

**BIOLOGISCHE GEZONDHEIDSRISICO'S  
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR PATHOLOGISCHE ANATOMIE  
WERKGROEP EKE**

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE  
VOOR ANALYSES PATHOLOGISCHE ANATOMIE**

**VOORLOPIG GLOBAAL RAPPORT  
IMMUNOHISTOCHEMIE – HER2/ER/PD-L1  
ENQUETE 2024/1**

**Sciensano/Immunohistochemie/20-NL**

Biologische gezondheidsrisico's  
Kwaliteit van laboratoria  
J. Wytsmanstraat, 14  
1050 Brussel | België

[www.sciensano.be](http://www.sciensano.be)

## WERKGROEP EKE

Sciensano					
Secretariaat		TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45
		e-mail:	ql_secretariat@sciensano.be		
Vanessa Ghislain	Enquêtecoördinator	TEL:	02/642.52.08		
		e-mail:	Vanessa.Ghislain@sciensano.be		
Leden werkgroep EKE	Instelling				
Gabriela Beniuga	IPG Gosselies				
Cecile Colpaert	ZNK Turnhout				
Bart De Wiest	OLV Aalst				
Caroline Fervaille	CHU UCL Namur				
Bart Lelie	AZ-ZENO Knokke-Heist				
Herwig Van Dijck	UZ Antwerpen				

Een draft versie van dit rapport werd voorgelegd aan de leden van de werkgroep EKE op: 17/05/2024.

Dit rapport werd besproken in de vergadering van de werkgroep EKE van: /.

**Autorisatie van het rapport** : door Vanessa Ghislain, enquêtecoördinator

**Publicatiedatum** : 10/06/2024

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:  
<https://www.sciensano.be/nl/kwaliteit-van-laboratoria/eke-immunohistochemie>

# INHOUDSTAFEL

<b>1. Inleiding</b> .....	<b>4</b>
1.1. Doel van de EKE .....	4
1.2. Uitbestede activiteiten.....	4
1.3. Materiaal van de EKE .....	4
1.4. Vraag .....	5
1.5. Antwoordformulier.....	5
<b>2. Beoordeling</b> .....	<b>5</b>
2.1. Algemene criteria.....	5
2.2. Specifieke criteria per epitoom.....	5
2.2.1. HER2.....	5
2.2.2. ER .....	6
2.2.3. PD-L1 .....	6
2.3. Eindbeoordeling.....	6
2.3.1. HER2.....	6
2.3.2. ER .....	7
2.3.3. PD-L1 .....	7
<b>3. Resultaten</b> .....	<b>7</b>
3.1. Deelname aan de EKE .....	7
3.1.1. HER2 en ER.....	7
3.1.2. PD-L1 .....	7
3.2. Overzicht van de methoden .....	8
3.3. Overzicht van de resultaten .....	8
3.3.1. HER2 en ER.....	8
3.3.2. PD-L1 .....	9
3.4. Resultaten per antilichaam .....	9
3.4.1. HER2.....	9
3.4.2. ER .....	10
3.4.3. PD-L1 .....	10
3.5. Resultaten van de HER2 interpretatie.....	10
3.5.1. Score biopt 1 .....	10
3.5.2. Score biopt 2 .....	11
3.5.3. Score biopt 3 .....	11
3.5.4. Score biopt 4 .....	12
3.5.5. Score biopt 5 .....	12
3.5.6. Guidelines gevolgd voor de interpretatie van de resultaten.....	12
<b>4. Bespreking van de resultaten</b> .....	<b>13</b>
4.1. HER2 .....	13
4.2. ER.....	13
4.3. PD-L1.....	14
4.4. HER2 interpretatie .....	15
<b>5. Beelden</b> .....	<b>16</b>

# 1. Inleiding

Dit document bestaat uit een overzicht en een bespreking van de resultaten van de externe kwaliteitsevaluatie (EKE) Immunohistochemie 2024/1 (HER2/ER/PD-L1) en een samenvatting van de individuele opmerkingen en aanbevelingen.

## 1.1. DOEL VAN DE EKE

Deze EKE had als doel de kwaliteit van de immunohistochemische kleuringen HER2, ER en PD-L1 te evalueren.

## 1.2. UITBESTEDE ACTIVITEITEN

Het weefselmateriaal is afkomstig van het laboratorium pathologische ontleedkunde van het OLV ziekenhuis te Aalst.

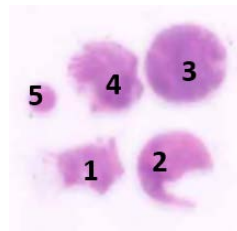
## 1.3. MATERIAAL VAN DE EKE

Het opgestuurde materiaal bestond uit ongekleurde paraffinecoupes met punchbiopten afkomstig van operatiestukken. De biopten bestonden zowel uit normale weefsels als uit klinisch relevante tumoren en toonden een verschillend niveau van proteïne-expressie (hoog, gemiddeld, laag, geen expressie).

De multiblokken werden vrijgegeven door de werkgroep EKE op 12/02/2024. De evaluatie van de HER2 multiblok gebeurde aan de hand van IHC kleuringen met de antilichamen van Ventana/Roche (kloon 4B5) en Dako/Agilent (polyclonaal antilichaam) en een in situ hybridisatie (SISH). De coupes werden bijkomend gekleurd door NordiQC (Pathway van Roche en HercepTest van Agilent).

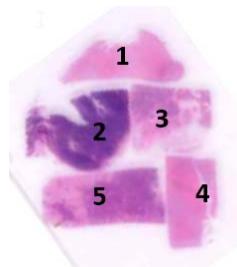
De coupe voor **HER2** bestond uit biopten met :

1. Borstcarcinoom
2. Borstcarcinoom
3. Borstcarcinoom
4. Borstcarcinoom
5. Borstcarcinoom



De coupe voor **ER** bestond uit biopten met :

1. Normale cervix
2. Normale tonsil
3. Borstcarcinoom
4. Borstcarcinoom
5. Borstcarcinoom



De coupe voor **PD-L1** bestond uit biopten met :

1. Placenta
2. Tonsil (fixatie 8u.)
3. Tonsil (fixatie 32u.)



De homogeniteit van de stalen werd getest door het laboratorium pathologische ontleedkunde van het OLV ziekenhuis te Aalst. De homogeniteit werd nagegaan door microscopische controle van de immunohistochemische kleuring op meerdere niveaus (uitgevoerd elke 30 coupes). De stalen werden beschouwd als homogeen (in die zin dat elk panel van coupes identieke informatie bevat) en stabiel tot het einde van de analyseperiode.

