

**BIOLOGISCHE GEZONDHEIDSRISICO'S
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE*

**DEFINITIEF GLOBAAL RAPPORT
IMMUNOHISTOCHEMIE – HER2/ER/PD-L1
ENQUETE 2025/1**

* KB 05/12/2011

Sciensano/Immunohistochemie/23/NL

Biologische gezondheidsrisico's
Kwaliteit van laboratoria
Juliette Wytsmanstraat 14
1050 Brussel | België

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	Coördinator	Tel:	02/642.52.08		
		E-mail:	Vanessa.Ghislain@sciensano.be		
Stephane De Craeye	plaatsvervangend coördinator	Tel:	02/642.53.95		
		Email:	Stephane.decraeye@sciensano.be		
Leden werkgroep EKE	Instelling				
Gabriela Beniuga	IPG Gosselies				
Cecile Colpaert	ZNK Turnhout				
Bart De Wiest	AZORG 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 08/08/2025.

De leden van de werkgroep EKE werden uitgenodigd om hun opmerkingen per e-mail te versturen.

Autorisatie van het rapport : door Stephane De Craeye, plaatsvervangend coördinator

Publicatiedatum : 26/08/2025

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

INHOUDSTAFEL

1. Inleiding	4
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
2. Beoordeling	5
2.1. Algemene criteria.....	5
2.2. Specifieke criteria per epitoom.....	6
2.2.1. HER2.....	6
2.2.2. ER	6
2.2.3. PD-L1	6
2.3. Eindbeoordeling.....	7
2.3.1. HER2.....	7
2.3.2. ER	7
2.3.3. PD-L1	7
3. Resultaten	8
3.1. Deelname aan de EKE	8
3.1.1. HER2 en ER.....	8
3.1.2. PD-L1	8
3.2. Overzicht van de methoden	8
3.3. Overzicht van de resultaten	9
3.3.1. HER2 en ER.....	9
3.3.2. PD-L1	9
3.4. Resultaten per antilichaam	10
3.4.1. HER2.....	10
3.4.2. ER	10
3.4.3. PD-L1	10
3.5. Resultaten van de HER2 interpretatie.....	11
3.5.1. Score biopt 1	11
3.5.2. Score biopt 2	11
3.5.3. Score biopt 3	12
3.5.4. Score biopt 4	12
3.5.5. Score biopt 5	13
3.5.6. Guidelines gevolgd voor de interpretatie van de resultaten.....	13
4. Bespreking van de resultaten	13
4.1. HER2	13
4.2. ER.....	14
4.3. PD-L1.....	15
4.4. HER2 interpretatie	16
5. Beelden	18

1. Inleiding

Dit document bestaat uit een overzicht en een bespreking van de resultaten van de externe kwaliteitsevaluatie (EKE) Immunohistochemie 2025/1 (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 AZORG ziekenhuis te Aalst.

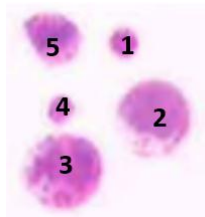
1.3. MATERIAAL VAN DE EKE

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 11/02/2025. 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).

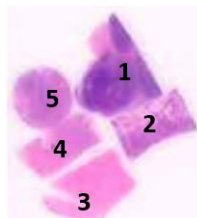
De coupe voor **HER2** bestond uit biopten met :

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



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

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

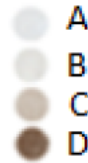


De coupe voor **PD-L1** bestond uit biopten met :

- Biopten
1. Tonsil
 2. Placenta
 3. Lever



- Cellijnen
- A) Ductaal borstcarcinoom
 - B) Osteosarcoom
 - C) Fibrosarcoom
 - D) T-cel non-Hodgkin lymfoom



De homogeniteit van de stalen werd getest door het laboratorium pathologische ontleedkunde van het AZORG ziekenhuis te Aalst. De homogeniteit werd nagegaan door microscopische controle van de immunohistochemische kleuring op meerdere niveaus (uitgevoerd elke 25 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-L, 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 enquêtecöördinator en werd meegestuurd met de coupes.

2. Beoordeling

De evaluatie van de coupes werd gezamenlijk en simultaan uitgevoerd in 2 verschillende sessies met 2 anatoom-pathologen en de enquêtecöördinator, Vanessa Ghislain (Sciensano). De eerste sessie vond plaats op 3 april 2025; de tweede sessie vond plaats op 22 mei 2025. 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

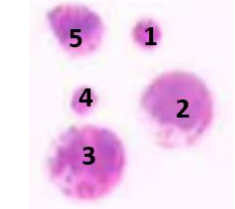
Algemeen is de beoordeling gebaseerd op :

- **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 (4.07)
2. Borstcarcinoom		2) 0	2) Not amplified (1.20)
3. Borstcarcinoom		3) 1+ (§)	3) Not amplified (1.78)
4. Borstcarcinoom		4) 2+	4) Amplified (4.51)
5. Borstcarcinoom		5) 2+ (§)	5) Not amplified (1.28)

(*) 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) **Tonsil** : minstens zwak tot matige nucleaire aankleuring in verspreide folliculaire dendritische cellen/T-cellen en squameuze epitheelcellen, waarneembaar op lage vergroting (5x).
- 2) **Borstcarcinoom** : matige nucleaire aankleuring in ongeveer 20% (d.w.z. in minstens 10%) van de tumorale cellen.
- 3) **Cervix** : matig tot sterke nucleaire aankleuring van bijna alle columnaire epitheelcellen (indien aanwezig) en van de meeste stromale cellen (uitgezonderd endotheliale en lymfoïde cellen).
- 4) **Borstcarcinoom** : sterke nucleaire aankleuring in ongeveer 80% van de tumorale cellen.
- 5) **Borstcarcinoom** : geen (of minder dan 1%) nucleaire aankleuring in de tumorale cellen.

