



Controllo Di Concordezza Diagnostica (CCD) Interregionale, Con metodiche di In Situ Hybridization (ISH) - con doppia sonda - per la derminazione di HER2 nel carcinoma della mammella

STATO DELLA REVISIONE			
N.	Data/Anno	Modifiche	Autori
01	2025	Revisione	Coordinatrici GdS Anno 2025 : Francia di Celle Paola, Scatolini Maria, Venesio Tiziana
00	2019	Prima emissione	Componenti Gruppo di Stesura Anno 2019

Approvato dal Gruppo di Studio sulla Patologia Molecolare Anno 2019

A cura di: Ludovica Verdun Di Cantogno

Coordinatori: Francia di Celle Paola, Venesio Tiziana

Partecipanti:

Cappia Susanna, Casorzo Laura, Di Benedetto Massimo, Falcone Patrizia Agnese, Giugliano Emilia, Giustetto Doriana, Maffè Antonella, Mariani Sara, Orecchia Sara, Pegoraro Fabiola, Rapa Ida, Saponaro Sara, Scaravaglio Patrizia, Scatolini Maria, Schillaci Francesca, Trisolini Elena, Veggiani Claudia, Verdun Di Cantogno Ludovica

**Centri di Patologia Molecolare di Piemonte e
Valle d'Aosta: efficienza e qualità dell'attività in
ambito oncologico**



**Controllo di Concordezza Diagnostica
(CCD) Interregionale, con metodiche di
In Situ
Hybridization (ISH) - con doppia sonda - per
la determinazione di *HER2* nel carcinoma
della mammella**

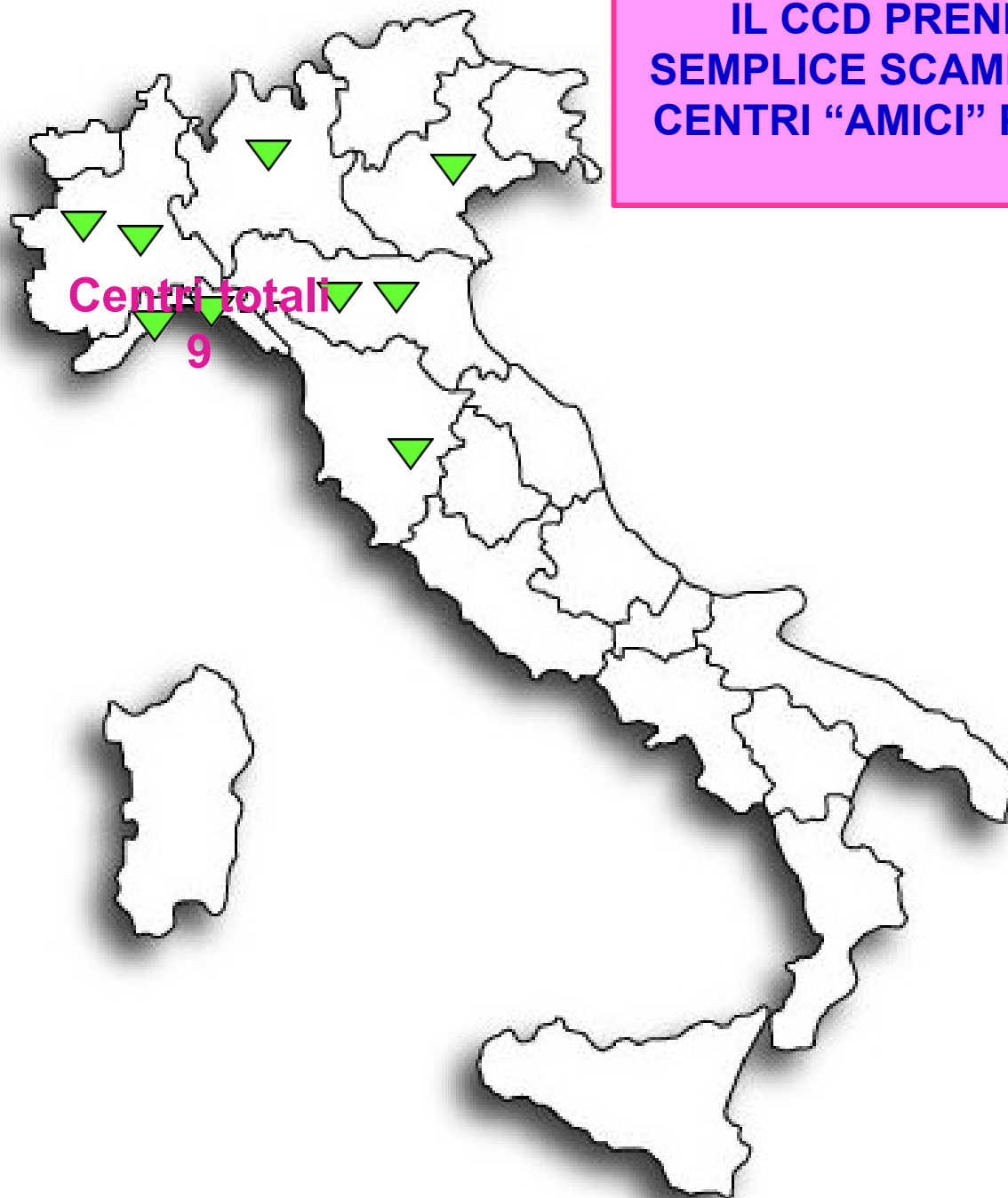
Dott.ssa Ludovica Verdun di Cantogno

Anatomia Patologica 2U, Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio

Molinette Torino, 25 marzo 2018

A cura di Ludovica Verdun di Cantogno e condiviso dal Gruppo di Patologia Molecolare

**IL CCD PRENDE IL VIA NEL 2008 COME
SEMPLICE SCAMBIO RECIPROCO DI CASI TRA
CENTRI "AMICI" PER VERIFICARE IL PROPRIO
OPERATO**



Gruppo Unico

Bologna - Bellaria
Candiolo - IRCC
Firenze - Careggi
Genova - Galliera
Genova - IST
Milano - S. Raffaele
Parma
Torino - Molinette
Treviso - Osp Generale

**10 ANNI DOPO, NEL DICEMBRE 2018, IL CCD
CONTA 78 CENTRI ADERENTI IN TUTTE LE
REGIONI ITALIANE**



**Centri totali
78**

**7 Gruppi
nuova assegnazione
da gennaio 2017:**
A, B, C, D, E, F, G

78 Centri partecipanti al CCD Interregionale Dicembre 2018



n°	CENTRO	n°	CENTRO	n°	CENTRO
1	Alba -San Lazzaro	27	Dolo (VE)	53	Parma
2	Albano Laziale (Roma)	28	Firenze	54	Pavia - Maugeri
3	Alessandria	29	Foggia	55	Pavia - S.Matteo
4	Ancona	30	Foligno (PG)	56	Perugia
5	Andria - L.Bonomo	31	Genova - Galliera	57	Piacenza
6	Asti - Cardinal Massaia	32	Genova IRCCS-S.Martino	58	Pietra Ligure (SV)
7	Arzignano (Vi)	33	Latina	59	Pisa- Cisanello
8	Bari - Aldo Moro	34	Lecco	60	Potenza - S. Carlo
9	Bari - Giovanni Paolo II	35	Legnano (MI)	61	Reggio Calabria
10	Bari - Giovanni Paolo II SISH	36	Lodi	62	Reggio Emilia
11	Bellaria (BO)	37	Milano IRCCS (BL. 2B)	63	Roma Campus Biomedico
12	Belluno	38	Milano IRCCS (BL. F)	64	Roma - Gemelli
13	Bergamo	39	Milano - Multimedica	65	Roma- Isola Tiberina
14	Brescia- Fond. Poliamb.	40	Milano - Sacco	66	Roma - S.Andrea
15	Brescia - Osp. Civili	41	Milano - S.Paolo	67	Roma - S.Giovanni
16	Brescia - S.Anna	42	Milano - S.Raffaele	68	Rovigo
17	Campobasso - Cardarelli	43	Modena	69	Rozzano (MI)
18	Candiolo IRCC (TO)	44	Napoli - Cardarelli	70	S. Giovanni Rotondo (FG) CISH
19	Castelfranco Veneto (TV)	45	Napoli - Federico II	71	Sassari
20	Castellammare di Stabia	46	Napoli - IRCCS	72	Siena
21	Catania - Humanitas	47	Negrar (VR)- S. Cuore	73	Torino - Molinette
22	Como - S.Anna	48	Novara	74	Trento
23	Cosenza	49	Orbassano (TO)- S.Luigi	75	Treviso
24	Cremona	50	Ortona	76	Udine
25	Cuneo	51	Padova	77	Verona - Policlinico
26	Desio (MB)	52	Palermo	78	Viterbo

ORGANIZZAZIONE A “RING”

nel Controllo di Concordanza Diagnostica (CCD):

i centri, divisi in gruppi di non più di 12 partecipanti, si scambiano un caso al mese secondo un calendario prestabilito dal centro coordinatore (Torino Molinette)