## 1.4. VRAAG

Er werd gevraagd om de coupes te kleuren voor HER2, ER en PD-L1, volgens de standaardprocedures van het laboratorium. Voor PD-L1 werd gevraagd om enkel klonen 22C3 en SP263 (of beiden) te gebruiken. Een eigen controlecoupe kon worden toegevoegd (controle extern aan het te testen weefsel); voor HER2 diende de controle verplicht mee opgestuurd te worden. Er werd gevraagd om de stalen te behandelen zoals patiëntenstalen, d.w.z. dat de stalen dienden geïntegreerd te worden in de routine samen met patiëntenstalen. Er werd ook gevraagd om de HER2 score voor elk van de biopten te registreren. Voor ER en PD-L1 werd geen interpretatie gevraagd.

## 1.5. ANTWOORDFORMULIER

Er werd gevraagd een antwoordformulier in te vullen betreffende de gebruikte technieken. Dit formulier werd opgesteld door de enquêtecoördinator en werd meegestuurd met de coupes.

# 2. Beoordeling

De evaluatie van de coupes werd gezamenlijk en simultaan uitgevoerd in 2 sessies met 2, respectievelijk 3, anatoom-pathologen en de enquêtecoördinator, Vanessa Ghislain (Sciensano). De eerste sessie vond plaats op 8 april 2024 in de UCL in Brussel; de tweede sessie vond plaats op 15 april 2024 in het UZ Brussel. Voor bijkomende anonimatisatie werden de coupes niet geïdentificeerd aan de hand van hun deelnemersnummer (QMLxxx), maar d.m.v. een willekeurig nummer enkel gekend door de EKE coördinator. Deze administratieve en wetenschappelijke structuur garandeert de kwaliteit en de anonimiteit van de resultaten. Voor HER2 werden ook de controles beoordeeld (zie verder). De scores gerapporteerd voor de interpretatie van de HER2 biopten werden geëvalueerd maar telden niet mee voor het eindresultaat.

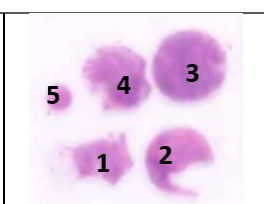
## 2.1. ALGEMENE CRITERIA

Algemeen is de beoordeling gebaseerd op :

- **de specificiteit** : er moet een voldoende en specifiek signaal aanwezig zijn;
- **de achtergrond** : in principe mag een immunohistochemische kleuring geen aspecifieke achtergrond genereren;
- **de morfologie** : de kleuring mag de morfologie zo weinig mogelijk wijzigen.

## 2.2. SPECIFIEKE CRITERIA PER EPITOOPT

### 2.2.1. HER2

Biopten		IHC verwacht resultaat*#	ISH* (ratio)
1. Borstcarcinoom		1) 3+	1) Amplified (3.98)
2. Borstcarcinoom		2) 0	2) Not amplified (-)
3. Borstcarcinoom		3) 2+ (§)	3) Not amplified (1.18)
4. Borstcarcinoom		4) 1+ (§)	4) Not amplified (1.08)
5. Borstcarcinoom		5) 2+	5) Amplified (4.60)

(\*) Kleuringen uitgevoerd cfr. punt 1.3; scoring volgens de 2018 ASCO/CAP guidelines.

(#) Het verwachte resultaat is de consensus score van de werkgroep EKE.

(§) Het resultaat (de score) is geslaagd als de kleuring overeenkomt met een score 1+ of 2+.

## Beoordeling controleweefsel van het laboratorium :

Controleweefsel aanwezig?	Conform de richtlijnen*?	Richtlijnen*
Ja / Neen	Conform / Niet conform	Er dient minstens een sterk positieve (3+) en een negatieve (1+ en/of 0) controle als dagelijks controlemateriaal te worden gebruikt. Zwak positieve (2+) controles zijn sterk aanbevolen.

- (\*) - Praktijkrichtlijn voor de erkende laboratoria voor pathologische anatomie, versie 2.2, 09/10/2023  
- Update of the Belgian guidelines for HER2 testing in breast cancer  
Lambein K., Guiot Y., Galant C., Salgado R., Colpaert C.  
Belg J Med Oncol 2014;8(4):109-15

### 2.2.2. ER

- 1) **Cervix** : matig tot sterke nucleaire aankleuring van bijna alle squameuze en columnaire (indien aanwezig) epitheelcellen en van de stromale cellen (uitgezonderd endotheliale en lymfoïde cellen)
- 2) **Tonsil** : minstens zwak tot matige nucleaire aankleuring in verspreide folliculaire dendritische cellen/T-cellen en squameuze epitheelcellen
- 3) **Borstcarcinoom** : sterke nucleaire aankleuring in meer dan 90% van de tumorale cellen
- 4) **Borstcarcinoom** : geen aankleuring of minder dan 1% zwakke nucleaire aankleuring van de tumorale cellen
- 5) **Borstcarcinoom** : matige nucleaire aankleuring in ongeveer 20% (d.w.z. in meer dan 10%) van de tumorale cellen

### 2.2.3. PD-L1

1) **Placenta** : matig tot sterke (voornamelijk membraanire) aankleuring van bijna alle trofoblast cellen

2-3) **Tonsil (fixatie 8u./32u.)** :

- matig tot sterke (voornamelijk membraanire) aankleuring van het cryptepitheel
- zwak tot matige (granulaire, membraanire) aankleuring van verspreide kiemcentrum macrofagen en lymfocyten, maar ook van interfolliculaire lymfocyten en macrofagen
- geen aankleuring in de meeste lymfocyten en in het normaal meerlagig plaveiselcelepitheel (oppervlakte epitheel)

## 2.3. EINDBEOORDELING

Elke kleuring kreeg een eindbeoordeling, gebaseerd op volgende criteria (referentie : [www.nordiqc.com](http://www.nordiqc.com)).

