



Institut für Qualitätssicherung und
Transparenz im Gesundheitswesen

QS-Verfahren *Mammachirurgie*

Qualitätsaspekte der HER2-Bestimmung im Rahmen der externen Qualitätssicherung

Informationsschreiben zum Strukturierten Dialog
für die Indikatoren 52267 und 52278 (QIDB 2017)

Stand: 20. Juni 2018

Impressum

Thema:

QS-Verfahren *Mammachirurgie*. Qualitätsaspekte der HER2-Bestimmung im Rahmen der externen Qualitätssicherung. Informationsschreiben zum Strukturierten Dialog für die Indikatoren 52267 und 52278 (QIDB 2017)

Autorinnen und Autoren (alphabetisch):

Dr. Ingo Bruder (GeQiK[®], Stuttgart), Claudia Damrau (IQTIG), Dr. Anja Katharina Dippmann (IQTIG), Johannes Hengelbrock (IQTIG), Prof. Dr. Annette Lebeau (Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Lübeck)

Stand:

20. Juni 2018

Herausgeber:

IQTIG – Institut für Qualitätssicherung
und Transparenz im Gesundheitswesen

Katharina-Heinroth-Ufer 1
10787 Berlin

Telefon: (030) 58 58 26-0
Telefax: (030) 58 58 26-999

mammachirurgie@iqtig.org
<https://www.iqtig.org>

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Risikoadjustierte HER2-Positivitätsrate: Hintergrund	6
2 Bundesweite Ergebnisse zur HER2-Positivitätsrate 2008 bis 2017	9
3 Bedeutung der HER2-Bestimmung für Patientinnen und Patienten.....	12
4 Qualitätsaspekte im Rahmen der HER2-Bestimmung.....	12
4.1 Methodische Aspekte	12
4.1.1 Immunhistochemie (IHC)	12
4.1.2 In-situ-Hybridisierung (ISH)	13
4.2 Dokumentationsaspekte	14
4.2.1 Historie des Datenfeldes	14
4.2.2 Auffälligkeitskriterien zur Dokumentationsqualität.....	16
4.3 Qualitätsaspekte	17
5 Ausblick	23
Literatur.....	24
Anhang	26
Spezifikation und QIDB Erfassungsjahr 2017 für die QIs 52267 und 52278.....	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prüfliste der Qualitätsaspekte zum HER2-Status	21
---	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse der QIs 52267 und 52278 nach Fallzahl pro Standort (EJ 2017)	7
Abbildung 2: Tendenzielle Entwicklung der HER2-Positivitätsrate.....	9
Abbildung 3: HER2-Positivitätsrate für alle Krankenhäuser (EJ 2017).....	10
Abbildung 4: HER2-Positivitätsrate für Krankenhäuser mit ≥ 20 Fällen (EJ 2017).....	10
Abbildung 5: HER2-Positivitätsrate für Krankenhäuser mit < 20 Fällen (EJ 2017)	11
Abbildung 6: Aktuell empfohlene HER2-Testalgorithmen für die Immunhistochemie	13
Abbildung 7: Aktuell empfohlene HER2-Testalgorithmen für die In-situ-Hybridisierung	14
Abbildung 8: Dokumentationsfeld bis Erfassungsjahr 2016	15
Abbildung 9: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2017	15
Abbildung 10: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2019.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAP	College of American Pathologists
EJ	Erfassungsjahr
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
IHC	Immunhistochemie
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung

1 Risikoadjustierte HER2-Positivitätsrate: Hintergrund

Das vorliegende Dokument soll den Landesgeschäftsstellen für Qualitätssicherung sachliche Informationen zu ggf. im Rahmen des Strukturierten Dialogs relevanten Qualitätsaspekten der HER2-Bestimmung (*human epidermal growth factor receptor 2*) bieten. In diesem Zusammenhang wird zum einen die Wichtigkeit der Indikatoren zur HER2-Positivitätsrate mit Blick auf die Qualitätsförderung verdeutlicht, zum anderen wird der Hintergrund des für die Qualitätsindikatoren eingeführten Referenzbereichs aufgezeigt.

In der aktualisierten S3-Leitlinie zum Mammakarzinom findet sich erstmals folgende Angabe zur HER2-Positivität:

Die zu erwartende HER2-Positivitätsrate beim invasiven Mammakarzinom liegt heutzutage im Mittel bei 15%. Abweichungen von diesem Mittelwert können sich aus der Zusammensetzung des Untersuchungskollektives ergeben. Potenzielle Einflussvariablen sind der histologische Differenzierungsgrad, der Hormonrezeptor-Status, der histologische Tumortyp sowie der Nodalstatus der untersuchten Karzinome und das Alter der Patientinnen (alle $P < 0.0001$).¹ (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 108)

Analysen der Bundesauswertung 2016 für die Indikatoren „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden“ (QI-ID 52273) und „HER2-Positivitätsrate“ (QI-ID 52268) zeigen eine **hohe Variabilität der HER2-Positivitätsraten**. Aus Sicht der externen Qualitätssicherung können hierfür **Gründe** sowohl in **von den Krankenhausstandorten direkt zu beeinflussenden Aspekten** (z. B. Fixierungsdauer des Präparates, Güte der pathologischen Befundung) als auch in **externen Einflussgrößen** (z. B. externe Pathologie, Transportverhältnisse dorthin) oder bei **Dokumentationsfehlern** liegen. Jedoch müssen auch **zufallsbedingt zu erwartende Schwankungen** in der Häufigkeit des tumorbiologischen HER2-Merkmals, das die Patientinnen und Patienten immanent ausbilden, sowie der Umstand, dass Krankenhäuser **unterschiedliche Stichproben** an Patientinnen und Patienten erhalten, beachtet werden.

Als Basis für eine systematische Analyse dieser Qualitätsaspekte werden mit der QIDB 2017 für das bisher durch den QI 52273 abgebildete „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden“ zwei Referenzbereiche eingeführt. Der QI 52273 geht in der Folge in zwei einzelnen Qualitätsindikatoren mit je einem Referenzwert auf:

¹ Die genannten Risikofaktoren sind in der Risikoadjustierung für die Indikatoren 52267 und 52278 enthalten.

- **QI 52267**
 „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden: niedrige HER2-Positivitätsrate“ mit perzentilbasiertem Referenzbereich $\geq 5.$ Perzentil
- **QI 52278**
 „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden: hohe HER2-Positivitätsrate“ mit perzentilbasiertem Referenzbereich $\leq 95.$ Perzentil

Aufgrund der zufallsbedingten Schwankungen des diskreten tumorbiologischen HER2-Merkmals ist in Krankenhäusern mit 1, 2 oder 3 Fällen in der Grundgesamtheit der Qualitätsindikatoren die Variabilität der HER2-positiven Fälle sehr groß (Abbildung 1).

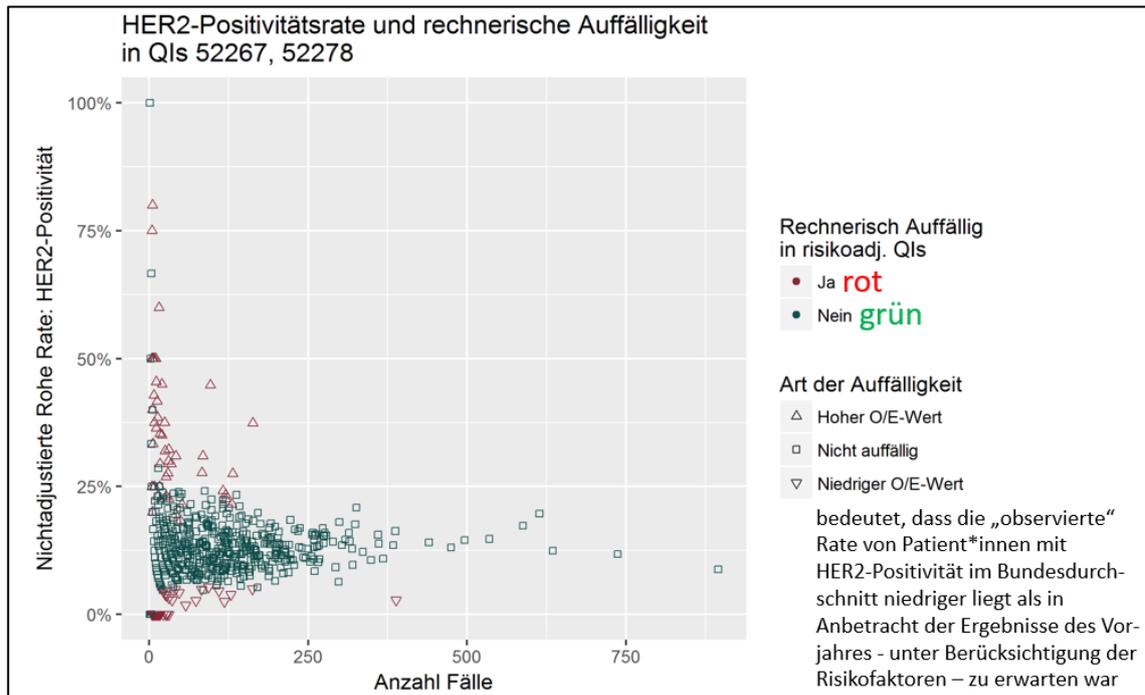


Abbildung 1: Ergebnisse der QIs 52267 und 52278 nach Fallzahl pro Standort (EJ 2017)