2.2.3. PD-L1

Biopten :

1) Tonsil :

- matig tot sterke (membranaire/cytoplasmatische) aankleuring van het cryptepitheel.
- zwakke tot sterke (granulaire) aankleuring van kiemcentrum en interfolliculaire macrofagen en T-cellen.
- geen aankleuring in de meeste lymfocyten en in het normaal meerlagig plaveiselcelepitheel (oppervlakte epitheel).

2) **Placenta** : matig tot sterke (voornamelijk membranaire) aankleuring van bijna alle trofoblast cellen.

3) **Lever** : zwakke aankleuring in Kupffercellen

Cellijnen :

- A) Ductaal borstcarcinoom : negatief
- B) Osteosarcoom : zwak positief
- C) Fibrosarcoom : matig positief
- D) T-cel non-Hodgkinlymfoom : sterk positief

2.3. EINDBEOORDELING

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

2.3.1. HER2

- **Optimaal** : de kleuring van biopt 4 (2+/A) komt overeen met een score 2+ of 3+; de kleuring van biopt 5 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** : 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 de SISH positieve tumoren (biopt 1 en 4) komt overeen met een score 0 of 1+ (vals negatieve aankleuring) of de kleuring van de SISH negatieve tumoren (biopt 2, 3 en 5) komt overeen met een score 3+ (vals positieve aankleuring); 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 2 of 4) 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 2 of 4 of $> 10\%$ positiviteit in biopt 5) 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

Cellijnen : Het probleem van aankleuring t.h.v. de cellijnen werd in rekening gebracht.

3. Resultaten

3.1. DEELNAME AAN DE EKE

3.1.1. HER2 en ER

Het deelnamepercentage bedroeg 55/57 (96%) voor HER2 en 57/57 (100%) voor ER. De twee laboratoria die geen HER2-coupe instuurden, zijn activiteitencentra waar wel ER/PR wordt getest, maar waar HER2 uitsluitend in het centrale laboratorium wordt uitgevoerd. Het centrale laboratorium heeft wel deelgenomen.

Gewest	Aantal laboratoria dat stalen ontving (ingeschrevenen)	Aantal laboratoria dat een HER2 coupe terugstuurde	Aantal laboratoria dat een ER coupe terugstuurde
Vlaams gewest	35	33	35
Brussels gewest	8	8	8
Waals gewest	14	14	14
Totaal	57	55	57

3.1.2. PD-L1

Het deelnamepercentage bedroeg 40/46 (87%). Zes laboratoria hebben geen coupe teruggestuurd wegens uitbesteding van de test. Van de 40 overige ingeschreven laboratoria hebben 6 laboratoria twee glaasjes ingestuurd: één gekleurd met de kloon 22C3 en één gekleurd met de kloon SP263. In totaal werden in dit verslag dus 46 glaasjes geëvalueerd voor 40 deelnemende laboratoria.

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	27	17	5	2
Brussels gewest	6	2	1	2
Waals gewest	13	6	3	2
Totaal	46	25	9	6

3.2. OVERZICHT VAN DE METHODEN

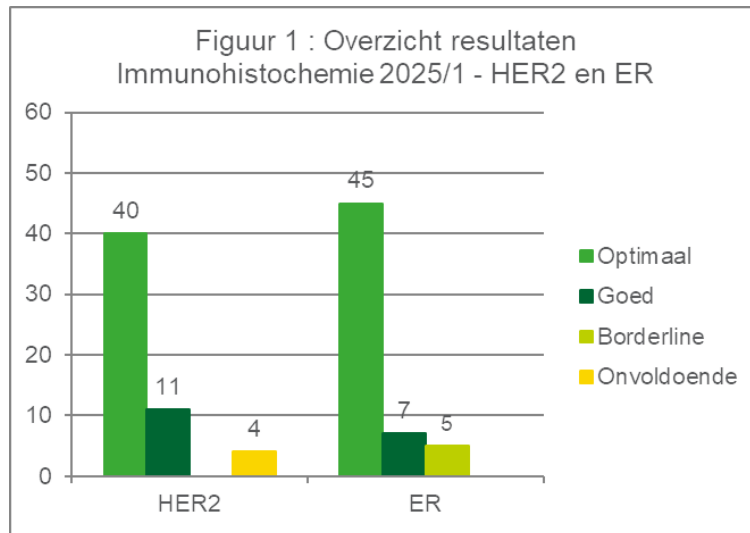
De kleuringen werden door alle laboratoria uitgevoerd d.m.v. een automaat :

Antwoorden	HER2	ER	PD-L1/22C3	PD-L1/SP263
Dako Autostainer	2	2	-	1
Dako Omnis	17	19	14	-
Leica Bond III	2	2	-	-
Ventana Ultra	28	28	13	12
Ventana Ultra Plus	6	6	4	2
Totaal	55	57	31	15

3.3. OVERZICHT VAN DE RESULTATEN

3.3.1. HER2 en ER

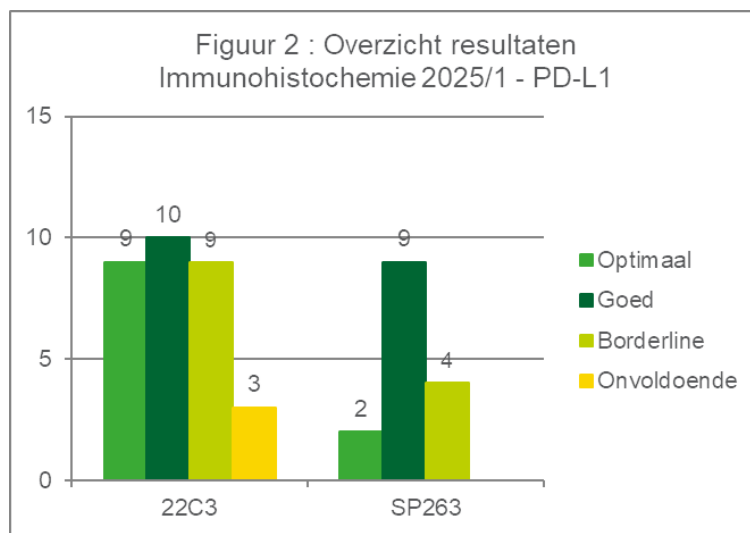
Eindresultaat	HER2	ER
Optimaal	40 (73%)	45 (79%)
Goed	11 (20%)	7 (12%)
Borderline	0	5 (9%)
Onvoldoende	4 (7%)	0
Totaal	55	57