### 2.3.1. HER2

- **Optimaal** : de kleuring van biopt 5 komt overeen met een score 2+; de kleuring van biopt 3 komt overeen met een score 1+ of 2; er is geen cytoplasmatische aankleuring
- **Goed** : de kleuring van biopt 1 komt overeen met een score 2+ of algemeen weinig intense membraanire aankleuring of te zwakke tegenkleuring of er is zwakke cytoplasmatische aankleuring die niet interfereert met de interpretatie van de membraanire aankleuring
- **Borderline** : vals positieve aankleuring (bv. de kleuring van biopt 2 komt overeen met een score 2+) of er is cytoplasmatische aankleuring die interfereert met de interpretatie van de membraanire aankleuring; optimalisatie van het protocol is nodig
- **Onvoldoende** : de kleuring van biopt 1 of biopt 5 komt overeen met een score 0 of 1+; optimalisatie van het protocol is dringend nodig

### 2.3.2. ER

- **Optimaal** : de kleuring komt overeen met de criteria hierboven beschreven (zie 2.2.2.)
- **Goed** : algemeen matige aankleuring (bv. te zwakke aankleuring in cervix of tonsil) of cytoplasmatische aankleuring die niet interfereert met de interpretatie of te zwakke tegenkleuring
- **Borderline** : vals positieve aankleuring in het endotheel van het cervixbiopt of cytoplasmatische aankleuring die interfereert met de interpretatie of onvoldoende aankleuring in één van de borstbiopten (bv.  $\geq 1\%$  en  $< 10\%$  positiviteit in biopt 3 of 5) of geen aankleuring in cervix of tonsil; optimalisatie van het protocol is nodig
- **Onvoldoende** : vals negatieve of vals positieve aankleuring in één van de borstbiopten (d. w.z.  $< 1\%$  positiviteit in biopt 3 of 5 of  $> 10\%$  positiviteit in biopt 4) of constante overkleuring; optimalisatie van het protocol is dringend nodig

### 2.3.3. PD-L1

- **Optimaal** : perfecte of quasi perfecte aankleuring in alle weefsels
- **Goed** : voldoende aankleuring in alle weefsels; niettemin is optimalisatie van het protocol mogelijk voor een betere sensitiviteit en/of signal-to-noise ratio
- **Borderline** : onvoldoende aankleuring, bv. algemeen te zwakke kleuring of een vals negatieve of vals positieve kleuring in één van de weefsels; optimalisatie van het protocol is nodig
- **Onvoldoende** : sterk onvoldoende aankleuring, bv. een vals negatieve of vals positieve kleuring in meerdere weefsels; optimalisatie van het protocol is dringend nodig

## 3. Resultaten

### 3.1. DEELNAME AAN DE EKE

#### 3.1.1. HER2 en ER

Het deelnamepercentage bedroeg 56/59 (95%) voor HER2 en 58/59 (98%) voor ER.

Gewest	Aantal laboratoria dat stalen ontving (ingeschrevenen)	Aantal laboratoria dat een HER2 coupe terugstuurde	Aantal laboratoria dat een ER coupe terugstuurde
Vlaams gewest	36	34	36
Brussels gewest	8	8	8
Waals gewest	15	14	14
Totaal	59	56	58

#### 3.1.2. PD-L1

Het deelnamepercentage bedroeg 42/46 (91%). De 4 laboratoria die geen coupe terugstuurden besteden de test uit.

Gewest	Aantal laboratoria dat stalen ontving (ingeschrevenen)	Aantal laboratoria dat een PD-L1/22C3 coupe terugstuurde	Aantal laboratoria dat een PD-L1/SP263 coupe terugstuurde	Aantal laboratoria dat 2 PD-L1 coupes (22C3 en SP263) terugstuurde
Vlaams gewest	28	20	5	1
Brussels gewest	6	2	1	3
Waals gewest	12	5	3	2
Totaal	46	27	9	6

Er werd aan de deelnemers ook gevraagd of ze deelnemen aan andere EKE of interlaboratorium vergelijkingen voor PD-L1 immunohistochemie :

Antwoorden	N
Neen	8*
Ja :	31*
NordiQC	21
ESP/SEKK	5
QuIP	5
UKNEQAS	3
AFAQAP	2
CAP	1

(\*) Eén laboratorium heeft deze vraag niet beantwoord. 2 Laboratoria besteden de test uit en werden niet opgenomen in de tabel, hoewel ze een coupe terugstuurden. Sommige laboratoria nemen deel aan meerdere EKE-programma's.

### 3.2. OVERZICHT VAN DE METHODEN

De kleuringen werden door alle laboratoria uitgevoerd d.m.v. een automaat :

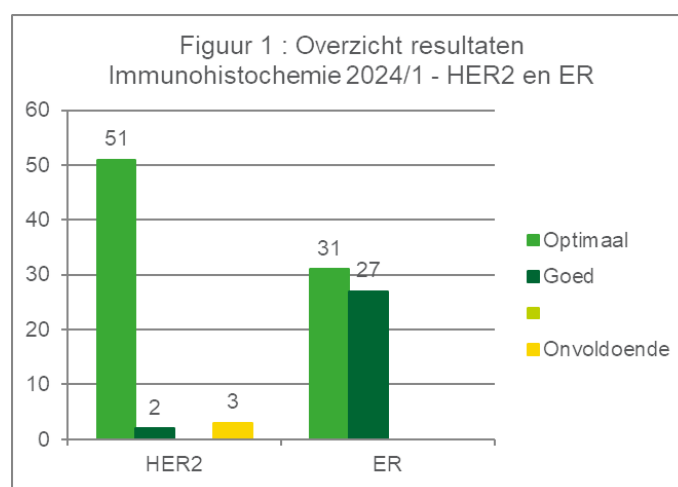
Antwoorden	HER2	ER	PD-L1/22C3	PD-L1/SP263
Ventana Ultra	35	35	19	14
Dako Omnis	17	19	13	-
Dako Autostainer	2	2	1	-
Leica Bond III	2	2	-	-
Totaal	56	58	33	15*

(\*) Eén laboratorium heeft de gebruikte automaat niet vermeld.