Biometrische Analysen haben gezeigt, dass ein Krankenhaus mit 1, 2 oder 3 Fällen in der Grundgesamtheit der Indikatoren mit großer Wahrscheinlichkeit rechnerisch auffällig in einem der beiden Indikatoren sein würde, bedingt durch die hohe Variabilität der Rate bei Krankenhäusern mit kleiner Fallzahl: Bei Krankenhäusern mit kleiner Fallzahl ist die Variabilität der Rate auch deshalb hoch, weil die Rate bei diskretem Outcome (HER2-positiv: ja/nein) nur bestimmte Werte annehmen kann (z. B. bei 2 Fällen nur 0 %, 50 % oder 100 %) und die rein durch Zufall erwarteten Schwankungen der Rate bei kleinen Fallzahlen sehr groß sind. Das Auftreten von Werten außerhalb des Referenzbereichs ist in den genannten Einrichtungen mit 1, 2 oder 3 Fällen somit allein zufallsbedingt sehr wahrscheinlich. Darüber hinaus würden diese Standorte im Strukturierten Dialog voraussichtlich auch kein verwertbares Input geben können (u. a. zu wenige Fälle für Erkennen von systematischen Fehlern). Die Rechenregeln berücksichtigen dementsprechend für die beiden neuen Qualitätsindikatoren 52267 und 52278 Einrichtungen mit ≥ 4 Fällen in der Grundgesamtheit der Qualitätsindikatoren.

Rechenregeln QIs 52267 und 52278

Zähler

Patientinnen mit positivem HER2-Status

Nenner

Alle Patientinnen mit Primärerkrankung und Histologie „invasives Mammakarzinom (Primärtumor)“ und abgeschlossener operativer Therapie und bekanntem HER2-Status und bekanntem immunhistochemischem Hormonrezeptorstatus aus Standorten mit mind. 4 indikatorrelevanten Fällen

O (observed)

Beobachtete Rate an Patientinnen mit positivem HER2-Status

E (expected)

Erwartete Rate an Patientinnen mit positivem HER2-Status, risikoadjustiert nach logistischem MAMMA-Score für QI-ID 52267_52278

Dies bedeutet zum einen, dass der Strukturierte Dialog für das Erfassungsjahr 2017 für Einrichtungen **ab 4 Fällen** in der Grundgesamtheit der Qualitätsindikatoren zu führen sein wird. Dies beinhaltet auch, dass Krankenhäuser mit weniger als 4 Fällen in der Grundgesamtheit der Indikatoren 52267 und 52278 keine Ergebnisse für diese Indikatoren erhalten. In den Indikator 52268 („rohe Rate“, absoluter Wert der HER2-Positivität) fließen jedoch fallzahlunabhängig unverändert alle Fälle ein.

2 Bundesweite Ergebnisse zur HER2-Positivitätsrate 2008 bis 2017

Die bundesweite Bestimmung der HER2-Positivitätsrate lässt sich anhand der Daten der externen Qualitätssicherung bis in das Jahr 2008 zurückverfolgen: Tendenziell zeichnet sich in den Ergebnissen seit dem Erfassungsjahr 2008, ausgenommen 2010, eine kontinuierliche Abnahme der Rate an HER2-Positivität ab (Abbildung 2).

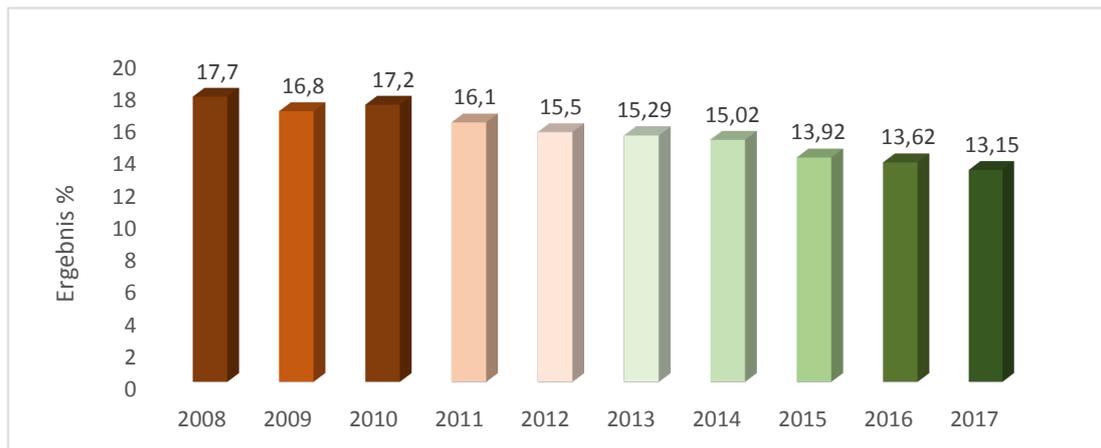


Abbildung 2: Tendenzielle Entwicklung der HER2-Positivitätsrate²

Allerdings besteht sowohl zwischen Krankenhäusern mit mindestens 4 und weniger als 20 Fällen (Abbildung 5) und solchen mit mindestens 20 Fällen in ihrer Grundgesamtheit eine deutliche Variabilität der Positivitätsraten (Abbildung 4). Ob es sich dabei nur um rechnerische oder auch um qualitative Auffälligkeiten handelt, wird im Strukturierten Dialog zum EJ 2017 zu klären sein.

² Für die Jahre 2008 bis 2012 bildete die Quelle die Basisauswertung [Grundgesamtheit: nur Patientinnen] (BQS u. AQUA-Institut), ab 2014 die QI-Datenbank [Grundgesamtheit: Patientinnen und Patienten] (AQUA-Institut und IQTIG). Die Ergebnisse für 2013 wurden mit der Rechenregel der QI-Datenbank 2014 „ex post“ berechnet.

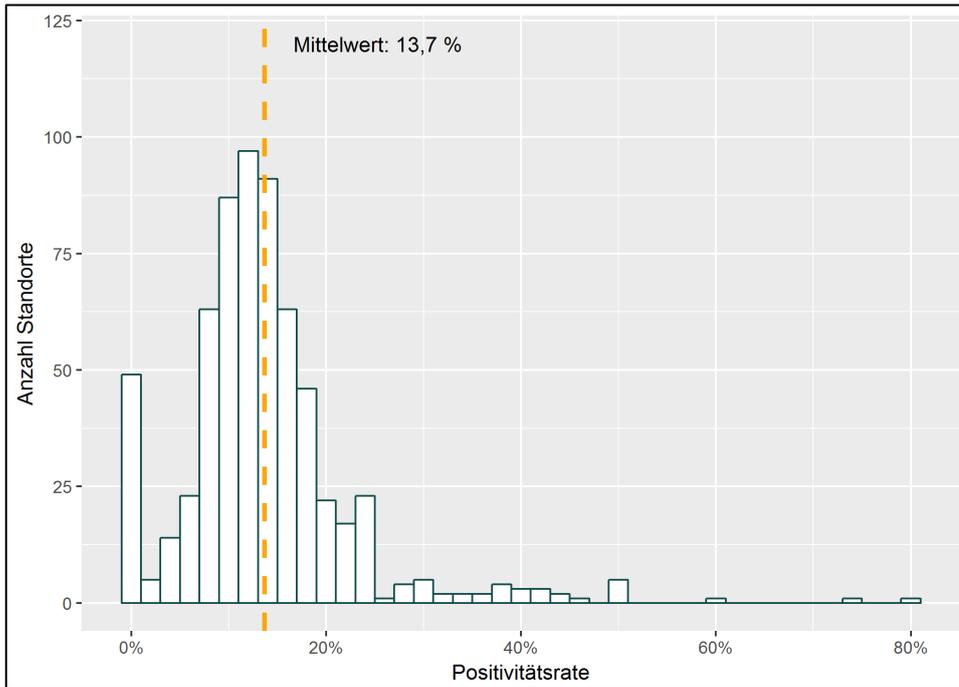


Abbildung 3: HER2-Positivitätsrate für alle Krankenhäuser (EJ 2017)