3.3.2. PD-L1

Eindresultaat	22C3	SP263
Optimaal	9 (29%)	2 (13%)
Goed	10 (32%)	9 (60%)
Borderline	9 (29%)	4 (27%)
Onvoldoende	3 (10%)	0
Totaal*	31	15

*Voor 40 deelnemende laboratoria werden in totaal 46 coupes geëvalueerd daar 6 laboratoria 2 coupes opstuurden, één gekleurd met 22C3 en één gekleurd met SP263.



3.4. RESULTATEN PER ANTILICHAAM

3.4.1. HER2

HER2							
Kloon	N	Producent	Optimaal	Goed	Border-line	Onvoldoende	Aanvaardbaar*
Geconcentreerde antilichamen (n = 12)							
Polyclonaal (A0485)	12	Dako/Agilent Technologies	8	3	0	1	92%
Ready-To-Use antilichamen (n = 43)							
4B5 (790-4493)	25	Cell Marque/Ventana/Roche	22	1	0	2	92%
4B5-Pathway (790-2991)	1	Cell Marque/Ventana/Roche	1	0	0	0	1/1
4B5-RxDx (790-7167)	6	Cell Marque/Ventana/Roche	5	1	0	0	100%
HercepTest polyclonaal (SK001)	0	Dako/Agilent Technologies	0	0	0	0	NVT
HercepTest DG44 (GE001)	10	Dako/Agilent Technologies	4	6	0	0	100%
mm CB11	1	Leica/Novocastra	0	0	0	1	0/1

(*) optimaal/goed

mm = mouse monoclonaal antilichaam

3.4.2. ER

ER							
Kloon	N	Producent	Optimaal	Goed	Border-line	Onvoldoende	Aanvaardbaar*
Geconcentreerde antilichamen (n = 2)							
rm EP1	2	Dako/Agilent Technologies	2	0	0	0	2/2
Ready-To-Use antilichamen (n = 55)							
rm SP1	34	Cell Marque/Ventana/Roche	24	5	5	0	85%
rm EP1	19	Dako/Agilent Technologies	18	1	0	0	100%
mm 6F11	2	Leica/Novocastra	1	1	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*
Geconcentreerde antilichamen (n = 17)							
mm 22C3	17	Dako/Agilent Technologies	4	6	4	3	59%
Ready-To-Use antilichamen (n = 29)							
rm SP263	15	Cell Marque/Ventana/Roche	2	9	4	0	73%
mm 22C3	14	Dako/Agilent Technologies	5	4	5	0	64%

(*) optimaal/goed

mm = mouse monoclonaal antilichaam

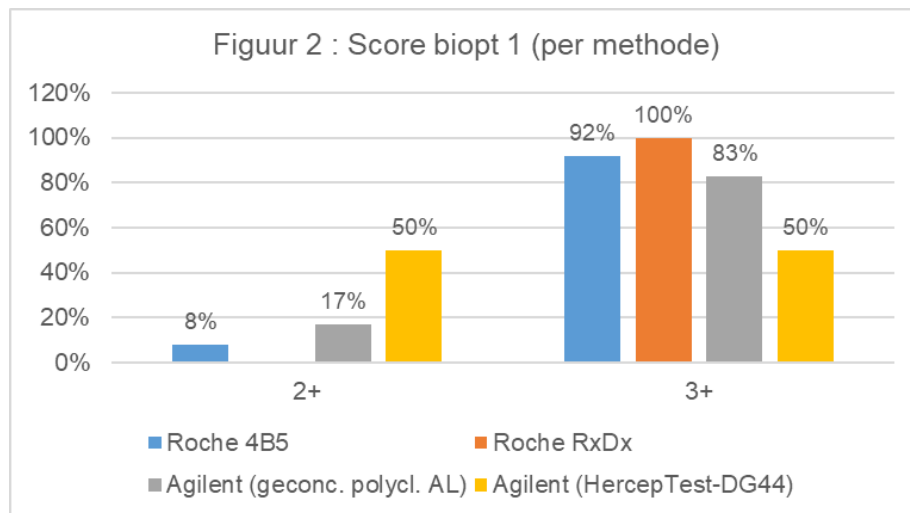
rm = rabbit monoclonaal antilichaam

3.5. RESULTATEN VAN DE HER2 INTERPRETATIE

3.5.1. Score biopt 1

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

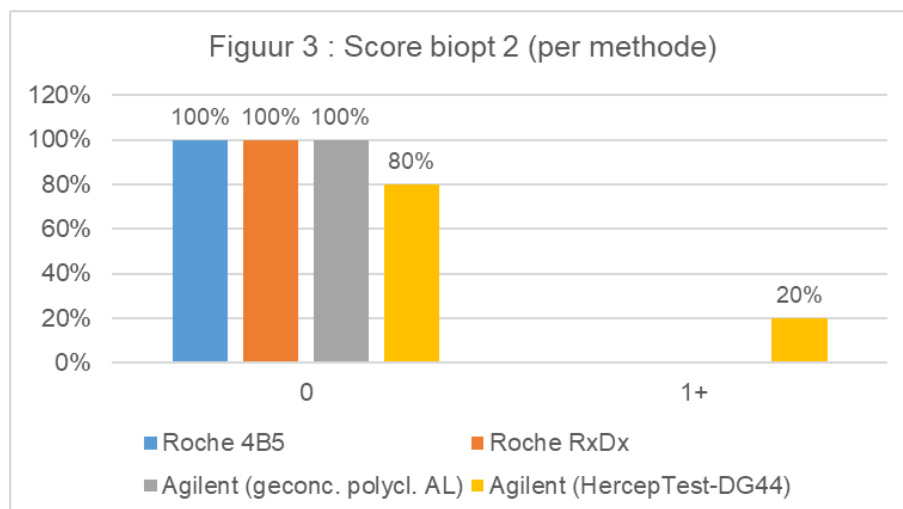
Antwoorden	Roche 4B5 (N)	Roche 4B5-Pathway (N)	Roche 4B5-RxDx	Agilent Hercep-Test DG44	Agilent poly-clonaal	Leica CB11 (N)
2+	2	0	0	5	2	1
3+	23	1	6	5	10	0