### 3.3. OVERZICHT VAN DE RESULTATEN

#### 3.3.1. HER2 en ER

Eindresultaat	HER2	ER
Optimaal	51 (91%)	31 (53%)
Goed	2 (4%)	27 (47%)
Borderline	0	0
Onvoldoende	3 (5%)	0
Totaal	56	58

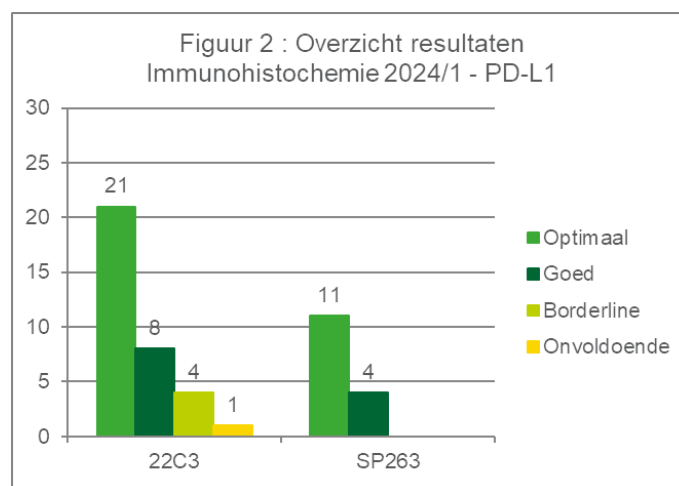




### 3.3.2. PD-L1

Eindresultaat	22C3	SP263
Optimaal	21 (62%)	11 (73%)
Goed	8 (23%)	4 (27%)
Borderline	4 (12%)	0
Onvoldoende	1 (3%)	0
Totaal	34*	15

(\*) Eén laboratorium stuurde 2 coupes op, gekleurd met dezelfde kloon, maar met een andere techniek. Voor kloon 22C3 zijn er dus 34 resultaten voor 33 deelnemers.



## 3.4. RESULTATEN PER ANTILICHAAM

### 3.4.1. HER2

HER2							
Kloon	N	Producent	Optimaal	Goed	Borderline	Onvoldoende	Aanvaardbaar*
<b>Geconcentreerde antilichamen (n = 15)</b>							
Polyclonaal	15	Dako/Agilent Technologies	11	1	0	3	80%
<b>Ready-To-Use antilichamen (n = 41)</b>							
rm 4B5	33	Cell Marque/Ventana/Roche	32	1	0	0	100%
rm DG44 (HercepTest)	7	Dako/Agilent Technologies	7	0	0	0	100%
mm CB11	1	Leica / Novocastra	1	0	0	0	1/1

(\*) optimaal/goed  
 mm = mouse monoonaal antilichaam  
 rm = rabbit monoonaal antilichaam

### 3.4.2. ER

ER							
Kloon	N	Producent	Optimaal	Goed	Border-line	Onvoldoende	Aanvaardbaar*
<b>Geconcentreerde antilichamen (n = 1)</b>							
rm EP1	1	Dako/Agilent Technologies	1	0	0	0	1/1
<b>Ready-To-Use antilichamen (n = 57)</b>							
rm SP1	35	Cell Marque/Ventana/Roche	11	24	0	0	100%
rm EP1	20	Dako/Agilent Technologies	17	3	0	0	100%
mm 6F11	2	Leica/Novocastra	2	0	0	0	2/2

(\*) optimaal/goed

mm = mouse monoclonaal antilichaam

rm = rabbit monoclonaal antilichaam

### 3.4.3. PD-L1

PD-L1							
Kloon	N	Producent	Optimaal	Goed	Border-line	Onvoldoende	Aanvaardbaar*
<b>Geconcentreerde antilichamen (n = 21)</b>							
mm 22C3	21	Dako/Agilent Technologies	9	7	4	1	76%
<b>Ready-To-Use antilichamen (n = 28)</b>							
rm SP263	15	Cell Marque/Ventana/Roche	11	4	0	0	100%
mm 22C3	13	Dako/Agilent Technologies	12	1	0	0	100%

(\*) optimaal/goed

mm = mouse monoclonaal antilichaam

rm = rabbit monoclonaal antilichaam

## 3.5. RESULTATEN VAN DE HER2 INTERPRETATIE

### 3.5.1. Score biopt 1

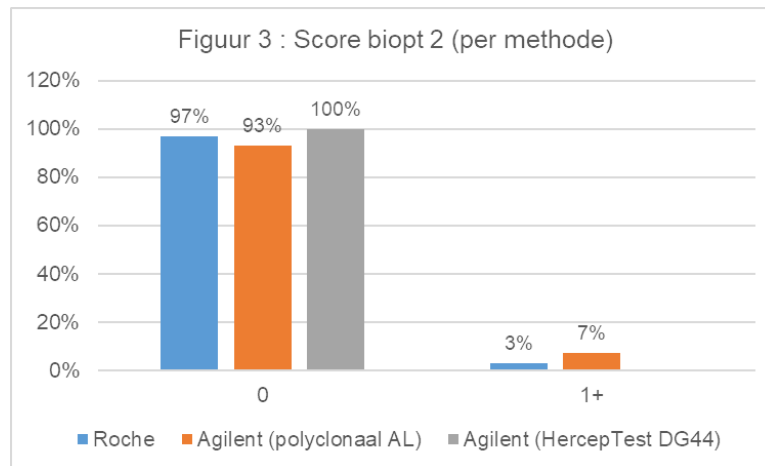
Het verwachte resultaat voor dit biopt was **score 3+**.

Antwoorden	Roche (N)	Agilent (N)	Leica (N)
3+	33	22	1

### 3.5.2. Score biopt 2

Het verwachte resultaat voor dit biopt was **score 0**.