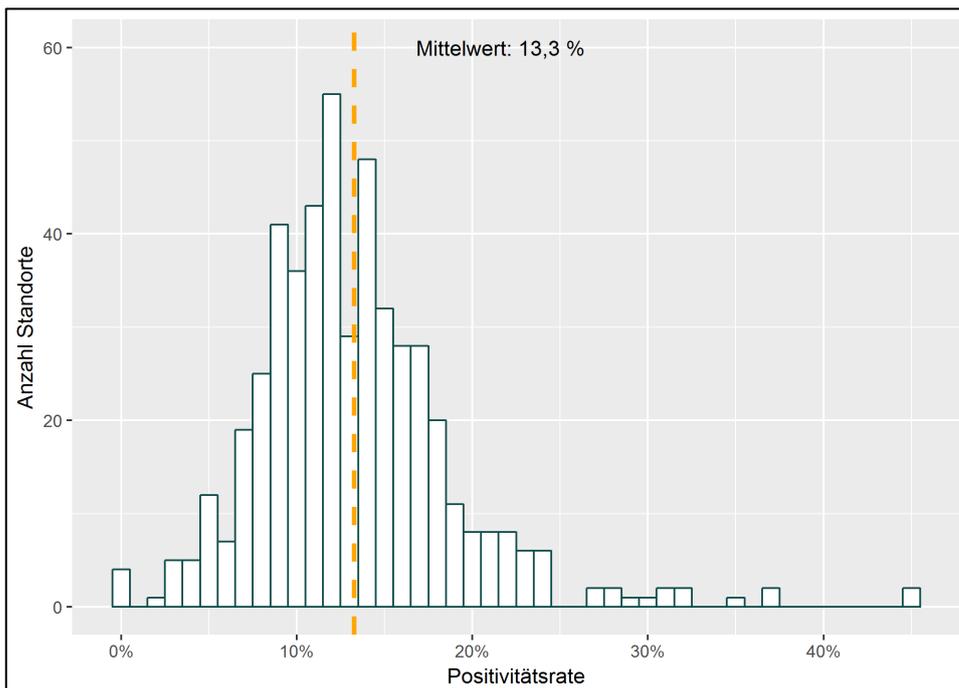


Abbildung 4: HER2-Positivitätsrate für Krankenhäuser mit ≥ 20 Fällen (EJ 2017)

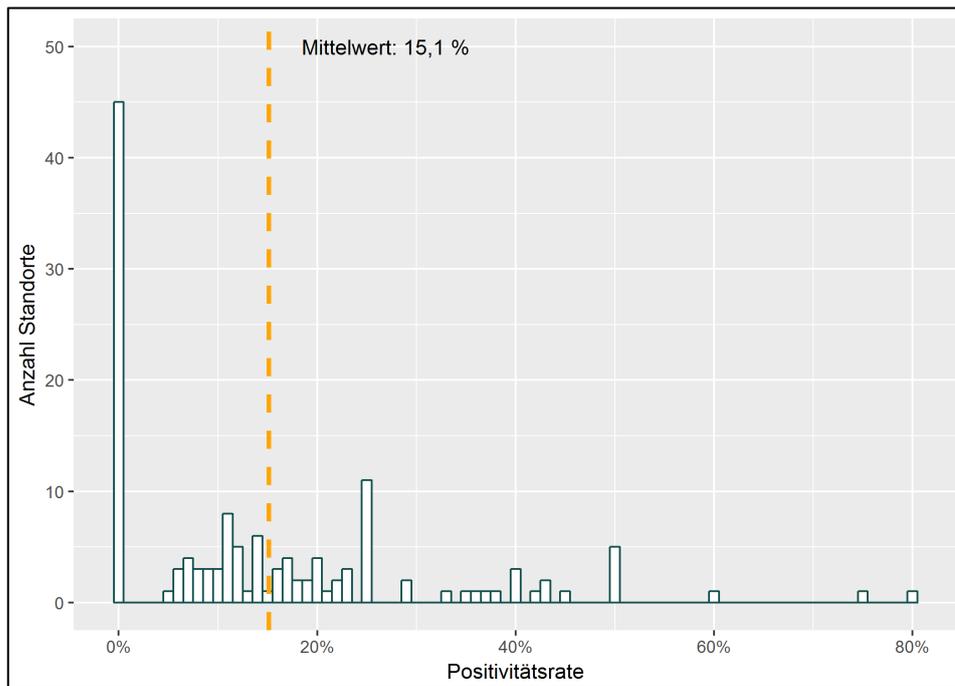


Abbildung 5: HER2-Positivitätsrate für Krankenhäuser mit < 20 Fällen (EJ 2017)

Aufgrund der multifaktoriellen Einflussgrößen hinsichtlich des Abweichens vom Mittel der zu erwartenden Positivitätsrate ist die objektive Beurteilung des jeweils erreichten und gegebenenfalls vom Referenzwert abweichenden HER2-Status ohne sachliche und systematische Begutachtung möglichst vieler mit der Testung in Zusammenhang stehender Fakten schwierig.

Daher hat das IQTIG für die Landesgeschäftsstellen für Qualitätssicherung unterstützend für den Strukturierten Dialog zum HER2-Status eine Prüfliste ausgearbeitet, mit welcher konkrete Qualitätsaspekte zur Präanalytik, Testdurchführung, Auswertung sowie zur externen Qualitätssicherung bei den Krankenhausstandorten nachgefragt werden können. Darüber hinaus könnte die Prüfliste zu einer Unterstützung und auch Reduzierung der Heterogenität des Strukturierten Dialogs beitragen. Die Kriterien der Prüfliste können ferner für eine informative Berichterstattung genutzt werden und zu einer Schärfung des Qualitätsbewusstseins beitragen.

Die Variabilität der Positivitätsraten spiegelt sich auch für das Erfassungsjahr 2017 in den bundesweiten Ergebnissen wieder: Während sie im Mittel für alle Krankenhausstandorte 13,7 % beträgt (Abbildung 2), ergibt sich für Krankenhäuser mit mindestens 20 Fällen ein Wert von 13,3 % (Abbildung 4). Die kleineren Krankenhäuser mit weniger als 20 Fällen weisen dagegen eine mittlere Positivitätsrate von 15,1 % für das Erfassungsjahr 2017 auf (Abbildung 5).

3 Bedeutung der HER2-Bestimmung für Patientinnen und Patienten

Studienergebnisse belegen die hohe Effektivität einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab bei HER2 überexprimierenden Tumoren (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017, Fehrenbacher et al. 2014, Petrelli und Barni 2012, Gianni et al. 2011, Perez et al. 2011, Yin et al. 2011, Park et al. 2010, Gonzalez-Angulo et al. 2009, Dahabreh et al. 2008, Madarnas et al. 2008, Viani et al. 2007). Durch die adjuvante Therapie mit Trastuzumab in Sequenz oder Kombination mit einer Chemotherapie werden die Rezidivrate bei HER2 überexprimierenden Tumoren um 45 bis 50 % und die Mortalität um ca. 30 % im Vergleich zur adjuvanten Standardtherapie gesenkt (Moja et al. 2012, Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017).

Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie ist die qualitätsgesicherte Bestimmung des HER2-Status. Vor dem Hintergrund, dass bei positivem HER2-Status eine spezifische und hoch prognosewirksame Therapie möglich ist und Fehlbestimmungen zu Unter- oder Überversorgung der betroffenen Patientinnen und Patienten führen, kann die Rückspiegelung der HER2-Positivitätsrate den Krankenhäusern wichtige Hinweise auf mögliche Qualitätsprobleme geben.

Die Bedeutung der HER2-Bestimmung für die Patientinnen und Patienten begründet die Wichtigkeit der Qualitätsindikatoren.

4 Qualitätsaspekte im Rahmen der HER2-Bestimmung

4.1 Methodische Aspekte

Im Folgenden werden die Aspekte zur diagnostischen HER2-Bestimmung gemäß der gemeinsamen klinischen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists (CAP; Wolff et al. 2013, Wolff et al. 2015) bzw. der aktualisierten S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017) dargestellt.