3.5.2. Score biopt 2

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

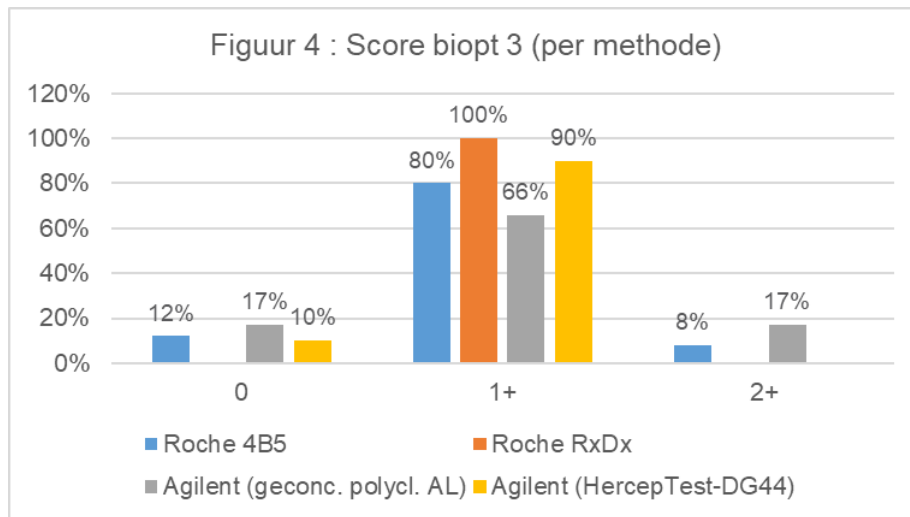
Antwoorden	Roche 4B5 (N)	Roche 4B5-Pathway (N)	Roche 4B5-RxDx	Agilent Hercep-Test DG44	Agilent poly-clonaal	Leica CB11 (N)
0	25	1	6	8	12	1
1+	0	0	0	2	0	0



3.5.3. Score biopt 3

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

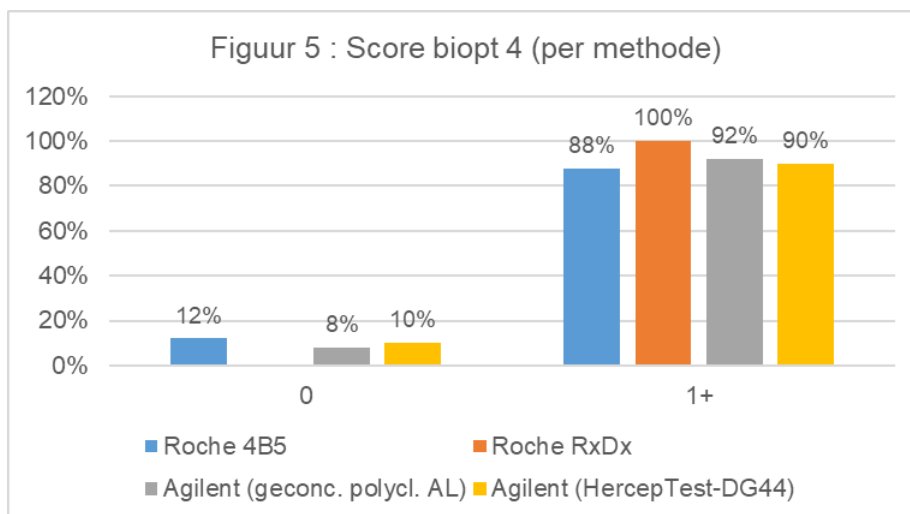
Antwoorden	Roche 4B5 (N)	Roche 4B5-Pathway (N)	Roche 4B5-RxDx	Agilent Hercep-Test DG44	Agilent poly-clonaal	Leica CB11 (N)
0	3	1	0	1	2	1
1+	20	0	6	9	8	0
2+	2	0	0	0	2	0



3.5.4. Score biopt 4

Dit biopt vertoonde een IHC HER2-score van 2+ en een 'amplified' ISH-ratio. Het verwachte resultaat voor dit biopt was **score 2+**.

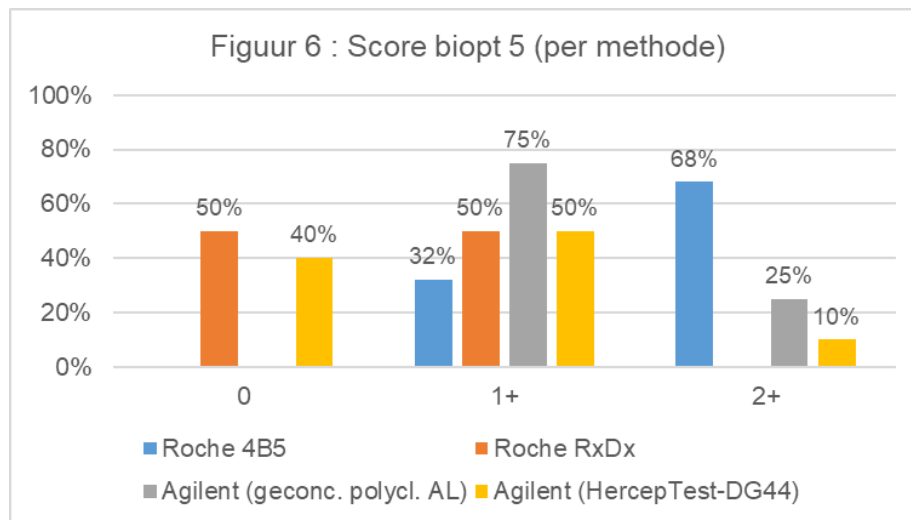
Antwoorden	Roche 4B5 (N)	Roche 4B5-Pathway (N)	Roche 4B5-RxDx	Agilent Hercep-Test DG44	Agilent poly-clonaal	Leica CB11 (N)
1+	3	0	0	1	1	1
2+	22	1	6	9	11	0



