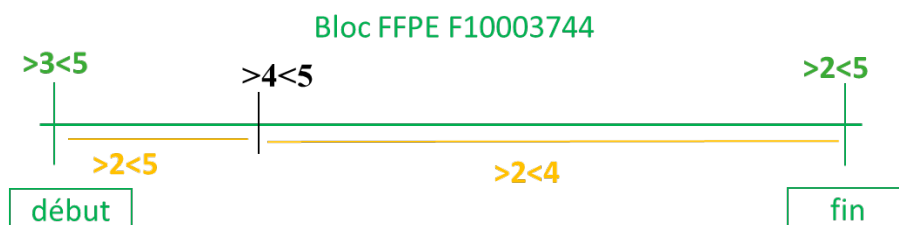


Chart 3 : Schématisation de la distribution des ratio HER2/CEP17 sur l'ensemble du bloc pour le cas F10003744 (HER2 amplifié)

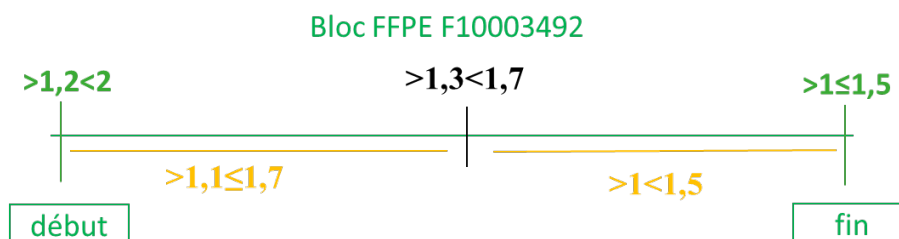


Chart 4 : Schématisation de la distribution des ratio HER2/CEP17 sur l'ensemble du bloc pour le cas F10003492 (HER2 non amplifié)

Echantillon	Conclusion (s) thérapeutique(s) encodée(s)	Nombre laboratoires
F10003744 (HER2 +)	éligible pour diverses thérapies ciblant les voies de signalisation HER2	23
	Non mentionné	2
F10003492 (HER2-)	éligible pour des thérapies ciblant des niveaux d'expression de HER2 non-amplifiés/non-surexprimés	5
	non éligible pour diverses thérapies ciblant les voies de signalisation HER2	15
	À déterminer par l'oncologue	1
	Non mentionné	2
	éligible pour diverses thérapies ciblant les voies de signalisation HER2	1

Les conclusions thérapeutiques mentionnées en vert sur ce tableau sont celles recommandées par l'ASCO-CAP (guidelines 2023). En effet, ces guidelines recommandent d'ajouter une note à leur rapport concernant les thérapies possibles (Antonio C. Wolff, et al. ; Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 1 September 2023; 147 (9): 993–1000. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2023-0950-SA>).

3.2 Résultats par laboratoire

3.2.1 Cas F10003744

Labo	Méthodologie utilisée		Résultats encodés			
	Méthode-Automate	Kit	Statut	Ratio	Guidelines	Score
1	FISH-Dako Omnis-Agilent	HER2 IQFISH pharmDx-Agilent	HER2-positif	2,98	ASCO-CAP 2018	réussi
2	FISH-Dako Omnis-Agilent	HER2 FISH pharmDx-Agilent	HER2-positif	4,7	ASCO-CAP 2018	réussi
3	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	4,48	ASCO-CAP 2018	réussi
4	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	4,23	ASCO-CAP 2018	réussi
5	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,6	ASCO-CAP 2018	réussi
6	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	3	ASCO-CAP 2018	réussi
7	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,76	ASCO-CAP 2018	réussi
8	FISH-VP2000-Abbott	PathVision HER2-DNA Abbott	HER2-positif	4	ASCO-CAP 2018	réussi
9	FISH-Dako Omnis-Agilent	HER2 IQFISH pharmDx-Agilent	HER2-positif	4,32	ASCO-CAP 2018	réussi
10	FISH-Dako Omnis-Agilent	HER2 IQFISH pharmDx-Agilent	HER2-positif	2,67	ASCO-CAP 2018	réussi
11	FISH-Dako Omnis-Agilent	HER2 FISH pharmDx-Agilent	HER2-positif	2,76	ASCO-CAP 2018	réussi
12	FISH-manuele methode	PathVision HER2-DNA Abbott	HER2-positif	3,02	ASCO-CAP 2018	réussi
13	FISH-VP2000 (+Bioview)-Abbott	PathVision HER2-DNA Abbott	HER2-positif	3,26	ASCO-CAP 2018 + Belgian Guidelines 2014	réussi
14	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	3,33	ASCO-CAP 2018	réussi
15	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	3,89	ASCO-CAP 2018	réussi
16	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,9	ASCO-CAP 2018	réussi
17	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,6	ASCO-CAP 2018	réussi