4.1.1 Immunhistochemie (IHC)

Durch eine spezielle, an einem Gewebeschnitt angewendete Färbetechnik können die HER2-Rezeptoren an der Zelloberfläche sichtbar gemacht werden. Unter dem Mikroskop werden die Intensität und das Ausmaß der Färbung beurteilt und in einer Reaktionsskala ausgedrückt:

- Score 0 = Immunhistologie (IHC) negativ, keine Überexpression
- Score 1+ = IHC negativ, keine Überexpression
- Score 2+ = IHC zweifelhaft, fragliche Überexpression
- Score 3+ = IHC positiv, starke Überexpression

Score 2+ steht für ein nicht eindeutiges Ergebnis. Daher sollte dann ein zweiter, auf einer anderen Methodik beruhender Test zur möglichst eindeutigen Bewertung der Aktivität der HER2-Gene nachgeschaltet werden (Abbildung 6): Empfohlen wird die Nachschaltung eines Tests mittels In-situ-Hybridisierung (ISH). Diese kann technisch als Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Chromogene In-situ-Hybridisierung (CISH) oder Silber-verstärkte In-situ-Hybridisierung (SISH) unter Berücksichtigung der Qualitätskriterien erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 109ff).

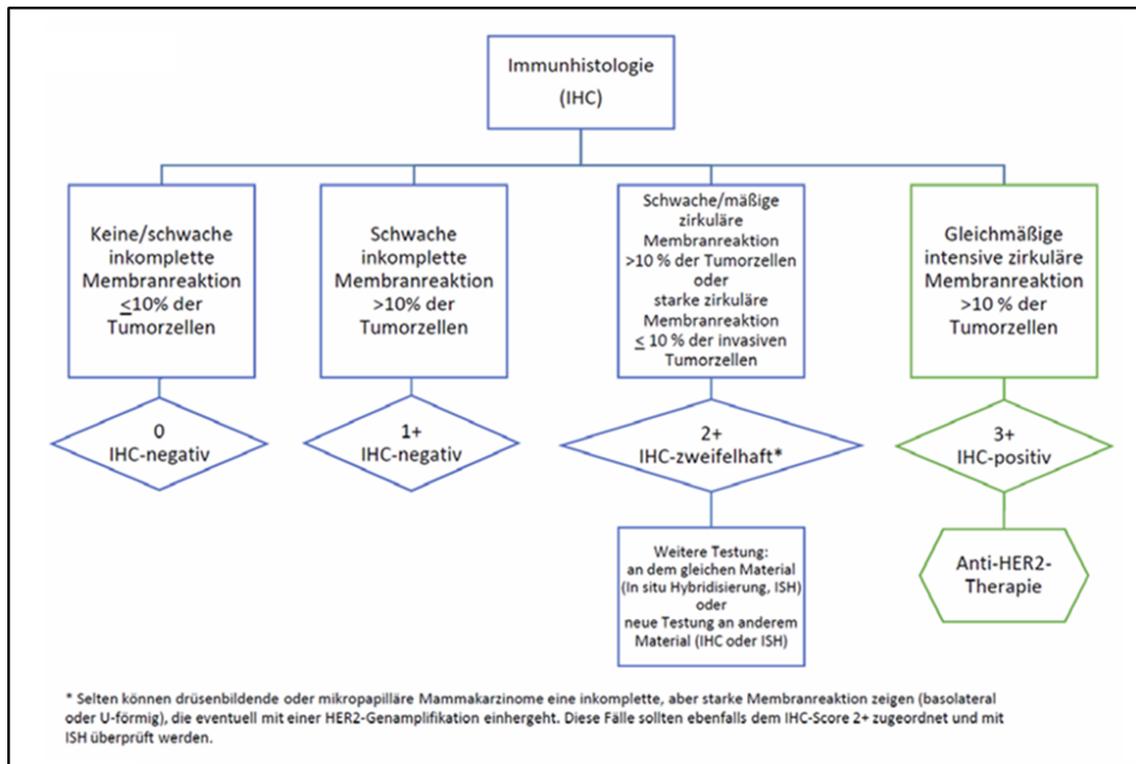


Abbildung 6: Aktuell empfohlene HER2-Testalgorithmen für die Immunhistochemie

(Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 110)

4.1.2 In-situ-Hybridisierung (ISH)

Das HER2-Gen wird in den Zellkernen durch speziell markierte Sonden sichtbar gemacht. Dabei können die Sonden mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert werden. In diesem Fall wird für die Auswertung der Signalzahl ein Fluoreszenzmikroskop benötigt. Die Sondenbindung kann aber auch über chromogene Farbstoffe oder durch Silberverstärkung sichtbar gemacht werden. Hierfür kann die Signalzahl im konventionellen Lichtmikroskop ausgewertet werden.

Im Normalfall sind pro Zellkern entsprechend einem diploiden Chromosomensatz jeweils zwei Gensignale vorhanden. Eine signifikante Vermehrung von Genen wird als Gen-Amplifikation bezeichnet. Da eine Vermehrung oder Verminderung der Genzahl auch auf einem Chromosomengewinn oder -verlust basieren kann, wird heutzutage zumeist noch eine zweite Sonde bei der ISH eingesetzt, welche an die Zentromerregion des Chromosoms 17 bindet, auf dem das HER2-Gen lokalisiert ist. Hierdurch kann die Ratio zwischen Gensignalzahl und Zentromersignalzahl

bestimmt werden. Als ISH-positiv wird eine HER2/CEN17-Ratio ≥ 2 oder eine HER2-Signalzahl ≥ 6 gewertet. In aller Regel geht dies mit einer Überexpression der HER2-Rezeptoren an der Zelloberfläche einher. Als ISH-negativ gilt eine HER2/CEN17-Ratio < 2 , wenn außerdem die HER2-Signalzahl $< 4,0$ ist. Ist die HER2/CEN17-Ratio < 2 und liegt die HER2-Signalzahl $\geq 4,0$ und $< 6,0$, fällt das Ergebnis in die Borderline-Kategorie, entsprechend ISH-zweifelhaft/unklar (Wolff et al. 2013, Wolff et al. 2015).

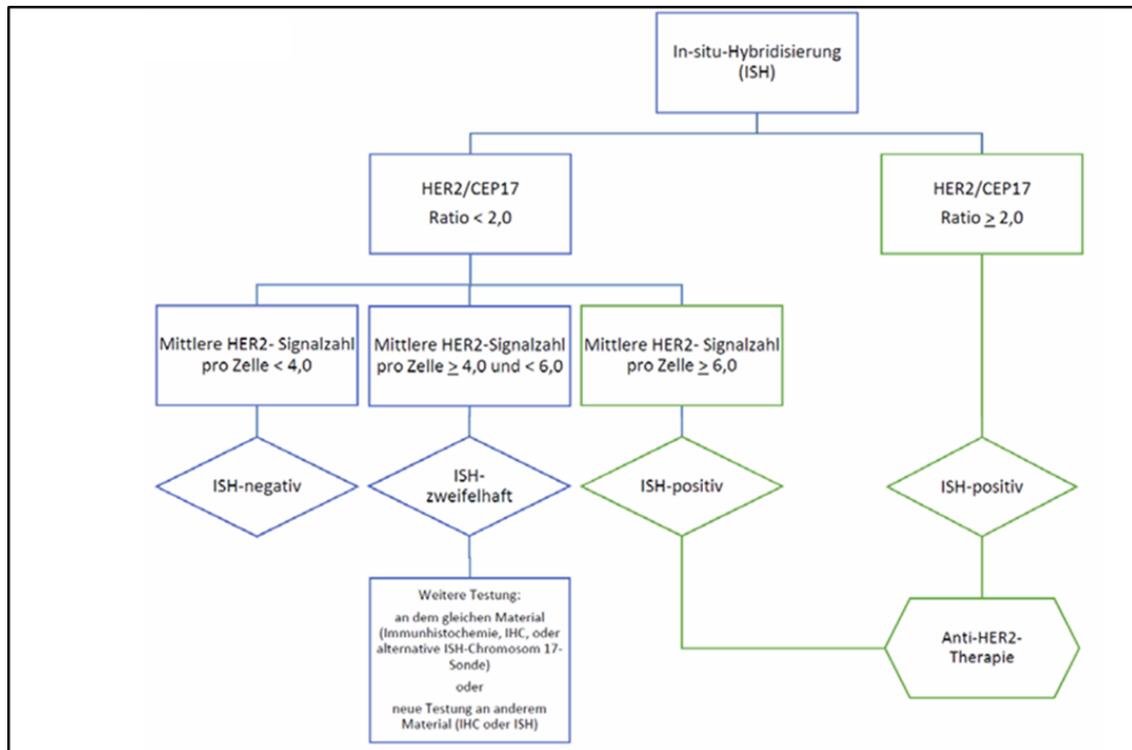


Abbildung 7: Aktuell empfohlene HER2-Testalgorithmen für die In-situ-Hybridisierung

(Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 110)

4.2 Dokumentationsaspekte

4.2.1 Historie des Datenfeldes

Die unmissverständliche Benennung von Datenfeldern und auszuwählenden Schlüsselwerten sowie verständlich formulierte Ausfüllhinweise für die Anwendenden stellen die Grundlage der QS-Dokumentation dar. Sie unterliegen einem ständigen Verbesserungsprozess, der sich aus geänderten Grundlagen einerseits und Vorschlägen der Anwendenden andererseits ergeben kann.