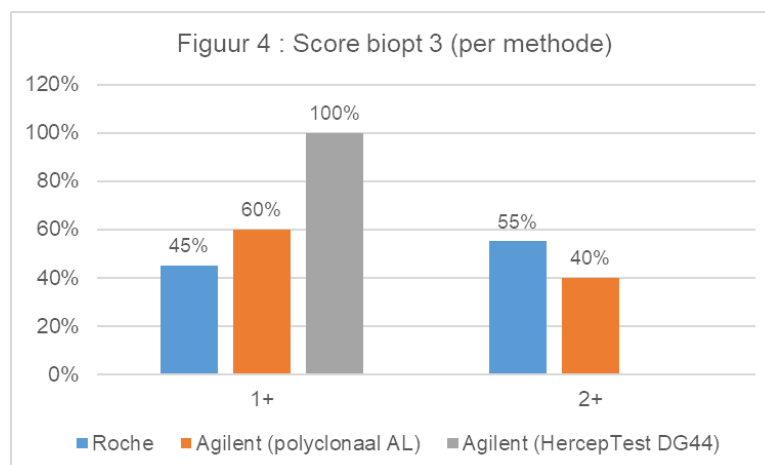
Antwoorden	Roche (N)	Agilent (N)	Leica (N)
0	32	21	1
1+	1	1	0



### 3.5.3. Score biopt 3

Het verwachte resultaat voor dit biopt was **score 2+**.

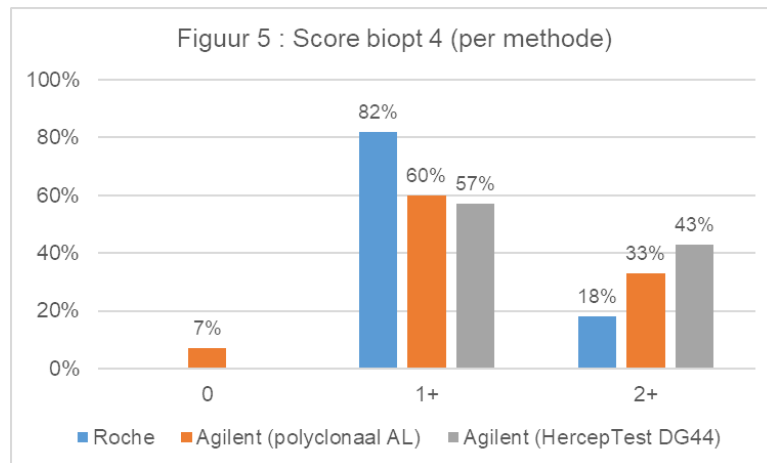
Antwoorden	Roche (N)	Agilent (N)	Leica (N)
1+	15	16	1
2+	18	6	0



### 3.5.4. Score biopt 4

Het verwachte resultaat voor dit biopt was **score 1+**.

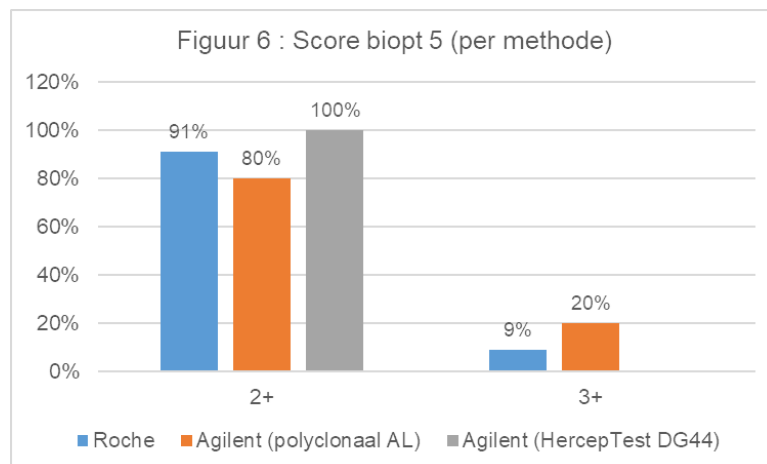
Antwoorden	Roche (N)	Agilent (N)	Leica (N)
0	0	1	0
1+	27	13	0
2+	6	8	1



### 3.5.5. Score biopt 5

Het verwachte resultaat voor dit biopt was **score 2+**.

Antwoorden	Roche (N)	Agilent (N)	Leica (N)
2+	30	19	1
3+	3	3	0



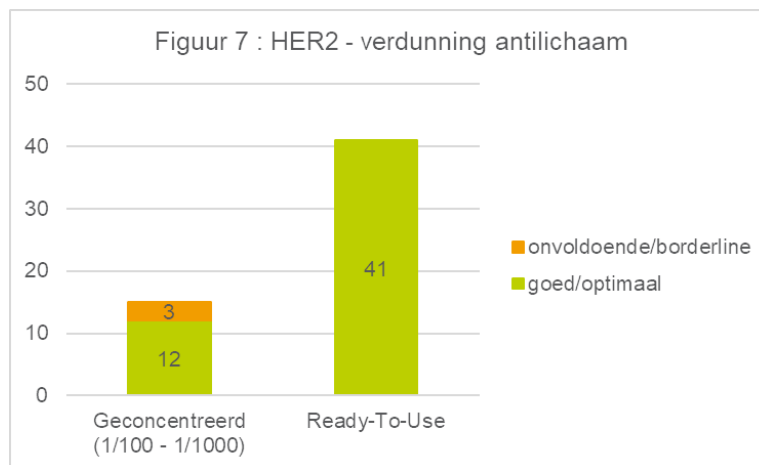
### 3.5.6. Guidelines gevolgd voor de interpretatie van de resultaten

Antwoorden	N
ASCO/CAP Guidelines 2018	53
ASCO/CAP Guidelines 2018 – Belgian guidelines 2014	1
Belgian Guidelines 2014	2

## 4. Bespreking van de resultaten

### 4.1. HER2

- De HER2 kleuring was van optimale of goede kwaliteit bij 53/56 deelnemers (95%) (zie figuur 1).
- Er was een controlecoupe aanwezig bij 55/56 deelnemers (98%). De controlecoupe was conform in 51/55 (93%) gevallen.
- De meest gebruikte antilichamen zijn kloon 4B5 (33/56 laboratoria of 59%) en het polyclonaal antilichaam A0485 (15/56 laboratoria of 27%).
- Een geconcentreerd antilichaam werd in 15/56 laboratoria (27%) gebruikt, een Ready-To-Use antilichaam in 41/56 laboratoria (73%) (zie figuur 7).



