

**BIOLOGISCHE GEZONDHEIDSRISICO'S
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE en PATHOLOGISCHE ANATOMIE
EXPERTENCOMITE**

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE
VOOR MOLECULAIRE BIOLOGIE ANALYSES**

DEFINITIF GLOBAAL RAPPORT

Genetische onderzoeken

HER2 gen amplificatie (ISH)

ENQUETE 2023/5

Sciensano/Genetische onderzoeken-1-NL

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

www.sciensano.be

| |
|-----------------------|
| EXPERTENCOMITE |
|-----------------------|

| Sciensano | | | | | |
|--------------------|------------------------------|---------|--|------|--------------|
| Secretariaat | | TEL: | 02/642.55.22 | FAX: | 02/642.56.45 |
| | | e-mail | ql_secretariat@sciensano.be | | |
| Joséphine Lantoine | Enquêtecoördinator | TEL: | 02/642 53 94 | | |
| | | e-mail: | Josephine.lantoine@sciensano.be | | |
| Bernard China | Vervanger enquêtecoördinator | TEL: | 02/642 52 08 | | |
| | | e-mail: | bernard.china@sciensano.be | | |
| Vanessa Ghislain | Vervanger enquêtecoördinator | TEL: | 02/642 53 85 | | |
| | | e-mail: | Vanessa.ghislain@sciensano.be | | |
| Experten | Instelling | | | | |
| Barbara Denys | UZGENT | | | | |
| Evelien Heylen | ZNA | | | | |
| Frédéric Lambert | CHU LIEGE | | | | |
| Brigitte Maes | Jessa Ziekenhuis | | | | |
| Freya Vaeyens | UZ Brussel | | | | |
| Jacques Van Huysse | AZ Sint Jan | | | | |
| Roberto Salgado | GZA | | | | |
| Patrick Pauwels | UZA | | | | |
| Pierre Heimann | LHUB | | | | |

Een draft versie van dit rapport werd voorgelegd aan de experten op 13/11/2023.

Dit rapport werd niet besproken in de vergadering van het expertencomité. De experten werden uitgenodigd om hun opmerkingen via e-mail te versturen.

Autorisatie van het rapport: door Joséphine Lantoine, enquêtecoördinator

Publicatiedatum : 27/11/2023

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

TABLE DES MATIERES

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | STALEN | 4 |
| 2 | DEELNEMERS | 4 |
| 3 | RESULTATEN | 4 |
| 3.1 | Resultaten per staal | 5 |
| 3.2 | Resultaten per Laboratorium | 6 |
| 3.2.1 | Casus F00115639..... | 6 |
| 3.2.2 | Casus F00212561..... | 8 |
| 3.3 | Commentaren | 10 |
| 3.3.1 | Casus F00115639..... | 10 |
| 3.3.2 | Casus F00212561..... | 10 |
| 4 | GEBRUIKTE METHODES | 10 |
| 5 | GEBRUIKTE RICHTLIJNEN | 10 |
| 6 | CONCLUSIES OVER DE RESULTATEN VAN DE LABORATORIA | 10 |

1 Stalen

De stalen zijn 4 µm FFPE-coupees van borstcarcinoom biopsieën. Het zijn patiënten stalen van de biobank Discovery Life Science (3509 Elgin St, Suite 300 Houston, TX 77004-USA).

De stalen waren vergezeld van de klinische gegevens van de patiënten: leeftijd, geslacht, ras, lokalisatie van de tumor, type van de tumor, pathologische data, gegevens over welke behandeling de patiënt vooraf heeft gekregen (als beschikbaar) en de resultaten van de IHC.

Klinische casus F00212561:

Graad: G3
TNM: T2N0M0
Stadium: II-A
LVI 1, PNI 0, R0

Beschrijving: 42-jarige vrouw met een weinig gedifferentieerd invasief carcinoom van NST type ter hoogte van de linkerborst. Geen metastases gedetecteerd in de 12 onderzochte lymfeklieren. Aanwezigheid van fibrocystische veranderingen in het aangrenzende weefsel. De HER2 IHC-score is 2+ (ER-positief en PR-positief).

Klinische casus F00115639:

TNM: T1N0M0
Stadium: III-A

Beschrijving: 60-jarige vrouw met een invasief ductaal carcinoom. Aanwezigheid van metastases in alle 16 onderzochte lymfeklieren.

De HER2 IHC-score is 3+ (ER-negatief en PR-negatief).

2 Deelnemers

27 laboratoria waren voor deze enquête ingeschreven. De verdeling is als volgt:



Chart 1 : Verdeling van ingeschreven laboratoria per specialiteit

Alle ingeschreven laboratoria hebben geantwoord.