Status: negativ oder positiv oder unbekannt

Von 2008 bis 2014 existierte zunächst die Kennzahl bzw. dann der Qualitätsindikator „Hormonrezepturanalyse und HER-2/neu-Analyse“ (QI-ID 3), der abfragte: HER2-Analyse durchgeführt

ja/nein. Im Dokumentationsbogen wurde aber damals schon der HER2/neu-Status *positiv*, *negativ* oder *unbekannt* erfasst (Abbildung 8).³

44>>>	<p>HER2/neu-Status</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"><input type="checkbox"/></div> <p>0 = negativ 1 = positiv 9 = unbekannt</p>
-------	---

Abbildung 8: Dokumentationsfeld bis Erfassungsjahr 2016

Für die Spezifikation der Erfassungsjahre 2017 und 2019 wurde das Datenfeld „HER2-Status“ aufgrund von Hinweisen an das Verfahren *Mammachirurgie* zur Verständlichkeit der Datenfelder entsprechend modifiziert.

Mit der Spezifikation für das Erfassungsjahr 2017 wurde das Dokumentationsfeld „HER2-Status“ um folgende Inhalte ergänzt (Abbildung 9):

- 0 = negativ (IHC 0 ODER IHC 1+ ODER ISH negativ) oder (IHC 2+ UND ISH negativ)
- 1 = positiv (IHC 3+ ODER ISH positiv) oder (IHC 2+ UND ISH positiv)

37>>>	<p>HER2/neu-Status [HER2NEUSTATUS]</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"><input type="checkbox"/></div> <p>0 = negativ (IHC 0 ODER IHC 1+ ODER ISH negativ) oder (IHC 2+ UND ISH negativ) 1 = positiv (IHC 3+ ODER ISH positiv) oder (IHC 2+ UND ISH positiv) 9 = unbekannt</p>
-------	--

Abbildung 9: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2017

Status: zusätzlich zweifelhaft / Borderline-Kategorie

Die Bewertung der Ergebnisse zum HER2-Status orientiert sich an den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017) sowie an der ASCO/CAP-Leitlinie (Wolff et al. 2013). Diese sehen vor, dass bei einem ersten Testergebnis in der Borderline-Kategorie (zweifelhaftes/unklares Testergebnis) eine Re-Testung mit einer anderen validierten Methode an dem gleichen Material oder eine Neutestung an anderem Material erfolgen soll.

³ 2007 und 2008 QI-Datenbank bzw. Kennzahlen von BQS; 2009-2014 QI-Datenbank von AQUA-Institut

Durch die Änderung der Kriterien im Update der ASCO/CAP-Leitlinie (Wolff et al. 2013) zur Vorgängerversion 2007 besteht die Möglichkeit, dass auch die Re-Testung zu einem zweifelhaften/unklaren Ergebnis der Borderline-Kategorie führt (Beispiel: Immunhistochemie: Score 2+; Re-Testung mittels FISH: Borderline-Kategorie). Dies macht eine dementsprechende Ergänzung im Datenfeld notwendig (Abbildung 10).

39>>>	<p>HER2-Status [HER2NEUSTATUS]</p> <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></div> <p>0 = negativ (IHC 0 ODER IHC 1+ ODER ISH negativ) oder (IHC 2+ UND ISH negativ)</p> <p>1 = positiv (IHC 3+ ODER ISH positiv) oder (IHC 2+ UND ISH positiv)</p> <p>2 = zweifelhaft / Borderline-Kategorie</p> <p>9 = unbekannt</p>
-------	---

Abbildung 10: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2019

Ziel ist es, möglichst zu einem klaren HER2-Testergebnis (negativ oder positiv) als Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung zu kommen. Bei der Borderline-Kategorie handelt es sich um eine bislang noch unzureichend untersuchte Subgruppe, bei der unsicher ist, wie viele der betroffenen Patientinnen und Patienten von einer Anti-HER2-Therapie profitieren (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 111) und deren individuelle Konstellationen der Abwägung in interdisziplinären Tumorkonferenzen bedürfen.

4.2.2 Auffälligkeitskriterien zur Dokumentationsqualität

Fehl-, Unter- oder Überdokumentation bestimmter Datenfelder haben Auswirkungen auf die entsprechenden Qualitätsindikatoren und somit auch auf die Ergebnisse der Qualitätssicherung insgesamt.

Auffälligkeitskriterien hängen mit Qualitätsindikatoren zusammen. Sie überprüfen im Sinne der Datenvalidität, ob ein Datenfeld der QS-Dokumentation im Vergleich zur Krankenakte richtig oder falsch angekreuzt wurde.

Zur Messung der Datenvalidität der Indikatorengruppe „HER2-Positivitätsrate“ existieren zwei Auffälligkeitskriterien:

- AK 850363: Häufige Angabe „HER2-Status = unbekannt“ (QIs 52268, 52267 und 52278)
Das Auffälligkeitskriterium zählt Patientinnen und Patienten mit unbekanntem HER2-Status, deren Anzahl möglichst niedrig sein sollte, eine Auffälligkeit besteht bei 2 Fällen im Zähler. Fälle mit einem unbekanntem HER2-Status fallen aus dem Nenner der QIs 52268, 52267 und 52278 heraus.

- AK 850372: Häufige Angabe „immunhistochemischer Hormonrezeptorstatus = unbekannt“ (QIs 52267 und 52278)

Das Auffälligkeitskriterium zählt Patientinnen und Patienten mit unbekanntem immunhistochemischen Hormonrezeptor-Status, deren Anzahl möglichst niedrig sein sollte, eine Auffälligkeit besteht bei 2 Fällen im Zähler. Fälle mit einem unbekanntem HER2-Status fallen aus der Risikoadjustierung heraus; d. h., sie beeinflussen ggf. das Gewicht des protektiven Risikofaktors „positiver Hormonrezeptorstatus“.

Die Einbeziehung der Auffälligkeitskriterien stellt – neben der korrekten Dokumentation des positiven oder negativen HER2-Befundes – einen weiteren Qualitätsaspekt im Rahmen der Dokumentation zur HER2-Status dar.

4.3 Qualitätsaspekte

Für das Erfassungsjahr 2017 wird mit Krankenhausstandorten, die mehr als 3 Fälle im Nenner aufweisen und rechnerisch auffällig werden, der Strukturierte Dialog zu führen sein. Als Anhaltspunkte hierfür werden untenstehend inhaltlich aufgearbeitete, konkrete, im Kontext der HER2-Bestimmungsverfahren stehende Qualitätsaspekte aufgeführt, die von den Krankenhausstandorten beeinflusst werden können.

Zur Sicherung der Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren zur HER2-Bestimmung einschließlich deren Präanalytik und Auswertung werden in dem zugrunde liegenden Statement 4.28.e. der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017), das sich an den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinie orientiert (Wolff et al. 2015, Wolff et al. 2013), folgende Qualitätsaspekte beleuchtet, die sowohl die Pathologielabore als auch die Prozesse in den Krankenhäusern betreffen:

- im Rahmen der Präanalytik: kalte Ischämiezeit, Fixativ, Fixationsdauer
- die Verwendung standardisierter Protokolle
- eine interne Testvalidierung
- on slide- und interne Kontrollen
- im Rahmen der Auswertung: standardisierte Beurteilung der Präparate, Korrelation mit dem histopathologischen Befund (Plausibilitätskontrolle) und kontinuierliche Überwachung der HER2-Positivitätsrate
- die regelmäßige Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen: Teilnahme an Ringversuchen

Aus einzelnen, möglicherweise nur suboptimal erfüllten Qualitätsanforderungen lässt sich jedoch per se nicht notwendigerweise die Richtung einer falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnisverzerrung vorhersagen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei auffälligen HER2-Positivitätsraten möglichst viele Qualitätsaspekte der das HER2-Ergebnis beeinflussenden Variablen angesprochen werden sollten.

Hinsichtlich der Bestimmung der HER2-Positivität können sich im Folgenden beschriebene qualitative Aspekte im Rahmen des Strukturierten Dialogs anbieten (Tabelle 1) (vgl. Schierle et al. 2016).