- 3 Laboratoria behaalden een onvoldoende resultaat omdat de kleuring van biopt 5 (2+/A) overeenkwam met een score 1+.
- Eén laboratorium behaalde een resultaat 'goed' omdat de kleuring van biopt 1 (3+/A) overeenkwam met een score 2+; 1 laboratorium behaalde een resultaat 'goed' door de aanwezigheid van een vrij sterke achtergrond.

### 4.2. ER

- De ER kleuring was van optimale of goede kwaliteit bij 58/58 deelnemers (100%) (zie figuur 1).
- Er was een controlecoupe aanwezig bij 41/58 deelnemers (71%).
- De meest gebruikte klonen zijn SP1 (35/58 laboratoria of 60%) en EP1 (21/58 laboratoria of 36%).
- Een geconcentreerd antilichaam werd in 1/58 laboratoria (2%) gebruikt, een Ready-To-Use antilichaam in 57/58 laboratoria (98%).
- Het is opmerkelijk dat 17 laboratoria die kloon SP1 van Roche gebruikten een score 'goed' kregen i.p.v. 'optimaal', omwille van een algemeen te zwakke intensiteit van de kleuring. Dit was niet het geval in onze vorige EKE (ronde 2023/1) :

EKE	Kloon	N	Producent	Optimaal	Goed	Borderline	Onvoldoende
2024/1	rm SP1	35	Cell Marque/Ventana/Roche	11	24	0	0
2023/1	rm SP1	35	Cell Marque/Ventana/Roche	34	1	0	0

Gebruik van deze kloon leidde ook bij NordiQC tot een toename van onvoldoende resultaten (Assessment Runs B36-2023 en B37-2024), voornamelijk getypeerd door een

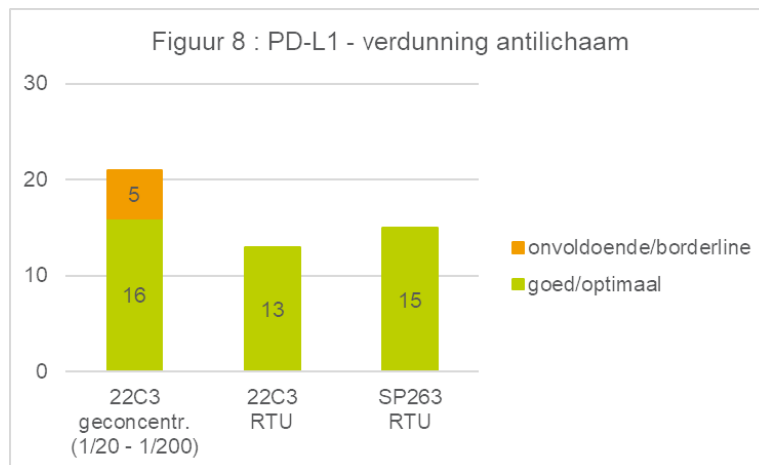
verminderde analytische sensitiviteit. Er werd tot op heden door NordiQC geen verklaring gevonden voor de inferieure performantie van dit antilichaam. De firma werd hiervan op de hoogte gesteld en plant het probleem te onderzoeken. **Het resultaat van hun onderzoek zal volgen in het definitief globaal rapport.**

Bij de overige 7 laboratoria die kloon SP1 van Roche gebruikten en een score 'goed' kregen i.p.v. 'optimaal' was dit te wijten aan de aanwezigheid van een lichte achtergrond en/of een zwakke tegenkleuring.

- Cervix en tonsil worden door NordiQC aanbevolen als positieve en negatieve controle. Bijna alle epitheelcellen van het plaveiselcelepitheel en van de klieren van de cervix moeten matig tot sterk aankleuren, evenals de meeste stromale cellen. Endotheliale en lymfoïde cellen mogen niet aankleuren. Als bijkomende controle om de sensitiviteit te evalueren kan tonsil worden gebruikt : er moet minstens een zwakke tot matige aankleuring van verspreide cellen in de kiemcentra (meestal folliculaire dendritische cellen) en van het plaveiselcelepitheel aanwezig zijn. B-cellen in de mantelzones en in de kiemcentra mogen niet aankleuren.

### 4.3. PD-L1

- De PD-L1 kleuring, uitgevoerd met kloon 22C3, was van optimale of goede kwaliteit bij 29/34 deelnemers (85%) (zie figuur 2).
- De PD-L1 kleuring, uitgevoerd met kloon SP263, was van optimale of goede kwaliteit bij 15/15 deelnemers (100%) (zie figuur 2).
- Er was een controlecoupe aanwezig bij 38/49 kleuringen (78%).
- Voor 21/49 kleuringen (43%) werd een geconcentreerd antilichaam gebruikt, voor 28/49 kleuringen (57%) werd een Ready-To-Use antilichaam gebruikt (zie figuur 8).



- Eén kleuring was 'onvoldoende', doordat er bijna geen aankleuring aanwezig was in de placenta (sterke expressor).
- 4/49 kleuringen werden geëvalueerd als 'borderline', te wijten aan :
  - een algemeen te zwakke kleuring bij 2 coupes
  - een te sterke kleuring bij 2 coupes
- 12/34 kleuringen werden geëvalueerd als 'goed'. Dit resultaat werd in 8/12 gevallen getypeerd door een eerder zwakke kleuring.
- Placenta en tonsil worden door NordiQC aanbevolen als positieve en negatieve controle. Deze weefsels waren het onderwerp van deze EKE, het aankleuringspatroon werd beschreven onder punt 2.2.3.