3.5.5. Score biopt 5

Dit biopt vertoonde een IHC HER2-score van 2+ en een 'not-amplified' ISH-ratio. Het verwachte resultaat voor dit biopt was **score 2+**.

Antwoorden	Roche 4B5 (N)	Roche 4B5-Pathway (N)	Roche 4B5-RxDx	Agilent Hercep-Test DG44	Agilent poly-clonaal	Leica CB11 (N)
0	0	0	0	4	0	1
1+	8	1	3	5	9	0
2+	17	0	3	1	3	0



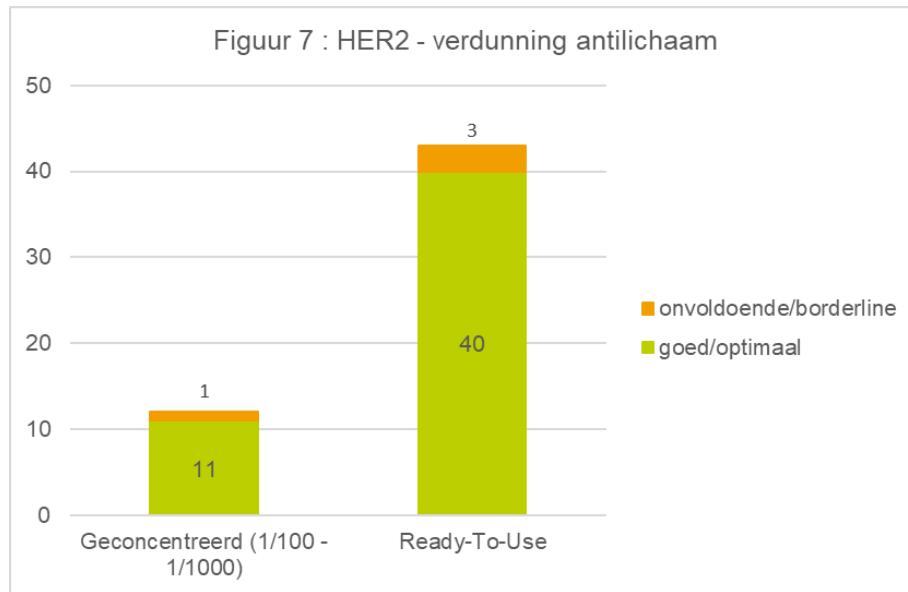
3.5.6. Guidelines gevolgd voor de interpretatie van de resultaten

Antwoorden	N
ASCO/CAP Guidelines 2018	49
ASCO/CAP Guidelines/Belgian Guidelines 2024	1
ASCO/CAP Guidelines 2023	1
Belgian Guidelines 2014	1
Belgian Guidelines 2024	1
GEFPICS	1
UK	1

4. Bespreking van de resultaten

4.1. HER2

- De HER2 kleuring was van optimale of goede kwaliteit bij 51/55 deelnemers (93%) (zie figuur 1).
- Er was een controlecoupe aanwezig bij 53/55 deelnemers (96%). De controlecoupe was conform in 47/53 (89%) gevallen. De reden voor de niet-conforme controle was ofwel het ontbreken van een duidelijke 3+ controle (bij 5 laboratoria), ofwel het ontbreken van een negatieve controle (score 0 en/of 1+; bij 1 laboratorium).
- De meest gebruikte antilichamen zijn kloon 4B5 (32/55 laboratoria of 58%) en het polyclonaal antilichaam A0485 (12/55 laboratoria of 22%).
- Een geconcentreerd antilichaam werd in 12/55 laboratoria (22%) gebruikt, een Ready-To-Use antilichaam in 43/55 laboratoria (78%) (zie figuur 7).



- 4 laboratoria behaalden een resultaat 'onvoldoende' omdat de kleuring van biopt 4 (2+/A) overeenkwam met een score 1+; 1 laboratorium had echter voor biopt 4 een correcte kleuring, maar had het foutief als 1+ geïnterpreteerd.
- 11 laboratoria behaalden een resultaat 'goed' omdat de kleuring van biopt 1 (3+/A) overeen kwam met een score 2+; 1 laboratorium had hierbij wel een zeer mooie 3+ kleuring in zijn eigen controle; bij 1 laboratorium kwam ook de kleuring van biopt 5 (2+/NA) overeen met een score 0.

