



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 2019)

V1.4

Stand: 7. Oktober 2020

---

# 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 2019). V1.4

**Autorinnen und Autoren (alphabetisch):**

Dr. Ingo Bruder (QiG BW GmbH, Stuttgart; V1.0–V1.4), Claudia Damrau (IQTIG; V1.0–1.2), Dr. Anja Katharina Dippmann (IQTIG; V1.0–V1.4), Johannes Hengelbrock (IQTIG; V1.0–V1.4), Prof. Dr. Annette Lebeau (Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Lübeck; V1.0–V1.4), Vera Schöllbauer (IQTIG; V1.4)

**Stand:**

7. Oktober 2020

**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

[info@iqtig.org](mailto:info@iqtig.org)

<https://www.iqtig.org>

# Inhaltsverzeichnis

Impressum.....	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einführung .....	6
2 Risikoadjustierte HER2-Positivitätsrate: Hintergrund .....	8
3 Bundesweite Ergebnisse zur HER2-Positivitätsrate 2008 bis 2019 .....	11
4 Bedeutung der HER2-Bestimmung für Patientinnen und Patienten.....	14
5 Qualitätsaspekte im Rahmen der HER2-Bestimmung.....	14
5.1 Methodische Aspekte .....	14
5.1.1 Immunhistochemie (IHC) .....	15
5.1.2 In-situ-Hybridisierung (ISH) .....	15
5.2 Dokumentationsaspekte .....	17
5.2.1 Historie des Datenfeldes .....	17
5.2.1.1 Status: negativ oder positiv oder unbekannt .....	17
5.2.1.2 Status: zusätzlich zweifelhaft / Borderline-Kategorie“ .....	18
5.2.1.3 Fokussiertes Update der ASCO/CAP 2018.....	19
5.2.2 Auffälligkeitskriterien zur Dokumentationsqualität.....	20
5.3 Qualitätsaspekte .....	20
6 Strukturierter Dialog für das Erfassungsjahr 2017 und 2018.....	26
7 Ausblick .....	28
Abbildungen der Algorithmen.....	29
Literatur.....	32
Anhang .....	35
Anhang A: Spezifikation und QIDB zum Erfassungsjahr 2019 für die Qualitätsindikatoren 52267 und 52278.....	35
Anhang B: Zu erörternde Qualitätsaspekte im Strukturierten Dialog Erfassungsjahr 2019 – Fragenkatalog zum HER2-Status .....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Versionshistorie.....	7
Tabelle 2: Prüfliste der Qualitätsaspekte zum HER2-Status .....	25
Tabelle 3: Verwendete Datenfelder (Datenbasis: Spezifikation 2019).....	35

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse der QIs 52267 und 52278 nach Fallzahl pro Standort (EJ 2019).....	9
Abbildung 2: Tendenzielle Entwicklung der HER2-Positivitätsrate .....	11
Abbildung 3: HER2-Positivitätsrate für alle Krankenhäuser (EJ 2019).....	12
Abbildung 4: HER2-Positivitätsrate für Krankenhäuser mit mind. 4 und < 20 Fällen (EJ 2019)..	12
Abbildung 5: HER2-Positivitätsrate für Krankenhäuser mit $\geq 20$ Fällen (EJ 2019) .....	13
Abbildung 6: Aktueller Algorithmus für die Bewertung der HER2-In-situ-Hybridisierung (ISH) .	16
Abbildung 7: Dokumentationsfeld bis Erfassungsjahr 2016 .....	17
Abbildung 8: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2017 .....	18
Abbildung 9: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2019.....	18
Abbildung 10: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2021.....	19
Abbildung 11: Rückmeldungen aus dem Strukturierten Dialog Erfassungsjahr 2017 (1 Bundesland) .....	26

## 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
QiG BW	Qualitätssicherung im Gesundheitswesen Baden-Württemberg GmbH

# 1 Einführung

Das vorliegende Dokument zielt darauf ab, den Landesgeschäftsstellen für Qualitätssicherung sachliche Informationen zu ggf. im Rahmen des Strukturierten Dialogs relevanten Qualitätsaspekten der HER2-Bestimmung (*human epidermal growth factor receptor 2*) zu 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.

Das den Landesgeschäftsstellen für Qualitätssicherung erstmals für den Strukturierten Dialog zum Erfassungsjahr 2018 zur Verfügung gestellte Informationsschreiben liegt für den Strukturierten Dialog 2020 zum Erfassungsjahr (EJ) 2019 in der aktualisierten Version 1.4. vor.