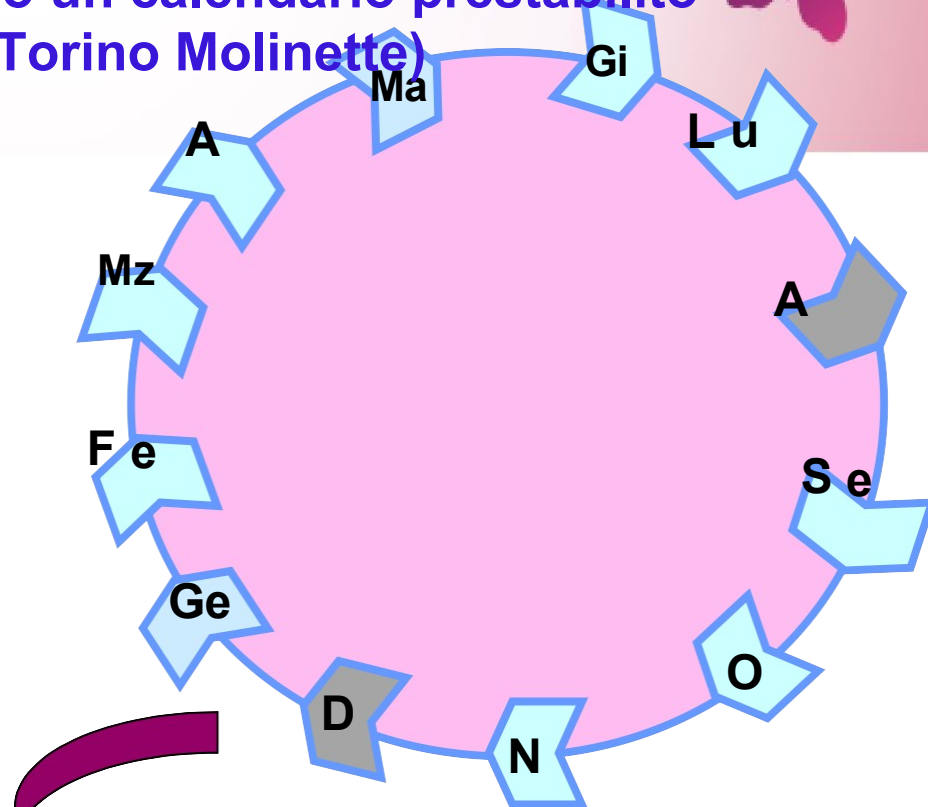


- **Suddivisione** dei centri partecipanti in 7 gruppi **A, B, C, D, E, F, G** (non più di 12 partecipanti per gruppo)_

- **Invio mensile** di un caso da analizzare a rotazione tra i centri di uno stesso gruppo

- **Inserimento dei risultati FISH** in un apposito sito con password di accesso

- **Raccolta dati** in un unico centro (Torino) con feedback dei risultati agli altri centri



- **No sovraccarico** di un singolo centro nella gestione dei casi da inviare per l'analisi.

- **Possibilità di valutare la qualità preanalitica** del preparato allestito dai centri partecipanti.

SITO WEB: pagina principale



Ad ogni centro partecipante vengono assegnati:

- Password di accesso al sito
- Codice identificativo del proprio centro

**Progetto Interregionale per i controlli di Qualità
Indagini FISH su Tessuti Solidi**

Centro

Password

Per ottenere o modificare i parametri di accesso al sito
inviare una richiesta via e-mail a stefano.vigna@unito.it
indicando nome del centro e password desiderata.

**UNA VOLTA ENTRATI NEL SITO DEDICATO E' POSSIBILE
L'INSERIMENTO DEI DATI (F)ISH OTTENUTI E QUINDI IDENTIFICARE
LO STATO DI *HER2* CONSEGUENTE SECONDO LE ATTUALI LINEE
GUIDA ASCO/CAP 2018, SELEZIONANDO L'APPOSITA DICITURA
NEL MENU A TENDINA**



N° CCD: **G01/19**

Data: **20/03/2019** (data ultima modifica)

DATI ISH

N° cellule contate

N° Medio Segnali HER2

N° Medio Segnali Centromero17

Ratio HER2/CEP17

Presenza di popolazione
etereogenena Se si, inserire % cellule amplificate %

Stato HER2

POS Gruppo 1: $RATIO > 2$ e Media HER2 > 4
POS Gruppo 2 : $RATIO > 2$ e Media HER2 < 4 con IHC = 3+
POS Gruppo 3 : $RATIO < 2$ e Media HER2 > 6
POS Gruppo 4 : $RATIO < 2$ e Media HER2 $> 4 < 6$ (ex EQV) con IHC = 3+
POS per popolazione: Presenza di una popolazione aggregata amplificata $> 10\%$
POS "clusters": Pattern di HER2 a Clusters, Ratio non calcolabile
NEG Gruppo 5: $RATIO < 2$ e Media HER2 < 4
NEG Gruppo 2: $RATIO > 2$ e Media HER2 < 4
NEG Gruppo 3: $RATIO < 2$ e Media HER2 > 6 con IHC = 0/1+
NEG Gruppo 4: $RATIO < 2$ e Media HER2 $> 4 < 6$ (ex EQV)

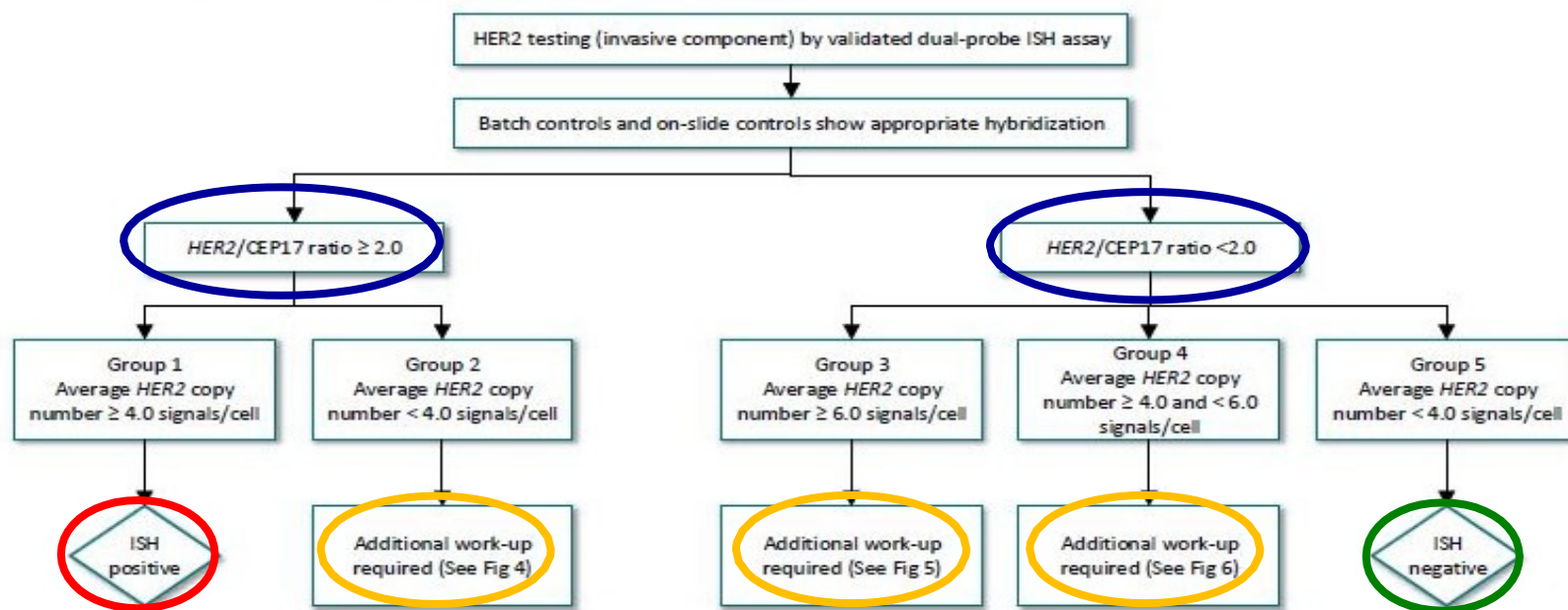
**Menu a tendina dove
selezionare lo Stato
di *HER2* ottenuto
Secondo le
LG ASCO/CAP 2018**

Pattern di *HER2*, ottenibili con metodiche di ISH su carcinoma della mammella, identificati dalle attuali Linee Guida ASCO/CAP 2018



Figure 3. Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) gene amplification by in situ hybridization (ISH) assay of the invasive component of a breast cancer specimen using a dual-signal (HER2 gene) assay (dual-probe ISH).

Doppia sonda



COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS

ASCO® Guidelines

www.asco.org/breast-cancer-guidelines © 2018 by the American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists. All rights reserved.

This algorithm is derived from recommendations in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. This is a tool based on an ASCO and CAP guideline and is not intended to substitute for the independent professional judgment of the treating physician. Practice guidelines do not account for individual variation among patients. This tool does not purport to suggest any particular course of medical treatment. Use of the guideline and this tool are voluntary.

NOTE. The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. Regarding Groups 2, 3, and 4, If not already assessed by the institution/lab performing the ISH test, IHC testing for HER2 should be performed using sections from the same tissue sample used for ISH and the slides from both ISH and IHC be reviewed together to guide the selection of areas to score by ISH (local practice considerations will dictate the best procedure to accomplish this concomitant assessment).