4.2. ER

- De ER kleuring was van optimale of goede kwaliteit bij 52/57 deelnemers (91%) (zie figuur 1).
- Er was een controlecoupe aanwezig bij 43/57 deelnemers (78%).
- De meest gebruikte klonen zijn SP1 (34/57 laboratoria of 60%) en EP1 (21/57 laboratoria of 37%).
- Een geconcentreerd antilichaam werd in 1 laboratorium gebruikt, een Ready-To-Use antilichaam in 55/57 laboratoria (96%); 1 laboratorium heeft deze informatie niet vermeld.
- Tijdens de vorige EKE (2024/1) hadden opmerkelijk veel laboratoria die kloon SP1 van Roche gebruikten een score 'goed' gekregen i.p.v. 'optimaal'. Dit was in deze EKE ronde niet meer het geval :

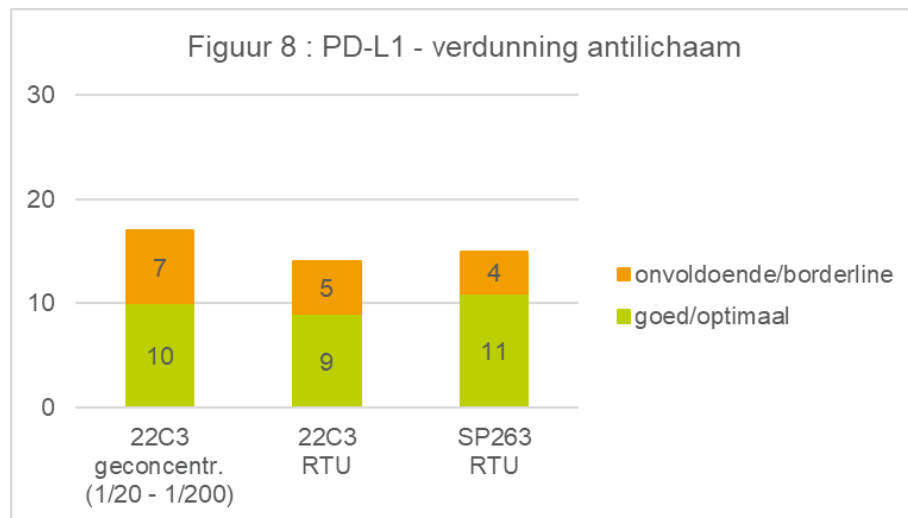
EKE	Kloon	N	Producent	Optimaal	Goed	Border-line	Onvoldoende
2025/1	rm SP1	34	Cell Marque/Ventana/Roche	24	5	5	0
2024/1*	rm SP1	35	Cell Marque/Ventana/Roche	11	24	0	0

*Zie ook globaal rapport EKE IHC 2024/1.

- Voor laboratoria die in deze EKE ronde een score 'goed' kregen i.p.v. 'optimaal' was dit te wijten aan een algemeen matige tot eerder zwakke aankleuring in borstbipt 2. Bij 1 laboratorium was dit ook het geval in borstbipt 4 en bij 1 laboratorium in de tonsil.

4.3. PD-L1

- De PD-L1 kleuring, uitgevoerd met kloon 22C3, was van optimale of goede kwaliteit bij 19/31 deelnemers (61%) (zie figuur 2).
- De PD-L1 kleuring, uitgevoerd met kloon SP263, was van optimale of goede kwaliteit bij 11/15 deelnemers (73%) (zie figuur 2).
- Er was een controlecoupe aanwezig bij 33/46 kleuringen (72%).
- Voor 17/46 kleuringen (37%) werd een geconcentreerd antilichaam gebruikt, voor 29/46 kleuringen (63%) werd een Ready-To-Use antilichaam gebruikt (zie figuur 8).



- 3/31 kleuringen uitgevoerd met de kloon 22C3 scoorden 'onvoldoende' wegens een onvoldoende aankleuring in alle weefsels en in de cellijnen, en 9/31 kleuringen scoorden 'borderline' wegens:
 - Een algemeen te zwakke kleuring (4/31)
 - Een onvoldoende kleuring in de tonsil (5/31)
- 4/15 kleuringen uitgevoerd met de kloon SP263 scoorden 'borderline' wegens een algemeen te zwakke kleuring in de bipten, de kleuring in de cellijnen was wel correct.
- 10/31 kleuringen uitgevoerd met de kloon 22C3 en 9/15 kleuringen uitgevoerd met de kloon SP263 scoorden 'goed'. Samen werd dit resultaat in 18/46 gevallen getypeerd door een eerder zwakke kleuring en in 2 gevallen door de aanwezigheid van achtergrondkleuring in de tonsil (één kleuring 22C3 en één kleuring SP263 met achtergrond in de tonsil in combinatie met een eerder zwakke aankleuring in de cellijnen).
- 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, 3 en 4, maar niet voor biopt 5:

		Biopt 1	Biopt 2	Biopt 3	Biopt 4	Biopt 5
		Verwacht resultaat				
		3+/A*	0/NA*	1-2+/NA*	2+/A*	2+/NA*
Interpretatie van de deelnemers	0	-	96%	15%	-	9%
	0 - 1+	-	-	2%	-	47%
	1+	-	4%	76%	11%	-
	1 - 2+			-	4%	-
	2+	18%	-	7%	85%	44%
	3+	82%	-	-	-	-

(*) A = amplified, NA = not amplified

- Het gebrek aan consensus voor biopt 5 lijkt verband te houden met de gebruikte methode (zie ook figuur 6). Meer bepaald is er voor biopt 5 geen consensus tussen de resultaten bekomen met (i) de 2 verschillende leveranciers, en (ii) tussen de 2 beschikbare testen bij eenzelfde leverancier (zelfde kloon).
- 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.
- De consensus interpretatie van de experts is gebaseerd op de observatie van de kleuringen. De scores die door de deelnemers aan de kleuringen zijn toegekend worden vergeleken met die toegekend door de experts, en niet met de verwachte resultaten. Dit liet toe de interpretatie van de HER2-kleuringen te evalueren. We stellen over het algemeen, op basis van de bekomen kleuringen, een goede overeenkomst vast tussen de scores van de experts en deze van de deelnemers.