Präanalytik (Krankenhausstandort)

Die **kalte Ischämiezeit** (Zeit bis zur Fixation) sollte maximal eine Stunde betragen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 108), damit es nicht zu einer Beeinträchtigung der Reaktionsergebnisse durch Autolyse kommt. Als Folge der Autolyse kann insbesondere die immunhistochemische Reaktivität herabgesetzt sein. Die kalte Ischämiezeit spielt üblicherweise bei Stanzbiopsien eine untergeordnete Rolle, da diese gewöhnlich sofort nach der Entnahme in Probengefäße mit ausreichender Menge an Formalin platziert werden. Bei Operationspräparaten besteht vielmehr die Gefahr, dass die kalte Ischämiezeit überschritten wird, wenn die Präparate im OP-Saal nicht sofort nach der Entnahme in ein Gefäß mit einer ausreichenden Menge Formalin platziert werden.

Zudem sind noch weitere Punkte bei der Gewebefixation zu berücksichtigen, die Einfluss auf die Reaktionsergebnisse haben können:

- Die Gewebefixation soll in 10%igem neutral gepuffertem Formalin in ausreichender Menge erfolgen. Ideal ist ein Verhältnis Gewebevolumen zu Fixativvolumen von 1:10. Dies lässt sich aber bei großvolumigen Präparaten nicht einfordern.
- Formalin durchdringt das Gewebe mit einer Geschwindigkeit von 1 mm pro Stunde. Operationspräparate sollten daher möglichst zeitnah in der Pathologie lamelliert werden, um die Fixation des Gewebes zu optimieren und Fixationsgradienten zu minimieren.

Die **Fixationsdauer** sollte 6 bis 72 Stunden betragen, damit es nicht zu einer Beeinträchtigung der Reaktionsergebnisse kommt (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 108). Beispielsweise kann eine zu kurze Fixationsdauer zu falsch positiven Befunden. Grund hierfür ist die unzureichende Quervernetzung der Proteine als Folge der zu kurzen Fixationsdauer.

Der **Transport in die Pathologie** sollte aus den oben genannten Gründen möglichst zeitnah und unter Beachtung der Sicherheitsbestimmungen für formalinfixiertes Material erfolgen (Schierle et al. 2016: 372).

Präparation (Pathologie)

Um Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung zu gewährleisten, werden standardisierte **Testkits** empfohlen, deren Anwendung exakt den Angaben der Hersteller folgen sollte (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 108, Wolff et al. 2013, AGO 2015).

Die **HER2-Bestimmung** kann bei adäquater Methodik (einschließlich Fixation und Einbettung) sowohl an Stanzbiopsien als auch an den Operationspräparaten erfolgen (Wolff et al. 2013: 4009). Bei adäquater Methodik (einschließlich Fixation und Einbettung) liefert auch die immunhistochemische HER2-Bestimmung an den Stanzbiopsaten valide Ergebnisse (Lebeau et al. 2010).

Auswertung (Pathologie)

Die Auswertung der Immunhistochemie und der ISH folgt den Vorgaben der S3-Leitlinie 2017 bzw. der ASCO/CAP-Leitlinie (Wolff et al. 2013, Wolff et al. 2015).

Interne Qualitätssicherungsmaßnahmen (Pathologie)

Die interne Qualitätssicherung umfasst:

- Anwendung eines standardisierten Vorgehens (SOPs)
- Training und Prüfung der Sachkunde des Personals
- Verwendung standardisierter Kontrollen (on-slide und intern)
- Anwendung automatisierter Labormethoden für die Immunhistochemie

Außerdem sollte sichergestellt sein, dass die HER2-Testergebnisse mit dem histopathologischen Befund abgeglichen werden. So sind positive HER2-Testergebnisse bei invasiven Karzinomen, G1, der folgenden histologischen Typen nicht plausibel und sollten eine Re-Testung induzieren:

- duktal oder lobulär, ER- und PgR-positiv
- tubulär, muzinös, kribriform
- Adenoid-zystisches Karzinom (in der Regel triple-negativ)

Die zu erwartende HER2-Positivitätsrate beim invasiven Mammakarzinom liegt heutzutage im Mittel bei 15 %. Abweichungen von diesem Mittelwert können sich aus der Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs ergeben. Potenzielle Einflussvariablen sind der histologische Differenzierungsgrad, der Hormonrezeptor-Status, der histologische Tumortyp sowie der Nodalstatus der untersuchten Karzinome sowie das Alter der Patientinnen und Patienten (alle $P < 0.0001$). Es wird empfohlen, die HER2-Positivitätsrate zur Qualitätssicherung kontinuierlich zu überwachen. Eine Möglichkeit bietet der HER2-Monitor des Instituts für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover.⁴

Externe Qualitätssicherungsmaßnahmen (Pathologie)

Empfohlen wird die regelmäßige, erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen – insbesondere an **Ringversuchen** zur HER2-Diagnostik (Immunhistochemie und ISH), wie sie bspw. im Rahmen der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) und des Berufsverbandes Deutscher Pathologen (BDP) angeboten werden (DKG 2017: 14, Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017: 107f).⁵ Über OnkoZert⁶ gibt es für Brustkrebszentren die Möglichkeit der **Zertifizierung** gemäß den „Fachlichen Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Senologie“.

⁴ <https://www.mh-hannover.de/33099.html>

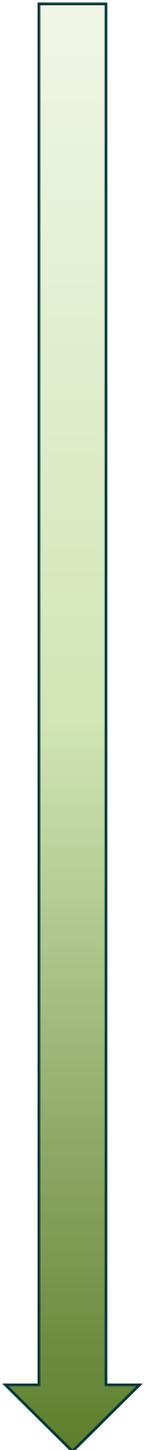
⁵ Erläuterung zum Strukturierten Dialog in der QIDB des EJ 2017

⁶ <http://www.onkozert.de/>

Tabelle 1 bietet zunächst einen Überblick über die im Strukturierten Dialog zu diskutierenden Aspekte. Im Folgenden wird ein hierauf basierender Katalog mit spezifischen Fragen vorgeschlagen, die von den Landesgeschäftsstellen für Qualitätssicherung den Krankenhäusern bzw. Pathologielaboren gestellt werden könnten. Es wird empfohlen, das Krankenhaus aufzufordern, von den beauftragten Pathologie-Einrichtungen die betreffenden Informationen einzuholen. Ferner sollte das Krankenhaus – unter Zusicherung der vertraulichen Verwendung vonseiten der Landesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung – informieren, um welche Einrichtung es sich handelt. Nur die Landesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung kann feststellen, ob sich bei einer speziellen Pathologie-Einrichtung gehäuft die gleiche Richtungsabweichung findet. Das kann einen Rückschluss auf den Partner, bei dem Handlungsbedarf besteht, geben. Darüber hinaus ist dies bei der Bewertung des Krankenhausstandortes entscheidend, da dadurch die Rückmeldung gegeben werden kann, ob das Problem vermutlich bei der speziellen Pathologie-Einrichtung liegt, da auch bei anderen Kliniken eine derartige Auffälligkeit auftritt, oder ob das Problem ausschließlich in der individuellen Kooperation des Hauses zu suchen ist. Diese Differenzierung ist für die möglicherweise zu ergreifenden Maßnahmen essenziell. Im Rahmen der Berichterstattung an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sowie das IQTIG sollte dieser Aspekt dargestellt werden. Auf der Ebene des G-BA ist dann ggf. zu entscheiden, ob eine Informationsweitergabe vonseiten der Landesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung an die möglicherweise betroffene Pathologie-Einrichtung zulässig ist und empfohlen wird.