Pattern di *HER2* identificati dalle attuali Linee Guida ASCO/CAP 2018



Secondo le attuali L.G. ASCO/CAP 2018 ci sono 5 pattern di *HER2* evidenziabili mediante metodiche di ISH su carcinoma della mammella:

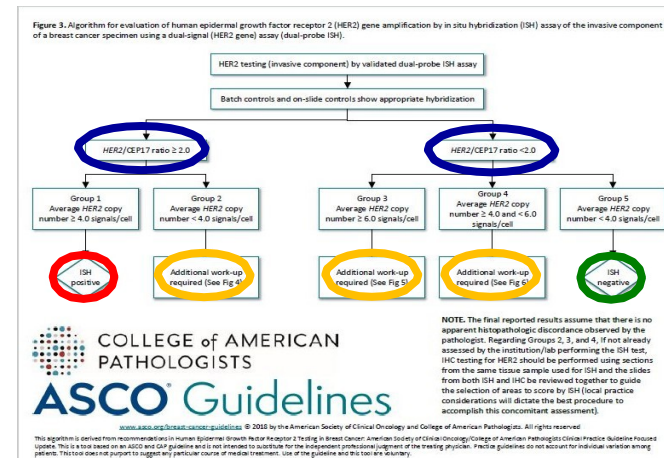
2 pattern sono univoci:

- Gruppo 1: certamente **Positivo**
- Gruppo 5: certamente **Negativo**

3 pattern richiedono ulteriori approfondimenti: lettura ISH da parte di un secondo operatore e confronto con la determinazione proteica di *HER2* ottenuta tramite (IHC):

- Gruppo 2
- Gruppo 3
- Gruppo 4

Questi pattern in particolare venivano interpretati in modo differente nelle versioni precedenti delle L.G. ASCO/CAP



AMPLIFICATO “classico”

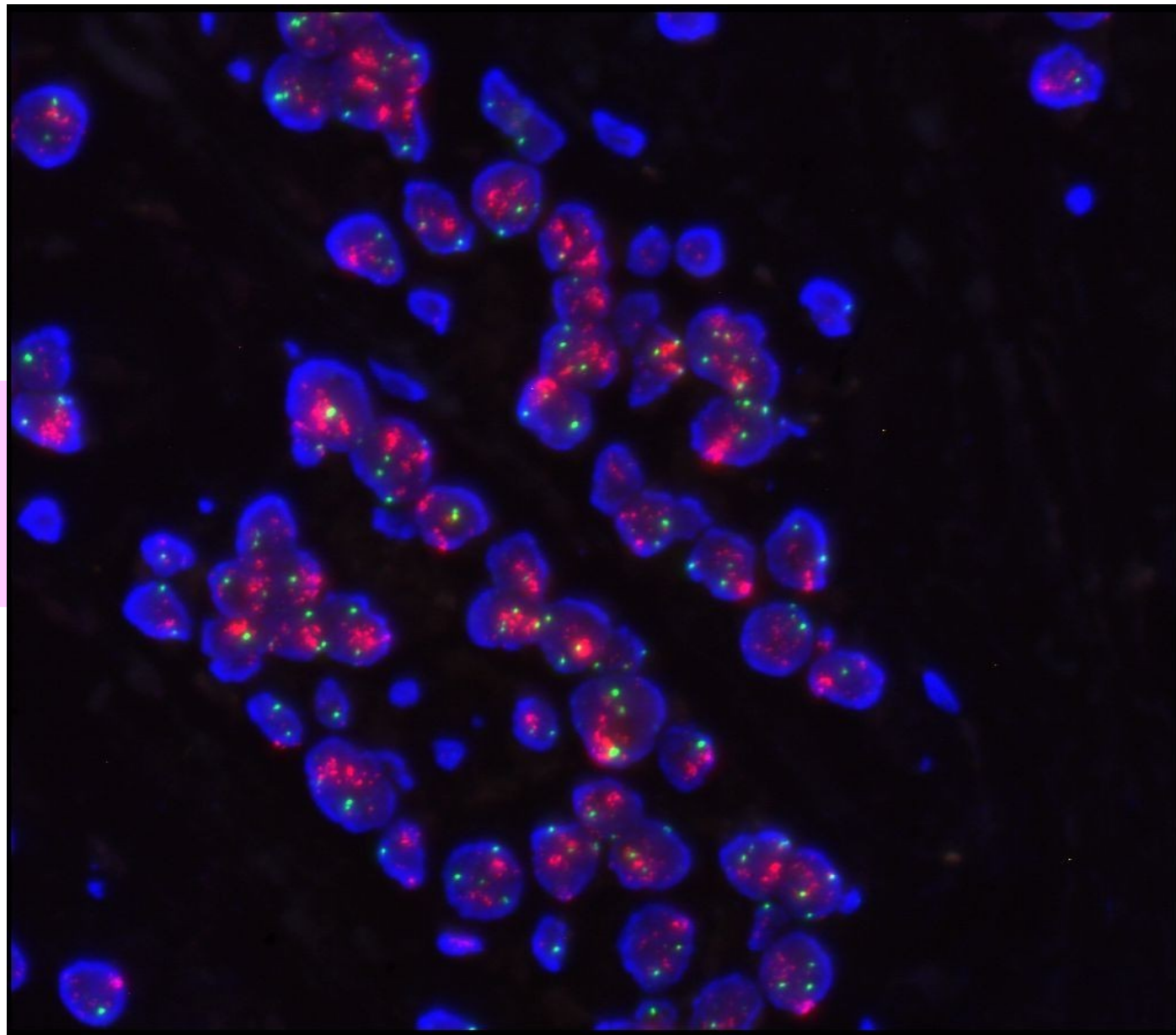
- Ratio ≥ 2
- HER2/nucleo ≥ 6

Media HER2: 18,1
Media CEP17: 3,0
Ratio: 6,1

-ASCO 2007:
AMPLIFICATO

-ASCO 2013: POSITIVO

-ASCO 2018: POS. Gr.1



NON AMPLIFICATO “classico”

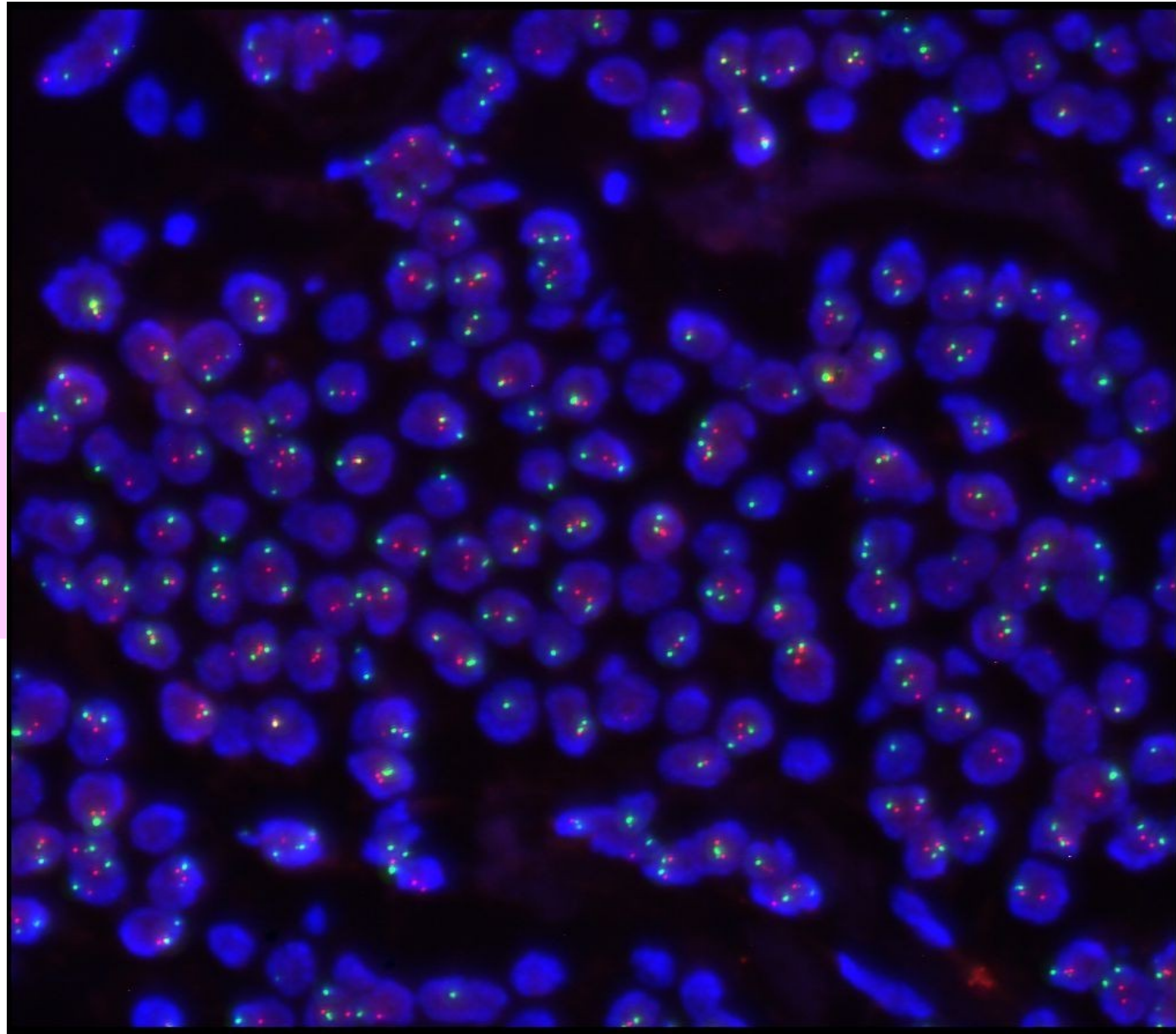
- Ratio < 2
- HER2/nucleo < 4

Media HER2: 2,1
Media CEP17: 1,9
Ratio: 1,1

-ASCO 2007:
NON AMPLIFICATO

-ASCO 2013: NEGATIVO

-ASCO 2018: NEG. Gr.5



ETEROGENEO con cellule POSITIVE INTERSPERSE

- Ratio < 2
- HER2/nucleo $\geq 4 < 6$

popolazioni pos + neg assieme:

Media HER2: 5,3

Media CEP17: 2,9

Ratio: 1,8

Media HER2: 6,8
Media CEP17: 3,3
Ratio: 2,1

Positiva 29%

Media HER2: 3,8
Media CEP17: 2,6
Ratio: 1,5

Negativa 71%

-ASCO 2007: EQUITIVO

-ASCO 2013: EQUITIVO

-ASCO 2018:

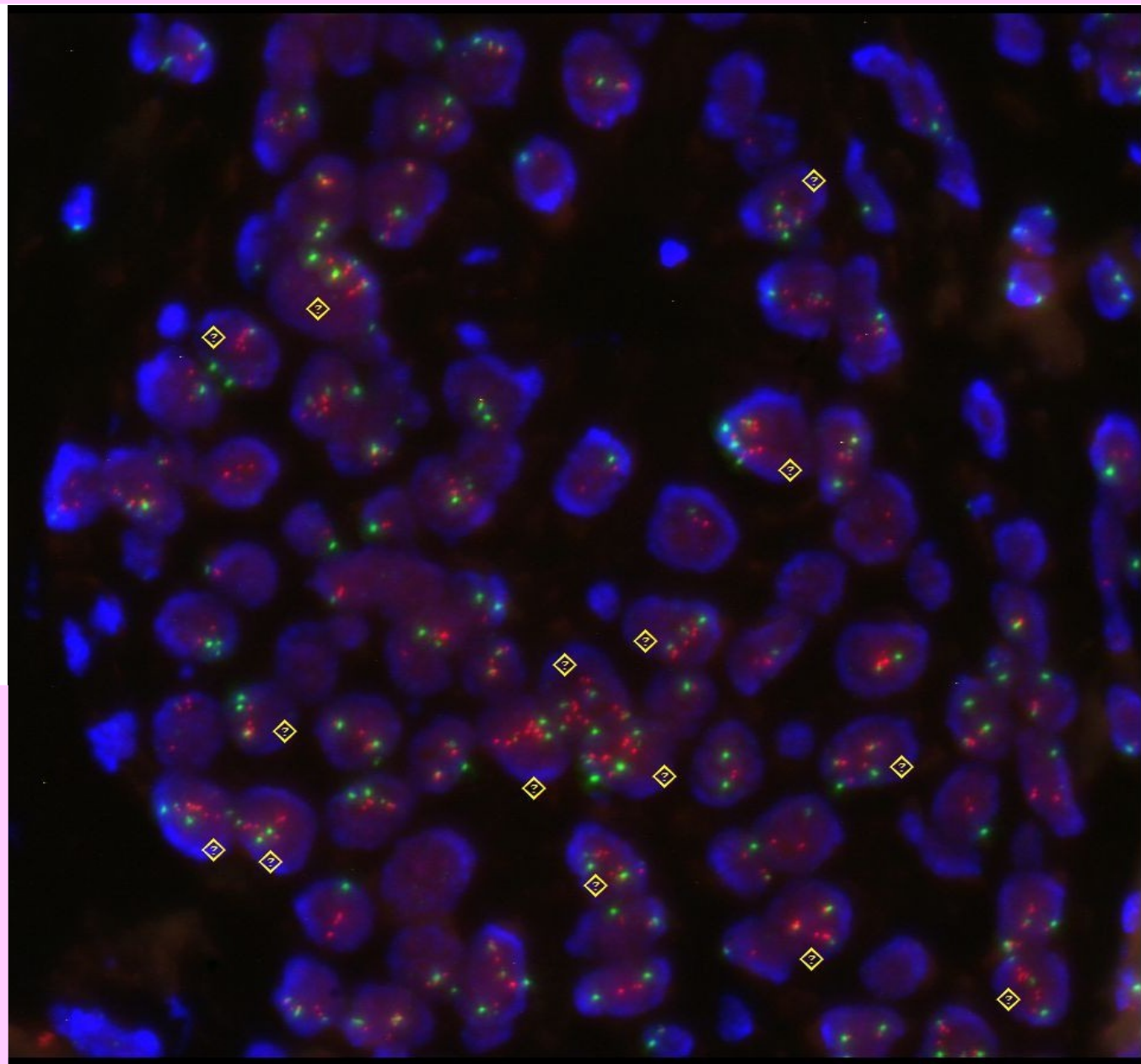
NEGATIVO Gr. 4

(se pattern confermato
da altro lettore e IHC=2+)

Oppure

POSITIVO Gr. 4

(se IHC= 3+)



GAIN DI *HER2*/GAIN DEL CEP17

- Ratio < 2
- HER2/nucleo ≥ 6

Media HER2: 6,2
Media CEP17: 3,8
Ratio: 1,6

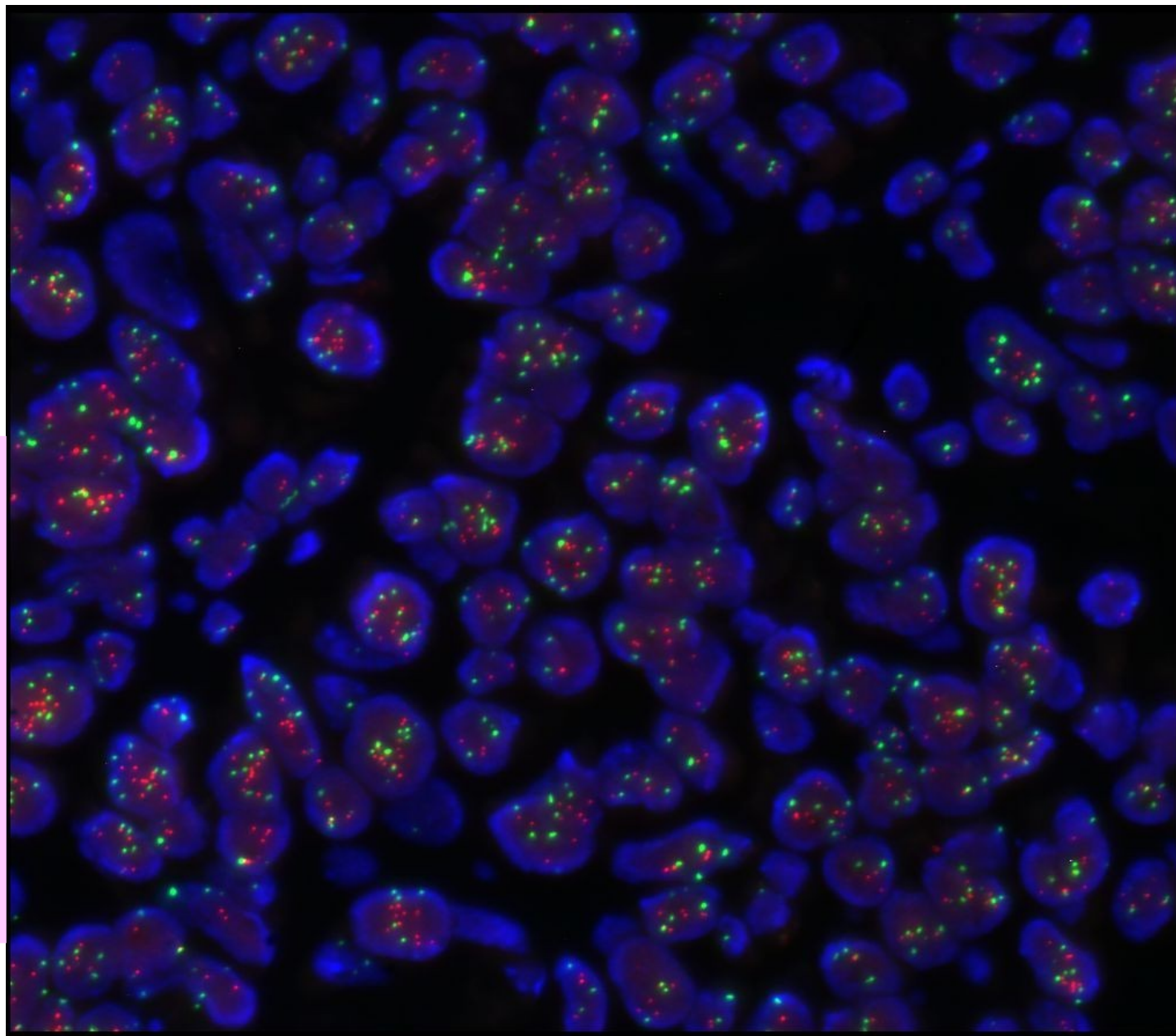
-ASCO 2007:
POSITIVO

-ASCO 2013:
POSITIVO

-ASCO 2018:
POSITIVO Gr. 3

(se IHC = 3+ o se pattern
confermato da altro lettore e
IHC=2+)