De interpretatie van de experts wordt in onderstaande tabel vergeleken met die van de deelnemers:

		Biopt 1		Biopt 2		Biopt 3		Biopt 4		Biopt 5	
		Overeenkomst scoring Experts-Scoring deelnemers ^{&}									
		OK	NOK	OK	NOK	OK	NOK	OK	NOK	OK	NOK
Interpretatie van de deelnemers	0	-	-	96%	0%	15%	0%	-	-	7%	2%
	0 - 1+	-	-	-	-	2%	0%	-	-	-	-
	1+	-	-	4%	0%	76%	0%	5%	5%	47%	0%
	1 - 2+	-	-	-	-	-	-	4%	0%	-	-
	2+	5%	13%	-	-	7%	0%	84%	2%	44%	0%
	3+	71%	11%	-	-	-	-	-	-	-	-

(*) A = amplified, NA = not amplified

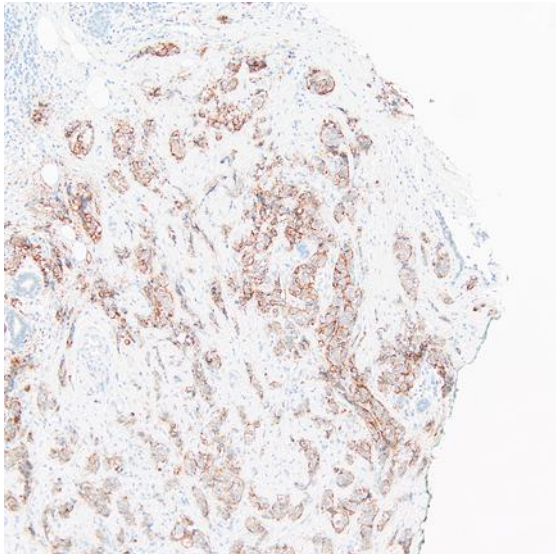
[&]Overeenkomst tussen de score toegekend door de experts (gebaseerd op de kleuring) en de score toegekend door de deelnemers

- Drie laboratoria hebben biopt 4 (2+/A) foutief als 1+ geïnterpreteerd, hoewel de kleuring technisch in orde was en overeenkwam met een score 2+. De kleuring werd als 'optimaal' geëvalueerd voor 2 van de 3 laboratoria. De derde kreeg een score 'goed' daar de kleuring van biopt 1 (3+/A) overeen kwam met een score 2+. Deze deelnemers kregen hierover een opmerking in hun individueel rapport.

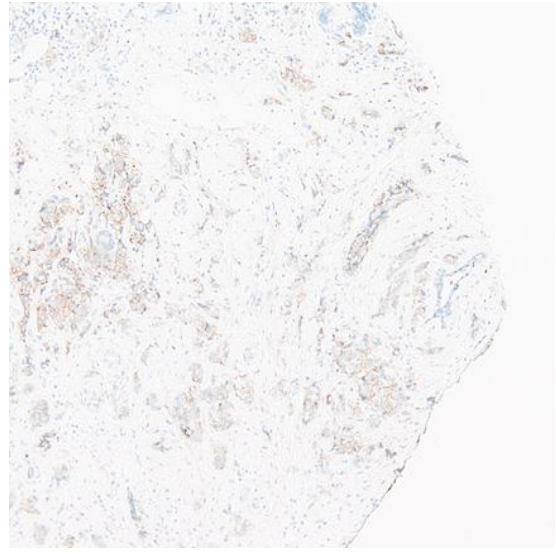
- Drie laboratoria behaalden een score 'onvoldoende' omdat de kleuring van biopt 4 (2+/A) overeen kwam met een score 1+.
- Twee laboratoria kregen een score 'goed' omdat de kleuring van biopt 1 (3+/A) overeen kwam met een score 2+.
- Eén laboratorium scoorde 'onvoldoende' omdat de kleuring van biopt 4 (2+/A) overeen kwam met een score 1+. Het laboratorium rapporteerde echter biopt 4 als +2.

5. Beelden

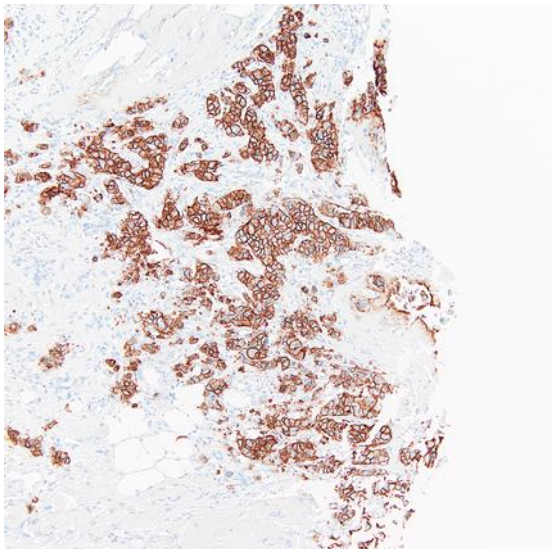
HER2



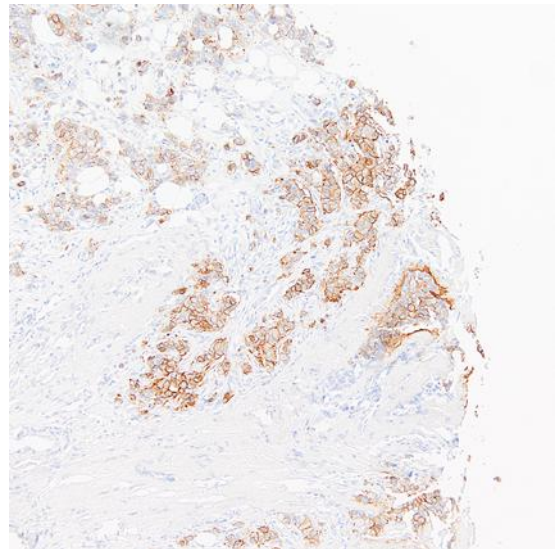
Biopt 4 (2+/amplified) – optimaal : score 2+, optimale kleuring



Biopt 4 (2+/amplified) – onvoldoende : de kleuring komt technisch gezien overeen met een score 1+, maar werd door het laboratorium geïnterpreteerd als score 2+