Labo	Méthodologie utilisée		Résultats encodés			
	Méthode-Automate	Kit	Statut	Ratio	Guidelines	Score
18	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,45	ASCO- CAP 2018	réussi
19	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,18	ASCO- CAP 2018	réussi
20	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,4	ASCO- CAP 2018	réussi
21	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,63	ASCO- CAP 2018 + Belgian Guidelines 2014	réussi
22	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,53	ASCO- CAP 2018	réussi
23	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,7	ASCO- CAP 2018	réussi
24	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	>5	ASCO- CAP 2018 + Belgian Guidelines 2014	réussi
25	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-positif	2,53	ASCO- CAP 2018	réussi

3.2.2 Cas F10003492

Labo	Méthodologie utilisée		Résultats encodés			
	Méthode-Automate	Kit	Statut	Ratio	Guidelines	Score
1	FISH-Dako Omnis- Agilent	HER2 IQFISH pharmDx-Agilent	HER2-négatif	1,4	ASCO- CAP 2018	réussi
2	FISH-Dako Omnis- Agilent	HER2 FISH pharmDx-Agilent	HER2-négatif	1,7	ASCO- CAP 2018	réussi
3	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,69	ASCO- CAP 2018	réussi
4	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,28	ASCO- CAP 2018	réussi

Labo	Méthodologie utilisée		Résultats encodés			
	Méthode-Automate	Kit	Statut	Ratio	Guidelines	Score
5	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,57	ASCO-CAP 2018	réussi
6	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,6	ASCO-CAP 2018	réussi
7	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,77	ASCO-CAP 2018	réussi
8	FISH-VP2000-Abbott	PathVision HER2-DNA Abbott	HER2-négatif	1,1	ASCO-CAP 2018	réussi
9	FISH-Dako Omnis-Agilent	HER2 IQFISH pharmDx-Agilent	HER2-négatif	1,14	ASCO-CAP 2018	réussi
10	FISH-Dako Omnis-Agilent	HER2 IQFISH pharmDx-Agilent	HER2-négatif	1,13	ASCO-CAP 2018	réussi
11	FISH-Dako Omnis-Agilent	HER2 FISH pharmDx-Agilent	HER2-négatif	1,4	ASCO-CAP 2018	réussi
12	FISH-manuele methode	PathVision HER2-DNA Abbott	HER2-négatif	1,64	ASCO-CAP 2018	réussi
13	FISH-VP2000 (+Bioview)-Abbott	PathVision HER2-DNA Abbott	HER2 positif	1,93	ASCO-CAP 2018 + Belgian Guidelines 2014	Non déterminé
14	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,13	ASCO-CAP 2018	réussi
15	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,38	ASCO-CAP 2018	réussi
16	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,5	ASCO-CAP 2018	réussi
17	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,3	ASCO-CAP 2018	réussi
18	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,43	ASCO-CAP 2018	réussi
19	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	Non déterminé (problème technique)	NVT	ASCO-CAP 2018	Non évalué
20	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,4	ASCO-CAP 2018	réussi
21	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,71	ASCO-CAP 2018 + Belgian Guidelines 2014	réussi