Oppure
NEGATIVO Gr. 3
(se IHC=0/1+)



ALCUNI ESEMPI DI PATTERN DI *HER2* CON RELATIVA INTERPRETAZIONE

SECONDO 3 DIVERSE VERSIONI DELLE L.G. ASCO/CAP: 2007, 2013 e quelle attualmente in uso del 2018

GAIN DI *HER2* ($\geq 3 < 6$)

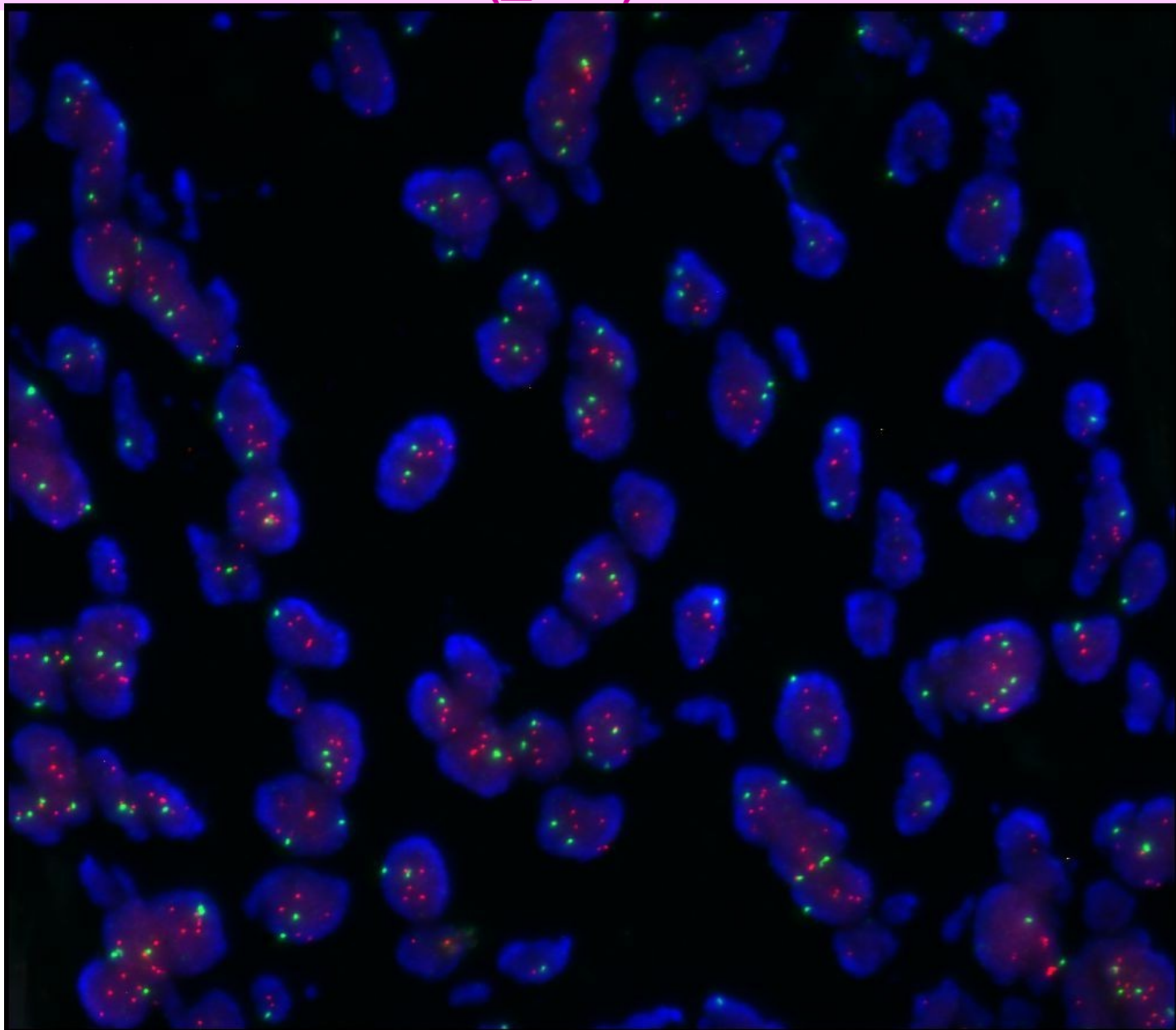
- Ratio **>2**
- *HER2*/nucleo **$\geq 4 < 6$**

Media *HER2*: 4,1
Media CEP17: 2,0
Ratio: 2,0

-ASCO 2007:
EQUIVOCO

-ASCO 2013:
POSITIVO

-ASCO 2018:
POSITIVO Gr. 1



GAIN DI *HER2*/LOSS DEL CEP17

- Ratio ≥ 2
- *HER2*/nucleo < 4

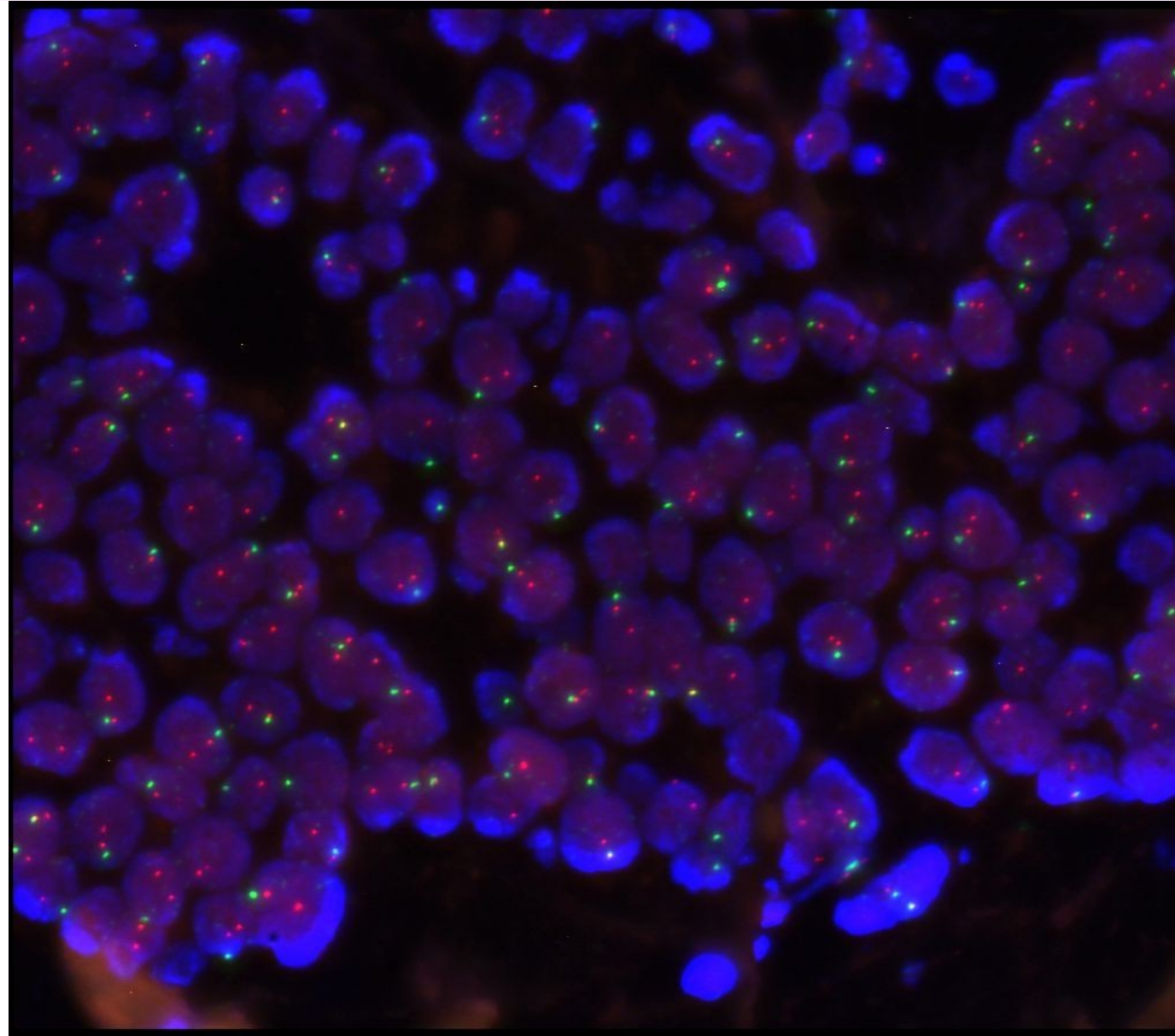
Media *HER2*: 2,0
Media CEP17: 1,0
Ratio: 2,0

-ASCO 2007:
EQUIVOCO

-ASCO 2013:
POSITIVO

-ASCO 2018:
NEGATIVO Gr. 2
(se IHC=0/1+ o se pattern
confermato da altro lettore e
IHC=2+)