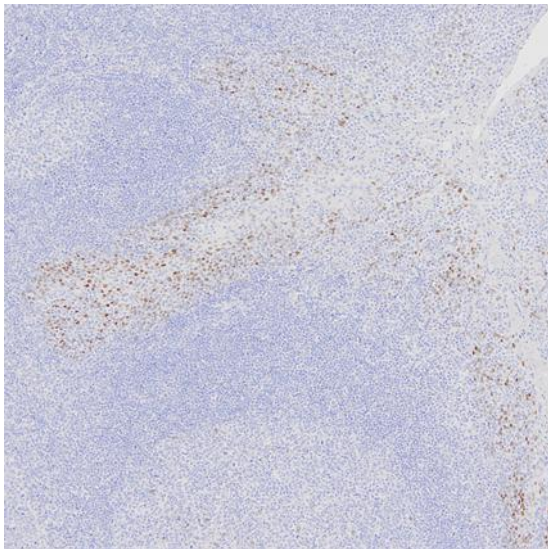


Biopt 1 (3+/amplified) – optimaal : sterke, complete, membraire aankleuring in >10% van de tumorale cellen, waarneembaar op lage vergroting



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

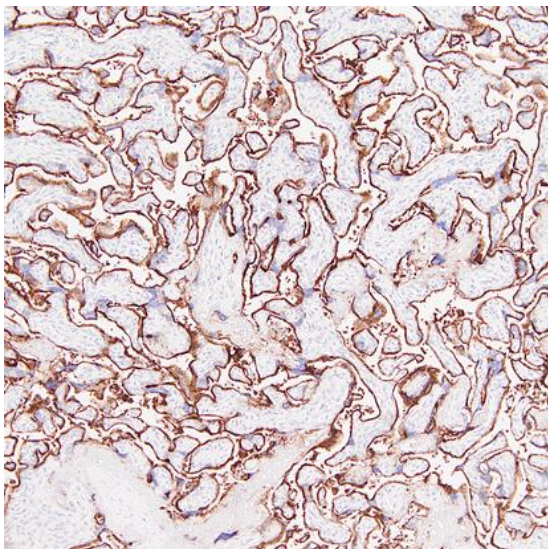


Tonsil – optimaal : zwakke expressor (sensitiviteit !); minstens zwak tot matige nucleaire aankleuring in verspreide folliculaire dendritische cellen/T-cellen en squameuze epitheelcellen

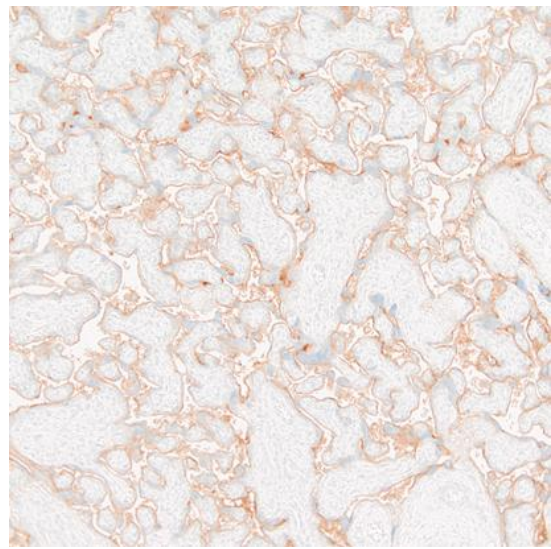


Tonsil – goed : algemeen zwakke intensiteit van de kleuring

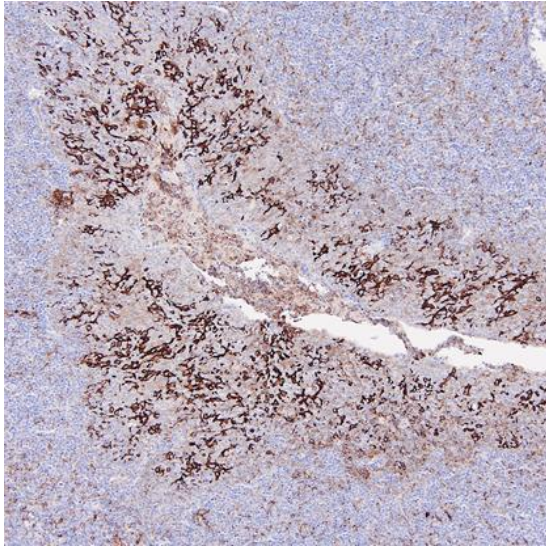
PD-L1



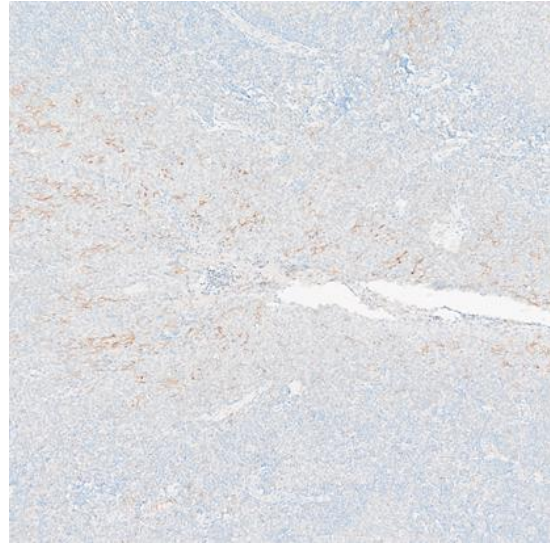
Placenta – optimaal : matig tot sterke aankleuring van bijna alle trofoblast cellen



Placenta – onvoldoende : in de placenta is nauwelijks aankleuring aanwezig



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



Tonsil – borderline : Algemeen te zwakke kleuring, bv. in de crypten van de tonsil

EINDE