3 Resultaten

De laboratoria hebben 3 FFPE-coupees van twee verschillende klinische casussen ontvangen. We hebben aan de laboratoria gevraagd om de amplificatie van het HER2 gen met ISH-methodes op te sporen. Ter informatie hebben we hen voor elke klinische casus het IHC-resultaat gegeven. We hebben ook hun gebruikte methode en hun gebruikte richtlijnen gevraagd.

3.1 Resultaten per staal

| Staal | Verwachte resultaten | Vastgestelde resultaten | Aantal laboratoria (%) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------|
| <u>F00115639</u> | HER2 geamplificeerd | HER2 geamplificeerd | 26 (96.3) |
| | | HER2 niet geamplificeerd | 1 (3.7)* |
| <u>F00212561</u> | HER2 niet geamplificeerd* | HER2 niet geamplificeerd | 25 (92.6) |
| | | HER2 geamplificeerd | 2 (7.4)** |

***Volgens de consensus van de antwoorden van de deelnemers**

*Na contact met het laboratorium dat aanvankelijk voor de casus 39 « niet geamplificeerd » en voor de casus 61 « geamplificeerd » antwoordde, bevestigde dit laboratorium een fout bij de rapportering van de resultaten en stuurde het ons zijn ruwe data door. Na verificatie, blijkt dat het laboratorium de casussen verwisseld heeft bij het invullen van het antwoordformulier.

**Het tweede laboratorium dat “geamplificeerd” antwoorde voor de casus 61 maar met een ratio overeenkomend met “niet geamplificeerd” heeft ons ook zijn ruwe data doorgestuurd. Na verificatie, blijkt dat het laboratorium een fout gemaakt heeft bij het invullen van het formulier.

Ter informatie, is de verdeling van de ratio's die door de laboratoria werden gegeven hieronder weergegeven. Deze informatie ondersteunt het feit dat de status van de casussen duidelijk is en dat er hierover geen twijfel mogelijk is.

| Staal | Ratio HER2/CEP17 | Aantal laboratoria |
|-------------------------|------------------|--------------------|
| <u>F00115639</u> | <1 | 1 |
| | >1-<5 | 2 |
| | >5-<10 | 18 |
| | =10 | 1 |
| | >10 | 5 |
| <u>F00212561</u> | <1 | 11 |
| | =1 | 3 |
| | >1-≤1,5 | 12 |
| | >1.5 | 1 |

De schema's hieronder geven de verdeling van de ratio's HER2/CEP17 weer over het gehele blokje/weefsel voor elke casus. Dit ondersteunt het feit dat de twee blokken homogeen waren voor wat betreft amplificatie/niet amplificatie.

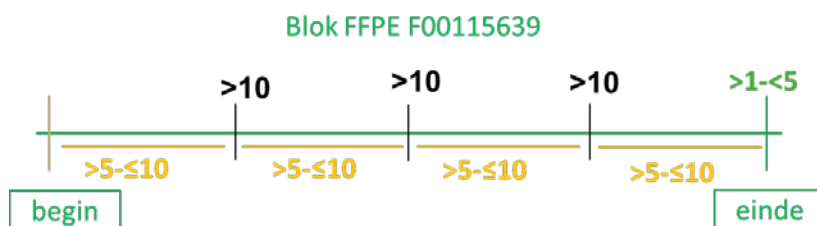


Chart 2: Schema van de verdeling van de ratio over het blok F00115639 (HER2 geamplificeerd)

Blok FFPE F00212561



Chart 3: Schema van de verdeling van de ratio over het blok F00212561 (HER2 niet geamplificeerd)

3.2 Resultaten per Laboratorium

3.2.1 Casus F00115639

| Vastgestelde resultaten | | | | |
|-------------------------|--|----------------|-------|------------------------------------|
| Lab. | Gebruikte methode | Status | Ratio | Richtlijnen |
| 1 | Leica Bond III-Leica HER2 FISH system 30 test | geamplificeerd | 6.71 | asco-cap 2018 |
| 2 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | >5 | asco-cap 2018 + Belgian guidelines |
| 3 | Abbott-PathVysion HER2 DNA probe | geamplificeerd | 5.67 | asco-cap 2018 + Belgian guidelines |
| 4 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 9,3 | asco-cap 2018 |
| 5 | Abbott-PathVysion HER2 DNA probe | geamplificeerd | 10 | asco-cap 2018 |
| 6 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 8,23 | asco-cap 2018 |
| 7 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 6,4 | asco-cap 2018 |
| 8 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | geamplificeerd | 6,15 | asco-cap 2018 |
| 9 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 6,8 | asco-cap 2018 |
| 10 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | geamplificeerd | 10,6 | asco-cap 2018 |
| 11 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 11,17 | asco-cap 2018 |
| 12 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 6,05 | asco-cap 2018 |