POSITIVO Gr. 2
(se IHC = 3+)



MATERIALE INVIATO AD OGNI CENTRO PARTECIPANTE ALL'ATTO DELL'ISCRIZIONE E RINNOVATO QUANDO NECESSARIO:



- Codice identificativo del centro e password per l'accesso al sito dedicato
- Calendario degli invii per l'anno in corso corredato degli indirizzi dei centri partecipanti facenti parte del proprio gruppo
- Codici identificativi dei pattern *HER2* ISH, secondo le linee guida ASCO/CAP vigenti
- Codici identificativi dei pattern *HER2* IIC, secondo le linee guida ASCO/CAP vigenti. Questo CCD non riguarda l'IIC ma questo dato è ora indispensabile per l'interpretazione di alcuni pattern di *HER2* in ISH.
- Legenda diciture per la valutazione, da parte del centro ricevente, della qualità del preparato pervenuto
- Copia delle linee guida ASCO/CAP in uso

**MATERIALE INVIATO AD OGNI CENTRO
PARTECIPANTE ALL'ATTO DELL'ISCRIZIONE
E RINNOVATO QUANDO NECESSARIO:**



LEGENDE PER I RISULTATI:

- LEGENDE ISH**
- LEGENDE IIC**
- LEGENDE QUALITA' DEL PREPARATO**

IN USO DA GENNAIO 2019

novembre 2018)

PATTERN DI <i>HER2</i> RILEVATO CON METODICHE ISH DUAL PROBE SECONDO LINEE GUIDA ASCO/CAP 2018		codice del pattern
PATTERN POSITIVI		
POS Gruppo 1: $RATIO \geq 2$ e Media <i>HER2</i> ≥ 4		POS.G1
POS Gruppo 2 : $RATIO \geq 2$ e Media <i>HER2</i> < 4 con IHC = 3+		POS.G2
POS Gruppo 3 : $RATIO < 2$ e Media <i>HER2</i> ≥ 6 con IHC = 3+ oppure con IHC = 2+ e pattern confermato da altro lettore		POS.G3
POS Gruppo 4 : $RATIO < 2$ e Media <i>HER2</i> $\geq 4 < 6$ (ex EQV) con IHC = 3+		POS.G4
POS per popolazione : Presenza di una popolazione aggregata amplificata $>10\%$		POS.pop
POS “clusters”: Pattern di <i>HER2</i> a Clusters, Ratio non calcolabile*		POS.clus
PATTERN NEGATIVI		
NEG Gruppo 5: $RATIO < 2$ e Media <i>HER2</i> < 4		NEG.G5
NEG Gruppo 2: $RATIO \geq 2$ e Media <i>HER2</i> < 4 con IHC = 0/1+ oppure con IHC = 2+ e pattern confermato da altro lettore		NEG.G2
NEG Gruppo 3: $RATIO < 2$ e Media <i>HER2</i> ≥ 6 con IHC = 0/1+		NEG.G3
NEG Gruppo 4: $RATIO < 2$ e Media <i>HER2</i> $\geq 4 < 6$ (ex EQV) con IHC = 0/1+ oppure con IHC = 2+ e pattern confermato da altro lettore		NEG.G4

*Questo pattern non è previsto dalle LG ASCO 2018 che impongono sempre la quantificazione dei segnali con conseguente calcolo della Ratio, pertanto deve essere usato solo in casi eccezionali.

PATTERN di HER2 RILEVATO TRAMITE IHC SECONDO LINEE GUIDA ASCO/CAP 2018	codice del pattern
IHC non eseguita	n.e.
Colorazione della membrana cellulare completa ed intensa nel > 10% delle cellule di carcinoma invasivo	3+
Colorazione della membrana cellulare completa, debole o moderata nel > 10% delle cellule di carcinoma invasivo	2+
<u>Raro, solo per istotipi speciali (per esempio micropapillari):</u> - colorazione della membrana cellulare incompleta (basolaterale o laterale), da moderata ad intensa nel > 10% delle cellule di carcinoma invasivo - colorazione della membrana cellulare completa ed intensa nel ≤ 10% delle cellule di carcinoma invasivo	2+(a)
Colorazione della membrana cellulare incompleta, debole o debolissima presente nel > 10% delle cellule di carcinoma invasivo	1+
Assenza di colorazione oppure colorazione incompleta, debole o debolissima della membrana cellulare presente nel ≤ 10% delle cellule di carcinoma invasivo	0

QUALITA' PREPARATO (Vers.1/Rev: 21/05/2015)

DEFINIZIONE	CARATTERISTICHE
OTTIMO	Le caratteristiche del preparato hanno consentito di ottenere una reazione ISH facilmente interpretabile. (la sezione, sottoposta alle routinarie procedure ISH, mostra segnali chiaramente leggibili per intensità, brillantezza e per assenza di background)
BUONO	Le caratteristiche del preparato hanno consentito di ottenere una reazione ISH interpretabile senza problemi. (la sezione, sottoposta alle routinarie procedure ISH, mostra segnali chiaramente leggibili per intensità e per assenza di background significativo)
SUFFICIENTE	Le caratteristiche del preparato hanno consentito di ottenere una reazione ISH appena interpretabile. (la sezione, sottoposta alle routinarie procedure ISH, mostra segnali che risultano appena leggibili per intensità degli stessi e/o per presenza di background)
INSUFFICIENTE	Le caratteristiche del preparato non hanno consentito di ottenere una reazione ISH interpretabile La sezione, sottoposta alle routinarie procedure ISH: - si stacca parzialmente o del tutto durante la reazione - presenta nuclei "bucati" con conseguente perdita di segnali oppure non risulta ibridata, con assenza di segnali in tutto o in parte (nuclei ibridati < 80%) - essendo troppo spessa non consente l'interpretazione corretta segnali/nucleo

MATERIALE INVIATO AD OGNI CENTRO PARTECIPANTE COME FEEDBACK DEL PRORIO OPERATO



A FINE ANNO AD OGNI CENTRO PARTECIPANTE VENGONO INVIATE:

1. TABELLE DI FEEDBACK DEI ROUND MENSILI:

le tabelle sono ideate in modo che ogni centro, confrontando il proprio operato con quello degli altri centri del proprio gruppo, possa compiere un'autovalutazione della validità del proprio operato, anche aiutato da alcune notazioni poste a fondo tabella.

2. TABELLA RIASSUNTIVA ANNUALE:

In questa tabella viene valutato l'andamento annuale di ogni centro e vengono dati due score, uno per la partecipazione ed uno per la concordanza.

3. ATTESTATO DI PARTECIPAZIONE

**MATERIALE INVIATO AD OGNI CENTRO
PARTECIPANTE COME FEEDBACK DEL
PRORIO OPERATO**



ESEMPI DI TABELLE DI FEEDBACK DEI ROUND MENSILI

**MATERIALE INVIATO AD OGNI CENTRO
PARTECIPANTE ALL'ATTO DELL'ISCRIZIONE
E RINNOVATO QUANDO NECESSARIO:**



**I DATI CHE SEGUONO SI RIFERISCONO A ROUND DEL
CCD DEL 2018 ANNO IN CUI ERANO ANCORA IN USO LE
L.G. ASCO/CAP DEL 2013.**

**LE L.G. 2018 SONO STATE ADOTTATE DAL CCD
INTERREGIONALE DAL GENNAIO 2019.**

**PERTANTO LE TABELLE CON I CODICI IDENTIFICATIVI
DEI DIVERSI PATTERN DI *HER2* SONO I SEGUENTI ...**

Linee Guida ASCO/CAP 2013: in uso nel 2018

Published Ahead of Print on October 7, 2013 as 10.1200/JCO.2013.50.9984
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.50.9984>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Doppia sonda