#### 4.4. HER2 INTERPRETATIE

- De consensus interpretatie van de deelnemers kwam overeen met het verwachte resultaat (in vet in de tabel hieronder) voor de biopten 1, 2, 4 en 5, maar niet voor biopt 3 :

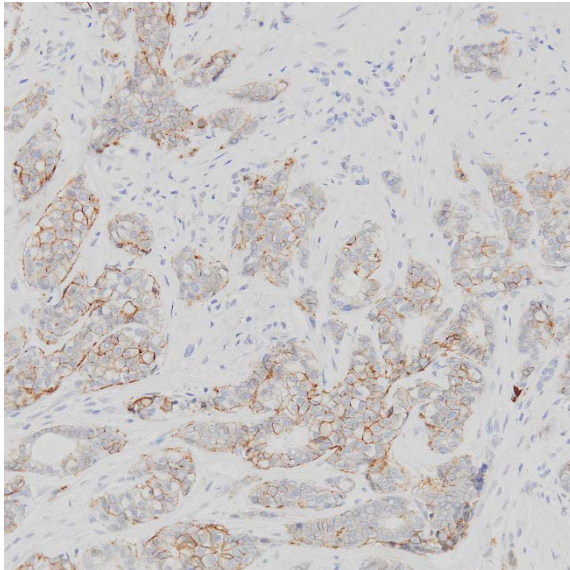
Antwoorden	Biopt 1	Biopt 2	Biopt 3	Biopt 4	Biopt 5
Verwacht resultaat	3+/A*	0/NA*	2+/NA	1+/NA	2+/A
0	-	96%	-	2%	-
1+	-	4%	57%	71%	-
2+	-	-	43%	27%	89%
3+	100%	-	-	-	11%

(\*) A = amplified, NA = not amplified

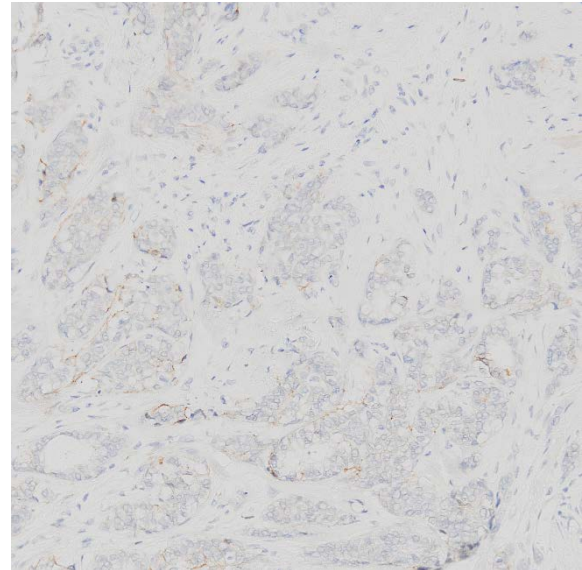
- Het gebrek aan consensus voor biopt 3 houdt verband met de gebruikte methode (zie ook figuur 4). Meer bepaald is er voor biopt 3 geen consensus tussen de resultaten bekomen met de 2 verschillende leveranciers.
- In deze EKE zijn de IHC en ISH resultaten voor elk biopt concordant en hebben we geen overinterpretatie van de IHC vastgesteld. Dit wil zeggen dat de 3 niet geamplificeerde biopten van deze EKE door geen enkel laboratorium als 3+ werden gekleurd en/of geïnterpreteerd. Het is momenteel echter nog verplicht om een bevestiging via ISH uit te voeren voor biopten gescoord als 3+. Als de ISH bevestiging op 3+ biopten wordt afgeschaft, worden deze onmiddellijk beschouwd als HER2 positief en dreigt het gevaar van overinterpretatie van de tumor en een onnodige behandeling van de patiënt.

## 5. Beelden

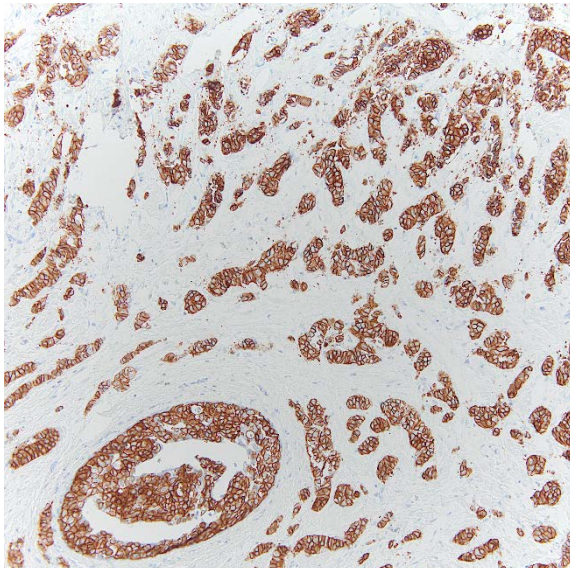
### HER2



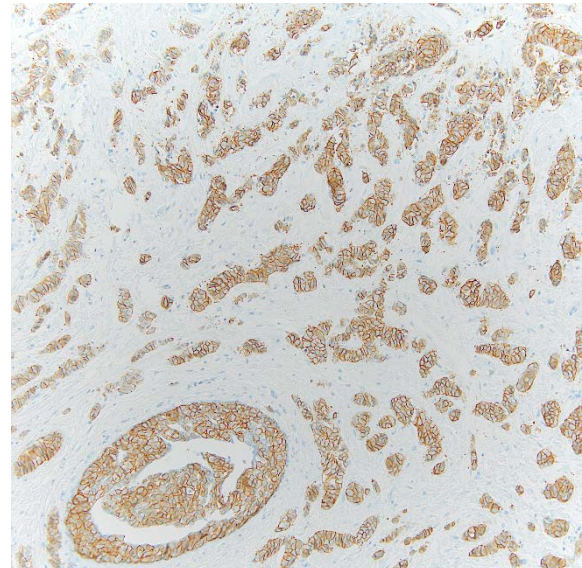
**Biopt 5 (2+/amplified) – optimaal** : score 2+, optimale kleuring



**Biopt 1 (2+/amplified) – onvoldoende** : de kleuring komt technisch gezien overeen met een score 1+, maar werd door het laboratorium geïnterpreteerd als score 2+



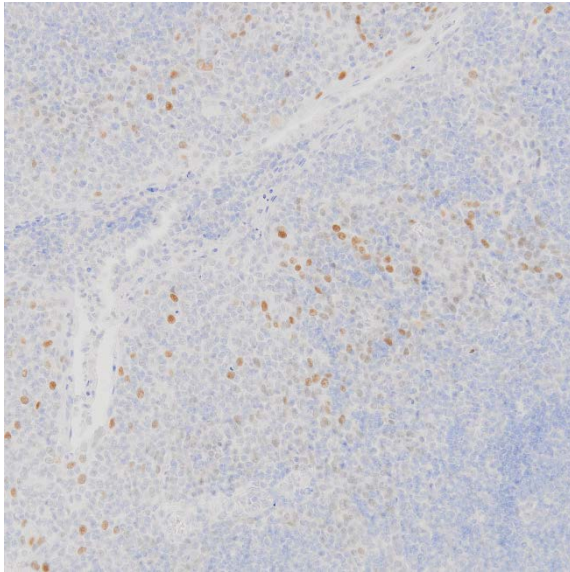
**Biopt 1 (3+/amplified) – optimaal** : sterke, complete, membraire aankleuring in >10% van de tumorale cellen, waarneembaar op lage vergroting