| | | | | |
|----|--|---|--|---------------|
| 13 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 10,27 | asco-cap 2018 |
| 14 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | geamplificeerd | 7,04 | asco-cap 2018 |
| 15 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 6,65 | asco-cap 2018 |
| 16 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | Niet geamplificeerd na herlezen van ruwe data : GEAMPLIFICEERD | 0,816 na herlezen van ruwe data : 5.5 | asco-cap 2018 |
| 17 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | geamplificeerd | 11,59 | asco-cap 2018 |
| 18 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 6,17 | asco-cap 2018 |
| 19 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 6,97 | asco-cap 2018 |
| 20 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 5,59 | asco-cap 2018 |
| 21 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | geamplificeerd | 6,05 | asco-cap 2018 |
| 22 | Abott-PathVysion HER2 DNA probe | geamplificeerd | 7,3 | asco-cap 2018 |
| 23 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 5,46 | asco-cap 2018 |
| 24 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | geamplificeerd | 12,9 | asco-cap 2018 |
| 25 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 5,2 | asco-cap 2018 |
| 26 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 4,35 | asco-cap 2018 |
| 27 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | geamplificeerd | 2,37 | asco-cap 2018 |

3.2.2 Casus F00212561

| | | Vastgestelde resultaten | | |
|------|---|-------------------------|-------|---------------------------------------|
| Labo | Gebruikte methode | Status | Ratio | Richtlijnen |
| 1 | Leica Bond III- Leica HER2 FISH system 30 test | niet geamplificeerd | 0,98 | asco-cap 2018 |
| 2 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1,2 | asco-cap 2018 + Belgian guidelines |
| 3 | Abbott-PathVysion HER2 DNA probe | niet geamplificeerd | 0,67 | asco-cap 2018 + Belgian guidelines |
| 4 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 0,95 | asco-cap 2018 |
| 5 | Abbott-PathVysion HER2 DNA probe | niet geamplificeerd | 1 | asco-cap 2018 |
| 6 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1,07 | asco-cap 2018 |
| 7 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 0,98 | asco-cap 2018 |
| 8 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | niet geamplificeerd | 0,88 | asco-cap 2018 |
| 9 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 0,98 | asco-cap 2018 |
| 10 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | niet geamplificeerd | 0,75 | asco-cap 2018 |
| 11 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1,17 | asco-cap 2018 |
| 12 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 0,79 | asco-cap 2018 |
| 13 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1,26 | asco-cap 2018 |

| | | | | |
|----|---|---|---------------------------------------|---------------|
| 14 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | niet geamplificeerd | 0,94 | asco-cap 2018 |
| 15 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 0,98 | asco-cap 2018 |
| 16 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | Geamplificeerd na herlezen van ruwe data : NIET GEAMPLIFICEERD | 5.5 na herlezen van ruwe data :0.8 | asco-cap 2018 |
| 17 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | niet geamplificeerd | 1,12 | asco-cap 2018 |
| 18 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1,04 | asco-cap 2018 |
| 19 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1,11 | asco-cap 2018 |
| 20 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | Geamplificeerd na herlezen van ruwe data : NIET GEAMPLIFICEERD | 1,07 | asco-cap 2018 |
| 21 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | niet geamplificeerd | 1,4 | asco-cap 2018 |
| 22 | Abbott-PathVysion HER2 DNA probe | niet geamplificeerd | 1,2 | asco-cap 2018 |
| 23 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1 | asco-cap 2018 |
| 24 | Dako Omnis HER2 IQFISH pharmDx | niet geamplificeerd | 0,8 | asco-cap 2018 |
| 25 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1 | asco-cap 2018 |
| 26 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1,16 | asco-cap 2018 |
| 27 | Roche-Ventana HER2 Dual ISH DNA probe cocktail assay | niet geamplificeerd | 1,3 | asco-cap 2018 |

3.3 Commentaren

3.3.1 Casus F00115639

- Het laboratorium dat « niet geamplificeerd » geantwoord heeft, heeft ons een fout bij de rapportering van de resultaten bevestigd en heeft ons zijn ruwe data doorgestuurd. Na verificatie, blijkt dat het laboratorium de casussen verwisseld heeft bij het invullen van het formulier en het lijkt er daarom op dat het “geamplificeerd” had moeten antwoorden.