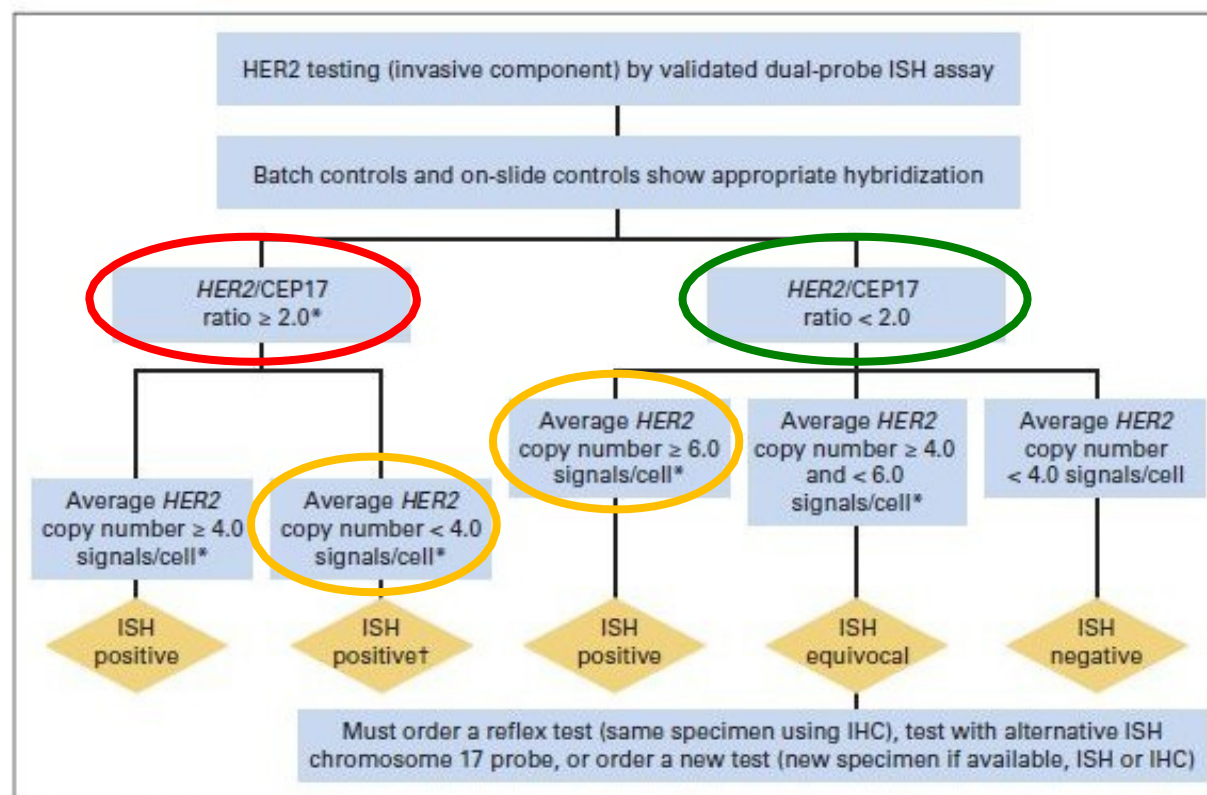


Fig 3. Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) gene amplification by in situ hybridization (ISH) assay of the invasive component of a breast cancer specimen using a dual-signal (HER2 gene) assay (dual-probe ISH). Amplification in a dual-probe ISH assay is defined by examining first the HER2/CEP17 ratio followed by the average HER2 copy number (see Data Supplement 2E for more details). If there is a second contiguous population of cells with increased HER2 signals per cell, and this cell population consists of more than 10% of tumor cells on the slide (defined by image analysis or visual estimation of the ISH or immunohistochemistry [IHC] slide), a separate counting of at least 20 nonoverlapping cells must also be performed within this cell population and also reported. Although categories of HER2 status by ISH can be created that are not covered by these definitions, in practice they are rare and if encountered should be considered ISH equivocal (see Data Supplement 2E). NOTE. The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. (*) Observed in a homogeneous and contiguous population. (†) See Data Supplement 2E for more information on these rare scenarios.

LEGENDA PATTERN *HER2* ISH SECONDO LE L.G. ASCO 2013 (utilizzata nel CCD fino a dicembre 2018)



LEGENDA RISULTATI ISH (Vers.1/Rev: 01/10/2015)

PATTERN	CODICE TABELLA
POSITIVO	
Ratio ≥ 2 con Media <i>HER2</i> ≥ 4	POSa
Ratio ≥ 2 con Media <i>HER2</i> < 4	POSb
Ratio < 2 con Media <i>HER2</i> ≥ 6	POSc
Ratio < 2 ma presenza di una popolazione amplificata (<i>HER2</i> ≥ 6) $> 10\%$	POSd
Pattern di <i>HER2</i> a Clusters, Ratio non calcolabile	POSe
NEGATIVO	
Ratio < 2 con Media <i>HER2</i> < 4	NEG
EQUIVOCO	
Ratio < 2 con Media <i>HER2</i> ≥ 4 e < 6	EQV

Esempio 1 di Tabella mensile di Feedback dei Risultati 2018 (L.G. ASCO 2013)

CASO CONCORDE 100%

CASO NEGATIVO



GRUPPO A - CASO A07 /18 - Luglio 2018 - Centro inviante: XXX

ID_CENTRO	DATA inserimento dati	Numero cellule lette	Media HER2/ nucleo	Media CEP17/ nucleo	Ratio HER2/ CEP17	Popolazione eterogenea	%	Interpretazione dello stato di HER2 nel caso in esame	Concordanza di Interpretazione dello stato di HER2 riferito a POS vs NEG	Valutazione IHC	Qualità del preparato
B7X9	27/07/2018	60	1,65	1,57	1,05	No		NEG	CONCORDE	0	Buona
A5G6	03/08/2018	20	1,3	1,55	0,8	No		NEG	CONCORDE	1+	Ottima
R9Z7	24/07/2018	60	2,15	2,08	1,03	Si	<5	NEG	CONCORDE	N.E.	Buona
T2V8	06/08/2018	60	1,6	1,9	0,8	No		NEG	CONCORDE	0	Buona
G7M9	27/08/2018	40	1,8	2	0,9	No		NEG	CONCORDE	N.E.	Sufficiente
A2T5	23/08/2018	100	2,1	2	1,1	No		NEG	CONCORDE	N.E.	Buona
C5T3	26/07/2018	60	1,6	1,43	1,11	No		NEG	CONCORDE	0	Buona
F9R7	26/08/2018	120	1,5	1,7	0,9	No		NEG	CONCORDE	N.E.	Buona
R3C7	03/08/2018	174	1,4	1,9	0,7	No		NEG	CONCORDE	N.E.	Ottima
H5N3	01/08/2018	60	2	2	1	No		NEG	CONCORDE	N.E.	Sufficiente*
W4J3	13/08/2018	200	1,2	2	<2	No		NEG	CONCORDE	N.E.	Buona
Media ± Dev. St.			1,7 ± 0,32 max 2,02 min 1,38	1,8 ± 0,23 max 2,03 min 1,57							

Centri iscritti partecipanti 11 /11 (100%)

Diagnosi di Maggioranza (percentuale centri concordanti)						Pattern di HER2: NEGATIVO	Concordanza 100%	IHC: 0 (75%)	Qualità del preparato: BUONA (64%)
--	--	--	--	--	--	---------------------------	------------------	--------------	------------------------------------

N.E. = reazione IHC Non Eseguita

NOTE dei centri	G7M9	Presenza di autofluorescenza e background							
	W4J3	significativa perdita del locus gene HER2?							

***Attenzione:** quando un preparato è ritenuto sufficiente/insufficiente, allo scopo di dare al centro che ha allestito il caso informazioni utili a migliorarsi, è bene dare indicazioni precise sui problemi riscontrati (es. la sezione era troppo spessa/sottile, la sezione si è staccata in tutto o in parte dal vetrino, lo smascheramento da noi utilizzato routinariamente su questo caso non è stato sufficiente ad ottenere segnali leggibili ecc.)

La valutazione IIC Non era necessaria con le L.G. ASCO 2013, ma chi voleva poteva inserire in tabella anche questo dato.

N.E. = IIC Non Eseguita.

CONCORDE 100%

CASO POSITIVO



GRUPPO C - CASO C04 /18 - Aprile 2018 - Centro inviante: XXX											
ID_ CENTRO	DATA inserimento dati	Numero cellule lette	Media HER2/ nucleo	Media CEP17/ nucleo	Ratio HER2/ CEP17	Popolazione eterogenea	%	Interpretazione dello stato di HER2 nel caso in esame	Concordanza di Interpretazione dello stato di HER2 riferito a POS vs NEG	Valutazione IHC	Qualità del preparato
L2H8	09/08/2018	60	10,86	2,58	4,2	No		POSa	CONCORDE	3+	Ottima
C7N9	10/07/2018	60	3.1*	no dato	no dato	No		POSe	NON VALUTABILE	N.E.	Buona
N7C9	10/07/2018	60	4.1*	2.2	>2	No		POSa	NON VALUTABILE	2+a	Buona
D4S8	10/07/2018	100	6.5	1.9	3.4	No		POSe	CONCORDE	3+	Ottima
F8G2	04/05/2018	100	18	4.5	4	No		POSa	CONCORDE	3+	Ottima
G5C3	07/05/2018	60	16.7	3.68	4.53	No		POSa	CONCORDE	3+	Ottima
M3X9	10/05/2018	20	18	6	3	No		POSa	CONCORDE	3+	Ottima
C4V6	23/08/2018	100	cluster*	3.4	>2	No		POSe	CONCORDE	N.E.	Buona
E6Y5	27/08/2018	100	8	2	no dato	No		POSa	CONCORDE	3+	Ottima
K3F5	24/04/2018	62	28.5	4.8	5.9	No		POSa	CONCORDE	3+	Ottima
Media ± Dev. St.			15,2 ± 7,54	3,5 ± 1,43							
*dati non utilizzati nel calcolo delle medie			max 22,7 min 7,66	max 4,9 min 2,1							
Centri iscritti partecipanti 10 /10 (100%)											
Diagnosi di Maggioranza (percentuale centri concordanti)								Pattern di HER2: POSITIVO	Concordanza 100%	IHC: 3+ (87%)	Qualità del preparato: OTTIMA (70%)
N.E. = IHC non eseguita											
NOTE	G5C3	Presenza di Clusters									
C7N9	l'unico dato inserito in tabella, la media di HER2, che è di molto inferiore rispetto a quella riscontrata dagli altri centri, non supporta l'interpretazione del caso come POS										
N7C9	la ratio >2 non è il rapporto dalle medie di HER2 e del CEP17 riportate in tabella, secondo i valori inseriti la ratio risulta negativa (4,1/2,2 = 1,86) non supportando l'interpretazione del caso come POS. Media di HER2 molto inferiore rispetto a quella riportata dagli altri centri										
D4S8	secondo i dati inseriti il caso risulta POS "a" e non "e" in quanto la ratio è calcolabile con esattezza (vedi legenda)										