Labo	Méthodologie utilisée		Résultats encodés			
	Méthode-Automate	Kit	Statut	Ratio	Guidelines	Score
22	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,58	ASCO- CAP 2018	réussi
23	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,6	ASCO- CAP 2018	réussi
24	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,2	ASCO- CAP 2018 + Belgian Guidelines 2014	réussi
25	SISH-BenchMark ULTRA-Roche	Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay-Roche	HER2-négatif	1,21	ASCO- CAP 2018	réussi

3.3 Commentaires

3.3.1 Cas F10003744

- Tous les laboratoires ont répondu correctement pour ce cas.
- Nous avons reçu un commentaire concernant ce cas de la part de 5 laboratoires. En effet, l'un d'entre-eux a effectué de sa propre initiative une IHC sur les coupes envoyées. Il est apparu que la tumeur était hétérogène et comportait plusieurs composantes : 2 composantes invasives scorées IHC 2+ et IHC 0/1+ ainsi qu'une composantes de type DCIS scorée IHC 3+. Pour ces laboratoires, le score IHC donné comme information clinique avec les échantillons n'était donc pas le bon ou correspondait à la composantes DCIS qui n'est normalement pas prise en compte pour l'analyse ISH.
Après discussion avec le comité d'expert, il a été décidé de garder ce cas. En effet, le résultat de l'ISH est HER2 positif aussi pour la composante invasive scorée IHC 2+.

Nous souhaitons néanmoins rappeler aux laboratoires que ceux-ci peuvent émettre des commentaires concernant les échantillons directement sur le formulaire de réponse ou par email lors de l'envoi de celui-ci. En effet seul 1 des 5 laboratoires nous a envoyé cette remarque en précisant que 4 autres laboratoires avaient repéré cette hétérogénéité tumorale.

3.3.2 Cas F10003492

- Un laboratoire a indiqué ce cas comme positif ce qui est en désaccord avec le consensus des réponses données par les autres laboratoires. LE ratio HER2/CEP17 encodé par le laboratoire est de 1.93. Après discussion avec ce laboratoire, il apparait que son nombre de copie HER2/ cellule était de 6.03. Selon les guidelines ASCO-CAP, le cut-off est à 6 pour indiquer ce cas comme négatif (avec un ratio <2). Ce laboratoire n'a donc pas été scoré sur ce cas car il n'a pas commis de faute analytique ni d'interprétation.

Il a été décidé avec le comité d'expert d'ajouter une colonne au niveau du formulaire de réponse afin de demande le nombre moyen de copies HER2/cellules.