3.3.2 Casus F00212561

- Het eerste laboratorium dat “geamplificeerd” geantwoord heeft, heeft ons een fout bij de rapportering van de resultaten bevestigd en heeft het ons zijn ruwe data doorgestuurd. Na verificatie, blijkt dat het laboratorium de casussen verwisseld heeft bij het invullen van het formulier en het lijkt er daarom op dat het “niet geamplificeerd” had moeten antwoorden.
- Het tweede laboratorium dat “geamplificeerd” geantwoord heeft maar met een ratio overeenkomend met “niet geamplificeerd” heeft ons ook zijn ruwe data doorgestuurd. Na verificatie, blijkt dat het laboratorium een fout gemaakt heeft bij het invullen van het formulier en het lijkt er daarom op dat het “niet geamplificeerd” had moeten antwoorden.

4 Gebruikte methodes

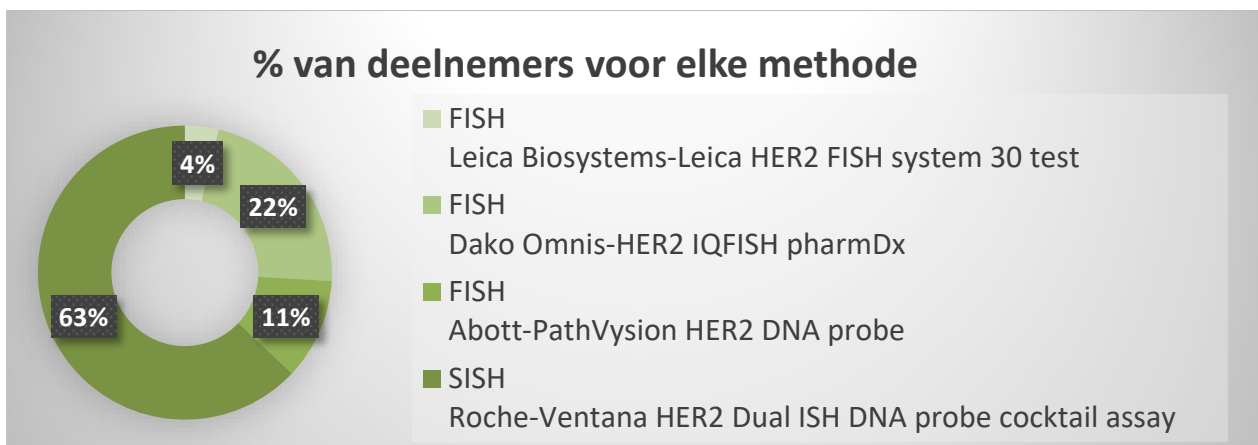


Chart 3: Verdeling van laboratoria per gebruikte methode-kit voor de detectie van de amplificatie van het HER2 gen.

De meest gebruikte kit om de amplificatie van het HER2 gen op te sporen is de kit Ventana HER2 Dual ISH.

5 Gebruikte richtlijnen

De meest gevolgde richtlijnen om de HER2 status vast te stellen zijn de ASCO-CAP richtlijnen van 2017-2018.

6 Conclusies over de resultaten van de laboratoria

De resultaten van de laboratoria voor klinische biologie en pathologische anatomie zijn zeer bevredigend. Enkel transcriptiefouten bij het invullen van het formulier werden vastgesteld. De twee laboratoria die een score “niet geslaagd” hebben behaald, hebben ons hun ruwe data doorgestuurd. Volgens deze data, hadden deze laboratoria correct moeten antwoorden en hadden ze dus een score “geslaagd” moeten behalen. We raden de laboratoria die dit soort fouten hebben gemaakt aan om een NC op te stellen in hun kwaliteitssysteem en om de nodige acties te ondernemen om deze transcriptiefouten te vermijden.

We herinneren de laboratoria er ook aan dat we, volgens ons intern beleid en ons kwaliteitssysteem geen individuele resultaten mogen wijzigen na afsluiten van de EKE en dus ook geen individueel rapport wijzigen. Enkel een fout die aan ons te wijten is kan leiden tot een wijziging van het individueel rapport en dus tot een wijziging van de score van het laboratorium.

EINDE

© Sciensano, Brussel 2023.

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van Sciensano. De individuele resultaten van de laboratoria zijn vertrouwelijk. Zij worden door Sciensano niet doorgegeven aan derden, noch aan de leden van de Commissie, de expertencomités of de werkgroep EKE.