**MATERIALE INVIATO AD OGNI CENTRO
PARTECIPANTE COME FEEDBACK DEL
PRORIO OPERATO**



ESEMPIO DI TABELLA RIASSUNTIVA ANNUALE

DUE SCORE:

- uno per la partecipazione**
- uno per la concordanza**

GRUPPO C												
ID_CENTRO	C01/18 gennaio (caso POS)	C02/18 febbraio (caso POS)	C03/18 marzo (caso NEG)	C04/18 aprile (caso POS)	C05/18 maggio (caso NEG)	C06/18 giugno (caso NEG)	C07/18 luglio (caso NEG)	C08/18 settembre (caso NON CONCORDE)	C09/18 ottobre (caso NEG)	C010/18 novembre CASO NON INVIATO	Partecipazione	Concordanza
L2H8	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	NON CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	Caso controverso NON VALUTABILE	CONCORDE		100%	87% (7 su 8)
C7N9	non valutabile	CONCORDE	CONCORDE	non valutabile	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	Caso controverso NON VALUTABILE	CONCORDE		100%	98%
F8G2	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	non valutabile	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	Caso controverso NON VALUTABILE	CONCORDE		100%	99%
G5C3	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	Caso controverso NON VALUTABILE	CONCORDE		100%	100%
M3X9	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	Caso controverso NON VALUTABILE	CONCORDE		100%	100%
C4V6	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	Caso controverso NON VALUTABILE	CONCORDE		100%	100%
E6Y5	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	non valutabile	CONCORDE	Caso controverso NON VALUTABILE	caso non pervenuto		100%	100%
K3F5	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	Caso controverso NON VALUTABILE	CONCORDE		100%	100%
N7C9	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	NO CASO	CONCORDE	CONCORDE	NO CASO	NO CASO		67% scarsa	100%
D4S8	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	CONCORDE	NO CASO	NO CASO		78%	100%
C7N9	C01/18: mancando qualsiasi riferimento al numero di segnali di HER2, non è possibile valutare la correttezza dell'interpretazione del pattern di HER2											
C7N9	C04/18: l'unico dato inserito in tabella, la media di HER2, molto inferiore rispetto alla media, non supporta l'interpretazione del caso come POS											
N7C9	C04/18: i dati inseriti in tabella non supportano la ratio >2 e l'interpretazione del caso come POS. Media di HER2 molto inferiore rispetto a quella riportata dagli altri centri											
L2H8	C05/18: i dati riscontrati differiscono sufficientemente da quelli trovati dagli altri centri portando ad una differete interpretazione del caso in esame											
E6Y5	C06/18: non valutabile per motivi tecnici											
E6Y5	C09/18: preparato non pervenuto											

CONTROLLO DI QUALITA'



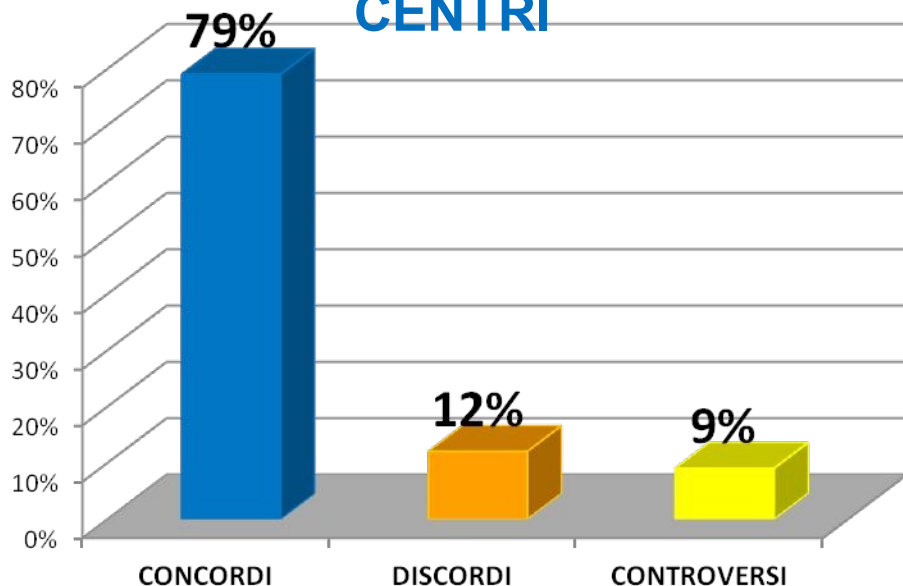
**Con il termine di
CONTROLLO DI QUALITA'
viene indicata tutta una serie di
accorgimenti messi in atto allo scopo di
RENDERE ATTENDIBILI E
RIPRODUCIBILI I RISULTATI OTTENUTI**

Tutti i centri rounds 2018 e 2017



Confrontando l'operato di tutti i centri del 2017 vs il 2018 si nota una diminuzione dei rounds discordi, quelli cioè dove 1 o 2 centri risultano non concordi con la diagnosi di maggioranza, ed un sensibile aumento dei rounds dove invece tutti centri concordano sul pattern di *HER2* nel caso in esame.

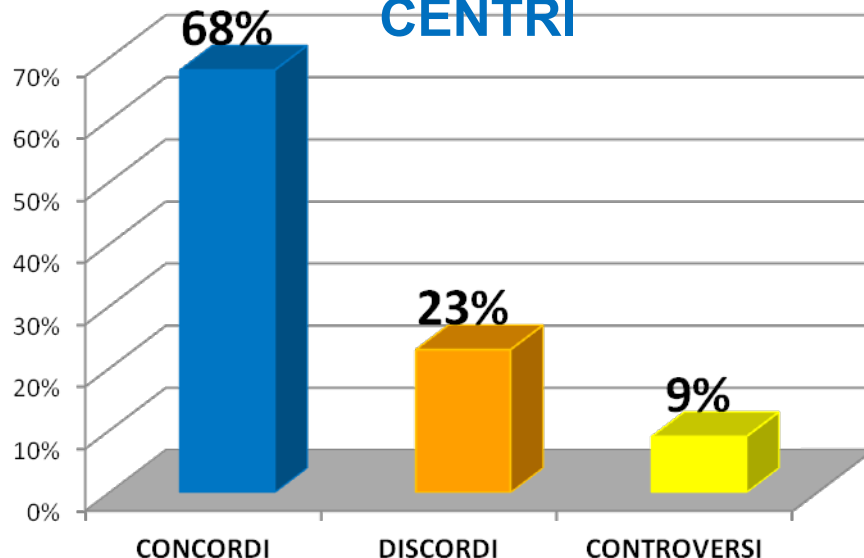
ANNO 2018: 65 ROUNDS, 78 CENTRI



Discordi: round con <3 centri non concordi rispetto al pattern *HER2* di maggioranza

Controverso: round con ≥ 3 centri non concordi rispetto al pattern *HER2* di maggioranza

ANNO 2017: 47 ROUNDS, 77 CENTRI



CONTROLLO DI CONCORDANZA DIAGNOSTICA INTERREGIONALE



- Consente un confronto del proprio operato, paritario tra centri, sia per quanto riguarda la lettura e l'interpretazione dei risultati che per la fase preanalitica di allestimento del preparato.
- Crea “comunità” tra centri che eseguono questo tipo di analisi in tutta Italia, dando la possibilità ai centri che evidenziassero delle criticità di chiedere aiuto per migliorare il proprio operato (il centro di Torino Molinette è disponibile ad accogliere chi avesse problemi e volesse verificare le procedure di allestimento, lettura ed interpretazione)
- Questo CCD è gratuito
- E' l'unico confronto esistente per la determinazione di *HER2* con metodiche (F)ISH su carcinoma mammario che segue le Linee Guida ASCO/CAP 2018, le sole approvate dalla SIAPEC/IAP

Attestato di Partecipazione: inviato a fine anno a tutti i centri partecipanti



CONTROLLO DI CONCORDANZA DIAGNOSTICA NAZIONALE PER LA VALUTAZIONE DI *HER2* CON METODICHE DI IBRIDAZIONE *IN SITU* SU CARCINOMA MAMMARIO

Si certifica che

S.C.D.U. Anatomia Patologica

Az. Osp. Città della Salute e della Scienza di Torino

Presidio Molinette (TO)

ha partecipato al Controllo di Concordeza Diagnostica Nazionale

promosso da SIAPEC-IAP per l'anno 2017

Prof.ssa Anna Sapino
Responsabile del Progetto

Dott. Mauro Truini
Presidente SIAPEC-IAP

Dott.ssa Ludovica Verdun di Cantogno
Coordinatore del Progetto

STAFF Controllo di Concoranza Diagnostica sulla Determinazione di *HER2* su Mammella con Metodiche di IHS



Prof.ssa Anna Sapino

Dott.ssa Ludovica Verdun di Cantogno

Dott. Carmine Dell'Aglio

Stefano Vigna

**TUTTI
I
PARTECIPANTI
AL CCD**