Tabelle 1: Prüfliste der Qualitätsaspekte zum HER2-Status

Qualitätsaspekte	Zuständigkeit	Check	Niedrige Rate	Hohe Rate		
Dokumentationsaspekte	Krankenhausstandort	Dokumentation	X	X		
		Präanalytik	Art des Präparates (Stanzbiopsie oder Operationspräparat)	-	-	
Befundung durch krankenhaus-eigene Pathologieabteilung (oder die kooperierende Pathologie) oder von einem externen Anbieter befundpathologischer Leistungen			-	-		
Kalte Ischämiezeit (Gewebeentnahme bis zur Fixation): ideal ≤ 1 Stunde			X	X		
Fixationsdauer 6 bis 72 Stunden			X	X		
Transport in die Pathologie			X	X		
Methodische Aspekte		Pathologie	Verfahren	Standardisierte Testprotokolle (SOPs)	X	X
				Automatisierung Immunhistochemie	X	X
				Anwendung von Testkits exakt nach Angaben des Herstellers	X	X
			Auswertung	Beurteilung entsprechend S3-Leitlinie	X	X
	Korrelation zur Histopathologie			X	X	
	Interne QS		Standardisierte Kontrollen Überwachung der HER2-Positivitätsrate	X	X	
	Externe QS		Teilnahme an Ringversuchen (im 2-Jahresabstand)	X	X	
			Zertifizierung	X	X	

- 
- 1.** Bitte überprüfen Sie in einem ersten Schritt Ihre Dokumentation:
 - Stimmen klinischer HER2-Status (Befundbericht Pathologie) und QS-Dokumentation überein?
 - In wie vielen Fällen liegt eine falsch positive, wie oft eine falsch negative Fehlangabe vor?
 - 2.** Bitte erfragen Sie in einem ersten Schritt bei dem zuständigen Krankenhausstandort:
 - die Art des Präparates: Wurde die HER2-Bestimmung an einem Stanz- oder Vakuumpräparat der Mamma oder an einem Mamma-Operationspräparat (Resektat) durchgeführt? Erfolgt beim Mamma-Operationspräparat Angaben zur räumlichen Orientierung?
 - den Status des Pathologie-Labors: Wurde die HER2-Bestimmung von der krankenhauseigenen Pathologieabteilung (oder die kooperierende Pathologie) oder von einem externen Anbieter befundpathologischer Leistungen vorgenommen?
 - 3.** Bitte beschreiben Sie Ihren Prozess des Transports und machen Sie eine Abschätzung der durchschnittlichen benötigten Zeitdauer zwischen Ausgang aus OP und Eingang im Labor. Für Krankhäuser ohne eigene Pathologie: Wie ist bspw. die Regelung an Ihrem Standort, Einzelpräparate bzw. mehrere OP-Präparate gesammelt in die beauftragte Pathologie-Einrichtung zu übersenden? Kann eine Prozessverbesserung ggf. helfen?
 - 4.** Werden im jeweiligen Verfahren standardisierte Testprotokolle verwendet?
 - 5.** Wird die Immunhistochemie automatisiert durchgeführt?
 - 6.** Werden Testkits verwendet? Wenn ja: Folgt die Anwendung exakt den Vorgaben des Herstellers?
 - 7.** Erfolgt die Beurteilung entsprechend den Vorgaben der S3-Leitlinie?
 - 8.** Werden standardisierte Kontrollen verwendet?
 - 9.** Erfolgt intern eine regelmäßige Überwachung der HER2-Positivitätsraten?
 - 10.** Werden regelmäßige Tumorkonferenzen abgehalten?
 - 11.** Nimmt die Pathologie-Einrichtung regelmäßig an Ringversuchen teil? Wenn ja: Wann war der letzte Ringversuch?
 - 12.** Ist die Pathologie-Einrichtung zertifiziert oder akkreditiert? Wenn ja: Seit wann und in welcher Form?

5 Ausblick

Für die Qualitätsindikatoren 52267 und 52278 gilt die Sondersituation einer prolongierten Erprobungsphase. Beide Indikatoren haben mit der QIDB 2017 einen Referenzbereich erhalten. Der Strukturierte Dialog wird für rechnerisch auffällige Krankenhausstandorte mit ≥ 4 Fällen in der Grundgesamtheit der Qualitätsindikatoren zu führen sein. Erst ab mindestens 4 Fälle wird auch ein Ergebnis für die oben genannten Indikatoren berechnet. Bei der zugehörigen Kennzahl der „rohen Rate“ zu diesen Indikatoren gehen alle Behandlungsfälle in die Grundgesamtheit ein. Eine Veröffentlichungspflicht (für den Qualitätsbericht der Krankenhäuser) wird das IQTIG dem G-BA für die Indikatoren 52267 und 52278 aufgrund der prolongierten Erprobung nicht empfehlen.

In dieser Erprobungsphase soll in der oben umrissenen komplexen Sachlage mit vielen Einflussgrößen ermittelt werden, wie relevante Qualitätsdefizite in der HER2-Diagnostik dargestellt und durch den Strukturierten Dialog konkret identifizierbar gemacht werden können. Dies wird als wichtiges qualitatives Ziel in Fortführung der bisherigen Dokumentation gesehen und stellt somit einen relevanten Aspekt in der Qualitätssicherung dar.

In der Weiterentwicklung beider Qualitätsindikatoren soll – im Rahmen der Erfahrungen aus dem Strukturierten Dialog – darüber entschieden werden, ob und wie die Qualitätsindikatoren weitergeführt werden können und sollen. Sollten Fehldokumentationen deutlich im Vordergrund stehen und wäre keine inhaltliche Fokussierung auszumachen, wäre die Verwandlung in ein Auffälligkeitskriterium angezeigt.

Die Bundesfachgruppe Mammachirurgie wird sich ab ihrer Frühjahrssitzung 2019 mit den Ergebnissen des Strukturierten Dialogs für das Erfassungsjahr 2017 auseinandersetzen können, insbesondere mit deren Auswirkungen auf die QIDB 2019.

Literatur

- AGO [Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie], Kommission Mamma; Hrsg. (2015): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Aktualisierung: 08.04.2015. AGO. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf (abgerufen am: 22.09.2017).
- Dahabreh, IJ; Linardou, H; Siannis, F; Fountzilas, G; Murray, S (2008): Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncologist* 13(6): 620-630. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0001.
- DKG [Deutsche Krebsgesellschaft] (2017): Erhebungsbogen Pathologie. Version F3. [Stand:] 03.05.2017. Berlin: DKG. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html> [→ Auswahl: Pathologie] (abgerufen am: 11.09.2017).
- Fehrenbacher, L; Capra, AM; Quesenberry, CP Jr; Fulton, R; Shiraz, P; Habel, LA (2014): Distant Invasive Breast Cancer Recurrence Risk in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive T1a and T1b Node-Negative Localized Breast Cancer Diagnosed From 2000 to 2006: A Cohort From an Integrated Health Care Delivery System. *JCO – Journal of Clinical Oncology* 32(20): 2151-2158. DOI: 10.1200/jco.2013.52.0858.
- Gianni, L; Dafni, U; Gelber, RD; Azambuja, E; Muehlbauer, S; Goldhirsch, A; et al. (2011): Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 12(3): 236-244. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70033-X.
- Gonzalez-Angulo, AM; Litton, JK; Broglio, KR; Meric-Bernstam, F; Rakhit, R; Cardoso, F; et al. (2009): High Risk of Recurrence for Patients With Breast Cancer Who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Node-Negative Tumors 1 cm or Smaller. *JCO – Journal of Clinical Oncology* 27(34): 5700-5706. DOI: 10.1200/jco.2009.23.2025.
- Lebeau, A; Turzynski, A; Braun, S; Behrhof, W; Fleige, B; Schmitt, WD; et al. (2010): Reliability of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemistry in Breast Core Needle Biopsies. *JCO – Journal of Clinical Oncology* 28(20): 3264-3270. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9366.
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften], DKG [Deutsche Krebsgesellschaft] und DKH [Deutschen Krebshilfe] (2017): AWMF-Registernummer 032-045OL. S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [Langfassung]. Version 4.0. Stand: Dezember 2017. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf (abgerufen am: 19.12.2017).

- Madarnas, Y; Trudeau, M; Franek, JA; McCready, D; Pritchard, KI; Messersmith, H (2008): Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/*neu*-overexpressing breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 34(6): 539-557. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.03.013.
- Moja, L; Tagliabue, L; Balduzzi, S; Parmelli, E; Pistotti, V; Guarneri, V; et al. (2012): Trastuzumab containing regimens for early breast cancer [Full PDF]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4). Art. No.: CD006243. DOI: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
- Park, YH; Kim, ST; Cho, EY; Choi, YL; Ok, O-N; Baek, HJ; et al. (2010): A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Research and Treatment* 119(3): 653-661. DOI: 10.1007/s10549-009-0665-x.
- Perez, EA; Romond, EH; Suman, VJ; Jeong, J-H; Davidson, NE; Geyer, CE Jr; et al. (2011): Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *JCO – Journal of Clinical Oncology* 29(25): 3366-3373. DOI: 10.1200/jco.2011.35.0868.
- Petrelli, F; Barni, S (2012): Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Medical Oncology* 29(2): 503-510. DOI: 10.1007/s12032-011-9897-9.
- Schierle, K; Gockel, I; Wittekind, C (2016): Was soll der Chirurg vom histopathologischen Präparate-Processing wissen? *Zentralblatt für Chirurgie* 141(4): 370-374. DOI: 10.1055/s-0041-109771.
- Viani, GA; Afonso, SL; Stefano, EJ; De Fendi, LI; Soares, FV (2007): Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC: Cancer* 7: 153. DOI: 10.1186/1471-2407-7-153.
- Wolff, AC; Hammond, MEH; Hicks, DG; Dowsett, M; McShane, LM; Allison, KH; et al. (2013): Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *JCO – Journal of Clinical Oncology* 31(31): 3997-4013. DOI: 10.1200/jco.2013.50.9984.
- Wolff, AC; Hammond, MEH; Hicks, DG; Allison, KH; Bartlett, JMS; Bilous, M; et al. (2015): Reply to E. A. Rakha et al. *JCO – Journal of Clinical Oncology* 33(11): 1302-1304. DOI: 10.1200/jco.2014.59.7559.
- Yin, W; Jiang, Y; Shen, Z; Shao, Z; Lu, J (2011): Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE* 6(6): e21030. DOI: 10.1371/journal.pone.0021030.