**Biopt 1 (3+/amplified) – goed** : de kleuring komt technisch gezien overeen met een score 2+ (de membraankleuring is te weinig intens), maar werd door het laboratorium geïnterpreteerd als score 3+



## ER

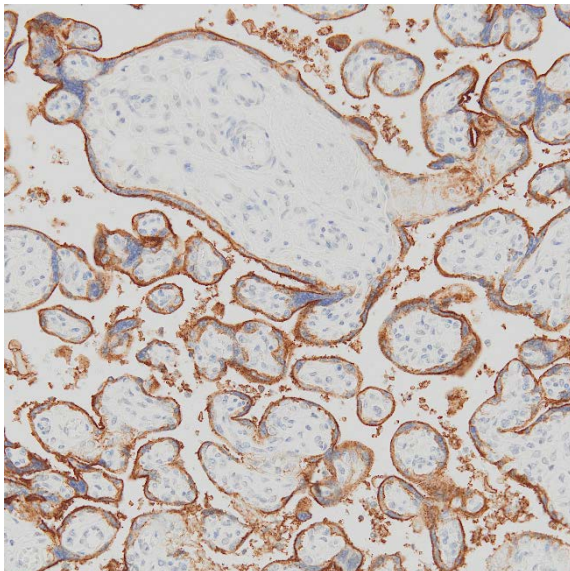


**Tonsil – optimaal** : zwakke expressor (sensitiviteit !); minstens zwak tot matige nucleaire aankleuring in verspreide folliculaire dendritische cellen/T-cellen en squameuze epitheelcellen

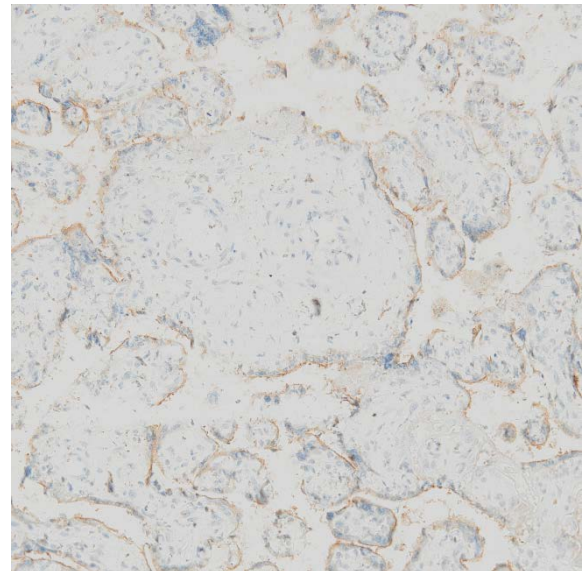


**Tonsil – goed** : algemeen zwakke intensiteit van de kleuring

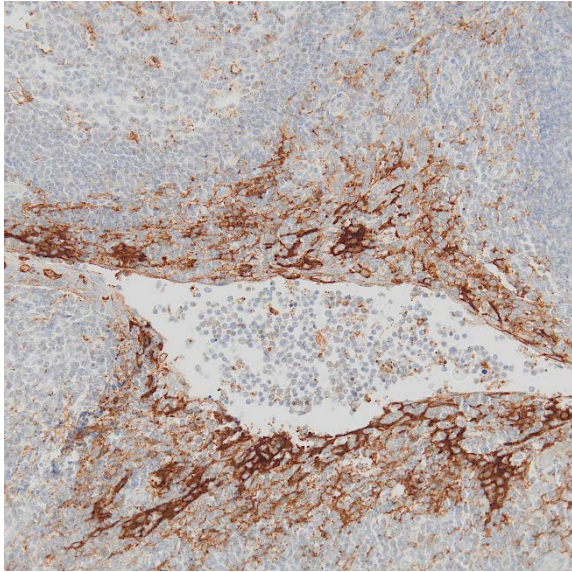
## PD-L1



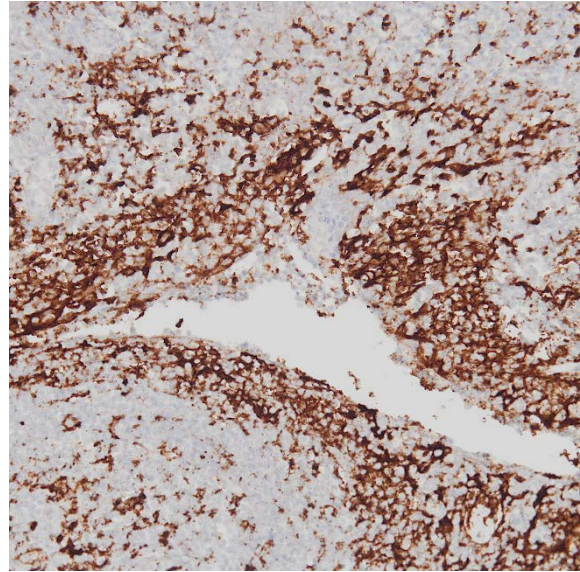
**Placenta – optimaal** : matig tot sterke aankleuring van bijna alle trofoblast cellen



**Placenta – onvoldoende** : in de placenta is nauwelijks aankleuring aanwezig



**Tonsil – optimaal** : matig tot sterke (voornamelijk membraire) aankleuring van het cryptepitheel; zwak tot matige aankleuring van verspreide klemcentrum macrofagen en lymfocyten, maar ook van interfolliculaire lymfocyten en macrofagen



**Tonsil – borderline** : zeer sterke kleuring (granulair), waardoor er nauwelijks membraire aankleuring waarneembaar is

---

**EINDE**

---