4 Méthodes utilisées

A. FISH

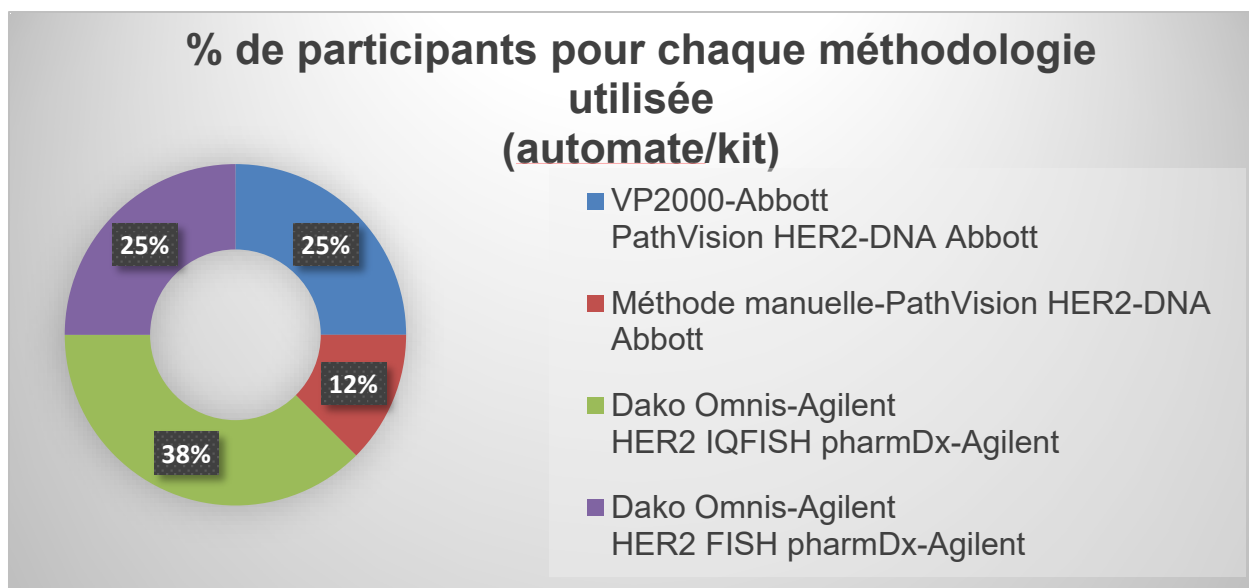


Chart 4 : Distribution des laboratoires par méthode-kit pour la détection de l'amplification du gène HER2

La méthodologie la plus utilisée par les participants pour la détection de l'amplification du gène HER2 par FISH est le kit HER2 IQFISH pharmDX de chez Agilent avec l'automate Dako Omnis de chez Agilent.

B. SISH

La méthodologie la plus utilisée par les participants pour la détection de l'amplification du gène HER2 par SISH est le kit Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay de chez Roche sur l'automate BenchMark Ultra de chez Roche.

5 Guidelines utilisées

Les guidelines les plus suivies pour établir le statut HER2 sont les guidelines ASCO-CAP 2018.

6 Conclusions sur les performances des laboratoires

Les performances des laboratoires de biologie clinique et d'anatomie pathologique sont très satisfaisantes. Seul un laboratoire n'a pas répondu en accord avec le consensus des participants pour le cas HER2 négatif. Ce laboratoire n'a pas été scoré car il a suivi les guidelines ASCO-CAP 2023 lors de l'analyse de l'échantillon. Pour éviter au maximum cette situation à l'avenir, il a été décidé avec le comité d'expert en charge de cette enquête de demander le nombre moyen de copies HER2 / cellules sur les prochains formulaires de réponse.

Nous rappelons également aux laboratoires que selon notre politique interne et notre système qualité, nous ne pouvons modifier les résultats individuels après la clôture de l'enquête et ce de manière à modifier leur rapport individuel. Seul une erreur provenant de notre fait peut mener à une modification d'un rapport individuel et donc du score attribué au laboratoire.

INTERPRETATION DU RAPPORT INDIVIDUEL

En plus de ce rapport global, vous avez également accès à un rapport individuel qui vous a été envoyé par email.

Ci-dessous vous pouvez trouver les critères d'évaluations sur lesquels se basent l'évaluation que vous avez reçue dans votre rapport individuel :

Critères d'évaluation :

Le statut IHC des blocs est confirmé par la biobanque.

Pour le bloc dont le statut est IHC 3+ , votre performance est jugée sur l'exactitude de votre réponse concernant l'amplification du gène HER2 par rapport au statut IHC confirmé par la biobanque.

Pour le bloc dont le statut est 2+ (équivoque/borderline), c'est l'analyse ISH effectuée par les laboratoires participant qui prévaut. En effet, selon les guidelines de l'ASCO-CAP2023, une analyse ISH est nécessaire pour définir l'amplification ou non du gène HER2 lorsque le statut IHC est 2+.

Dans ce cas de figure, votre performance est jugée sur l'exactitude de votre réponse concernant l'amplification du gène HER2 par rapport à la valeur consensus de l'analyse ISH réalisée par l'ensemble des laboratoires participant.

Vous pouvez trouver plus de détails dans les brochures qui sont disponibles sur notre site web à l'adresse suivante:

[Santé clinique | EEQ biologie clinique | sciensano.be](#)

- Brochure d'information générale EEQ

FIN

© Sciensano, Bruxelles 2025

Ce rapport ne peut pas être reproduit, publié ou distribué sans l'accord de Sciensano. Les résultats individuels des laboratoires sont confidentiels. Ils ne sont transmis par Sciensano ni à des tiers, ni aux membres de la Commission, des Comités d'experts ou du groupe de travail EEQ.