Anhang

Spezifikation und QIDB Erfassungsjahr 2017 für die QIs 52267 und 52278

Verwendete Datenfelder

Datenbasis: Spezifikation 2017

Item	Bezeichnung	M/ K	Schlüssel/Formel	Feldname
11:BRUST	Erkrankung an dieser Brust	M	1 = Primärerkrankung 2 = lokoregionäres Rezidiv nach BET 3 = lokoregionäres Rezidiv nach Mastektomie 4 = ausschließlich sekundäre plastische Rekonstruktion 5 = prophylaktische Mastektomie	ARTERKRANK
14:BRUST	Diagnosestellung im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms	K	0 = nein 1 = ja 9 = unbekannt	MAMMOGRAPHIESCREENDIAG
28:BRUST	maligne Neoplasie	K	s. Anhang: ICDO3Mamma	POSTICDO3
29:BRUST	primär-operative Therapie abgeschlossen	K	0 = nein 1 = ja	OPTHERAPIEENDE
32:BRUST	pN	K	s. Anhang: pNMamma	TNMPNMAMMA
35:BRUST	Grading (WHO)	K	1 = gut differenziert 2 = mäßig differenziert 3 = schlecht differenziert X = Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden	TNMGAMMA
36:BRUST	immunhistochemischer Hormonrezeptorstatus	K	0 = negativ 1 = positiv 9 = unbekannt	REZEPTORSTATUS
37:BRUST	HER2/neu-Status	K	0 = negativ (IHC 0 ODER IHC 1+ ODER ISH negativ) oder (IHC 2+ UND ISH negativ) 1 = positiv (IHC 3+ ODER ISH positiv) oder (IHC 2+ UND ISH positiv) 9 = unbekannt	HER2NEUSTATUS
EF*	Patientenalter am Aufnahmetag in Jahren	-	alter(GEBDATUM;AUFNDATUM)	alter

* Ersatzfeld im Exportformat

Berechnung:

QI-ID	52267 „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden: niedrige HER2-Positivitätsrate“; perzentilbasierter Referenzbereich ≥ 5 . Perzentil 52278 „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden: hohe HER2-Positivitätsrate“; perzentilbasierter Referenzbereich ≤ 95 . Perzentil
Bewertungsart	Logistische Regression (O / E)
Referenzbereich 2017	52267: $\geq 0,39$ (5. Perzentil, Toleranzbereich) 52278: $\leq 1,74$ (95. Perzentil, Toleranzbereich)
Referenzbereich 2016	-
Erläuterung zum Referenzbereich 2017	Für den QI gilt die Sondersituation einer prolongierten Erprobungsphase, in der ermittelt werden soll, wie relevante Qualitätsdefizite in der HER2-Diagnostik dargestellt und durch den Strukturierten Dialog konkret identifizierbar gemacht werden können. Dies wird als wichtiges Qualitätsziel in Fortführung der bisherigen Dokumentation gesehen.
Erläuterung zum Strukturierten Dialog 2017	Der Strukturierte Dialog ist für das Erfassungsjahr 2017 für Einrichtungen ab 4 Fällen in der Grundgesamtheit des QI zu führen. „Die Qualität der eingesetzten Nachweisverfahren einschließlich Präanalytik und Auswertung soll durch Verwendung von SOPs sowie regelmäßige interne und externe Qualitätskontrollen sichergestellt werden. Zur externen Qualitätskontrolle wird die regelmäßige, jährliche erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen empfohlen, die beispielsweise von der „Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie“ (QuIP), einer gemeinsamen Unternehmung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen (BDP), angeboten wird“. (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2017). Zusätzliche krankenhauserne Aspekte umfassen u. a. Zeit bis zur Fixation und Fixierungsdauer. Diese werden bei Ringversuchen nicht alle überprüft.
Methode der Risikoadjustierung	Logistische Regression
Erläuterung der Risikoadjustierung	-
Rechenregel	Zähler Patientinnen mit positivem HER2-Status Nenner Alle Patientinnen mit Primärerkrankung und Histologie „invasives Mammakarzinom (Primärtumor)“ und abgeschlossener operativer Therapie und bekanntem HER2-Status und bekanntem immunhistochemischem Hormonrezeptorstatus aus Standorten mit mind. 4 indikatorrelevanten Fällen O (observed) Beobachtete Rate an Patientinnen mit positivem HER2-Status E (expected) Erwartete Rate an Patientinnen mit positivem HER2-Status, risikoadjustiert nach logistischem MAMMA-Score für QI-ID 52267_52278
Erläuterung der Rechenregel	Durch die zufallsbedingten Schwankungen des diskreten tumorbiologischen HER2-Merkmals ist in Krankenhäusern mit 1, 2 oder 3 Fällen in der Grundgesamtheit des QI die Variabilität der HER2-positiven Fälle sehr groß. Dadurch ist das Auftreten von Werten außerhalb des Referenzbereichs in den genannten Einrichtungen mit 1, 2 oder 3 Fällen allein zufallsbedingt sehr wahrscheinlich. Die Rechenregel berücksichtigt dementsprechend Einrichtungen mit ≥ 4 Fällen in der Grundgesamtheit des QI.
Teildatensatzbezug	18/1:BRUST
Zähler (Formel)	O_52267 bzw. O_52278

Nenner (Formel)	E_52267 bzw. O_52278	
Logistische Regression	O (observed)	
	Unterkennzahl	O_52267 bzw. O_52278
	Operator	Anteil
	Teildatensatz	18/1:BRUST
	Zähler	HER2NEUSTATUS = 1
	Nenner	ARTERKRANK = 1 UND OPTHERAPIEENDE = 1 UND fn_invasivesMammaCaPrimaer UND HER2NEUSTATUS IN (0,1) UND REZEPTORSTATUS IN (0,1) UND @KH_ANZAHLFAELLE_HER2 > 3
	E (expected)	
	Unterkennzahl	E_52267 bzw. O_52278
	Operator	Mittelwert
	Teildatensatz	18/1:BRUST
	Zähler	fn_M18N1Score_52267_52278
	Nenner	ARTERKRANK = 1 UND OPTHERAPIEENDE = 1 UND fn_invasivesMammaCaPrimaer UND HER2NEUSTATUS IN (0,1) UND REZEPTORSTATUS IN (0,1) UND @KH_ANZAHLFAELLE_HER2 > 3
Verwendete Funktionen	fn_invasivesMammaCaPrimaer fn_M18N1Score_52267_52278	
Verwendete Listen	@ICD_O_3_InvasivesMammaCaPrimaer	
Vergleichbarkeit mit Vorjahresergebnissen	Indikator im Vorjahr nicht berechnet	

Risikofaktoren:

Risikofaktor	Regressionskoeffizient	Std.-Fehler	Z-Wert	Odds-Ratio	Odds-Ratio (95% C.I.)	
					unterer Wert	oberer Wert
Konstante	-2,247510847022650	0,082	-27,513			
Alter (Anzahl Lebensjahre)	-0,008961660480789	0,001	-10,394	0,991	0,989	0,993
Keine Früherkennung durch ein Mammografie-Screening	0,263843125133519	0,034	7,869	1,302	1,22	1,391
Nodalstatus nach TNM-Klassifikation: pN2	0,027152615588292	0,051	0,531	1,028	0,929	1,135
Nodalstatus nach TNM-Klassifikation: pN3	0,086791379741663	0,06	1,445	1,091	0,968	1,225
Nodalstatus nach TNM-Klassifikation: pNX	0,126317848210611	0,057	2,231	1,135	1,014	1,266
Grading (WHO), mäßig differenziert	0,989449490794896	0,055	17,897	2,69	2,417	3,002
Grading (WHO), schlecht differenziert	1,697326906074935	0,057	29,658	5,459	4,886	6,116
Grading (WHO), Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden	1,968641681436200	0,086	22,765	7,161	6,044	8,483
Positiver histochemischer Rezeptorstatus	-0,556725270093621	0,03	-18,759	0,573	0,541	0,607