Die wesentliche Aktualisierung des Informationsschreibens ergab sich infolge des im Mai 2018 publizierten, letzten fokussierten Updates der ASCO/CAP (Wolff et al. 2018) und dem „Update der S3-Leitlinie Mammakarzinom. Was gibt es Neues für Pathologen?“ (Lebeau et al. 2019). Wesentliche Änderungen betreffen:

- Die Definition des immunhistochemischen Scores 2+
- Überarbeitung der ISH-Kategorien, endgültige Festlegung des HER2-Status und Wegfall der „Borderline“-Kategorie

Diese Änderungen haben zur Modifikation des Algorithmus im Rahmen der HER2-Testung geführt, welcher nun die endgültige Festlegung des HER2-Status fordert. Die Änderungen werden insbesondere im Abschnitt 5.1.2 In-situ-Hybridisierung (ISH) im Rahmen der methodischen Aspekte erläutert. Es ist zu erwarten, dass die Übernahme des geänderten Testalgorithmus in die Praxis Zeit in Anspruch nehmen wird. Eine darauf beruhende geringfügige Zunahme der HER2-negativen Fälle ist ggf. in Zukunft zu erwarten. Die Abbildungen der aktuellen Algorithmen sind dem Abbildungsverzeichnis zu entnehmen. Sie werden nach dem textuellen Teil des Informationsschreibens separat aufgeführt.

Auswirkungen ergeben sich in der Folge auch auf die Dokumentation im QS-Verfahren *Mammachirurgie*, wie im auf Abschnitt 5.2.1.3 „Fokussiertes Update der ASCO/CAP 2018“ zu den Dokumentationsaspekten dargestellt. Ab dem Erfassungsjahr 2021 ist der derzeitige Status „zweifelhaft/Borderline“ als „Ausnahmekategorie“ zu dokumentieren.

Für den Strukturierten Dialog zum Erfassungsjahr 2019 ergeben sich zunächst keine Änderungen. Ein Fragenkatalog zur Unterstützung des Strukturierten Dialogs ist erarbeitet und im Anhang dieses Informationsschreibens zu finden.

Tabelle 1: Versionshistorie

Version	Veröffentlichungsdatum	Wesentliche Änderungen zur jeweiligen Vorversion
<b>1.0</b>	20.06.2018	
<b>1.1</b>	10.01.2019	Redaktionell
<b>1.2</b>	19.12.2019	Die wesentliche Aktualisierung des Informationsschreibens ergab sich in Folge des im Mai 2018 publizierten, letzten fokussierten Update der ASCO/CAP (Wolff et al. 2018) und dem „Update der S3-Leitlinie Mammakarzinom. Was gibt es Neues für Pathologen?“ (Lebeau et al. 2019).
<b>1.3</b>	16.03.2020	Redaktionell
<b>1.4</b>	08.10.2020	Redaktionell, Erweiterung des Anhangs um einen Fragebogen zur Unterstützung des Strukturierten Dialogs

## 2 Risikoadjustierte HER2-Positivitätsrate: Hintergrund

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  $P < 0.0001$ ).<sup>1</sup>(Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2019: 108)*

Analysen der Bundesauswertungen 2017 bis 2019 für die Indikatoren „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden“ (QI-ID 52273) und „HER2-Positivitätsrate“ (QI-ID 52268) zeigten 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 wurden 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 ging in der Folge in zwei einzelnen Qualitätsindikatoren mit je einem Referenzwert auf:

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

---

<sup>1</sup> Die genannten Risikofaktoren sind in der Risikoadjustierung für die Indikatoren 52267 und 52278 enthalten. Zum EJ 2018 wurde das Risikoadjustierungsmodell um die Ergänzung der Kategorie „Nodalstatus nach TNM-Klassifikation: ypN0 oder ypN1“ sowie ggf. um das Präfix „-y“ beim Nodalstatus nach TNM-Klassifikation pN2, pN3 bzw. pN4 angepasst. Biometrische Analysen hierzu hatten ergeben, dass Patientinnen und Patienten mit einer y-Klassifikation eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für HER2-Positivität gegenüber Patientinnen und Patienten mit dem gleichen Nodalstatus, aber ohne y-Klassifikation, haben. Die Ergänzungen im Risikoadjustierungsmodell ermöglichen so auch eine faire Beurteilung von Krankenhausstandorten, die aufgrund eines besonders hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie eine höhere Rate an HER2-positiven Patientinnen und Patienten aufweisen.



2. 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).

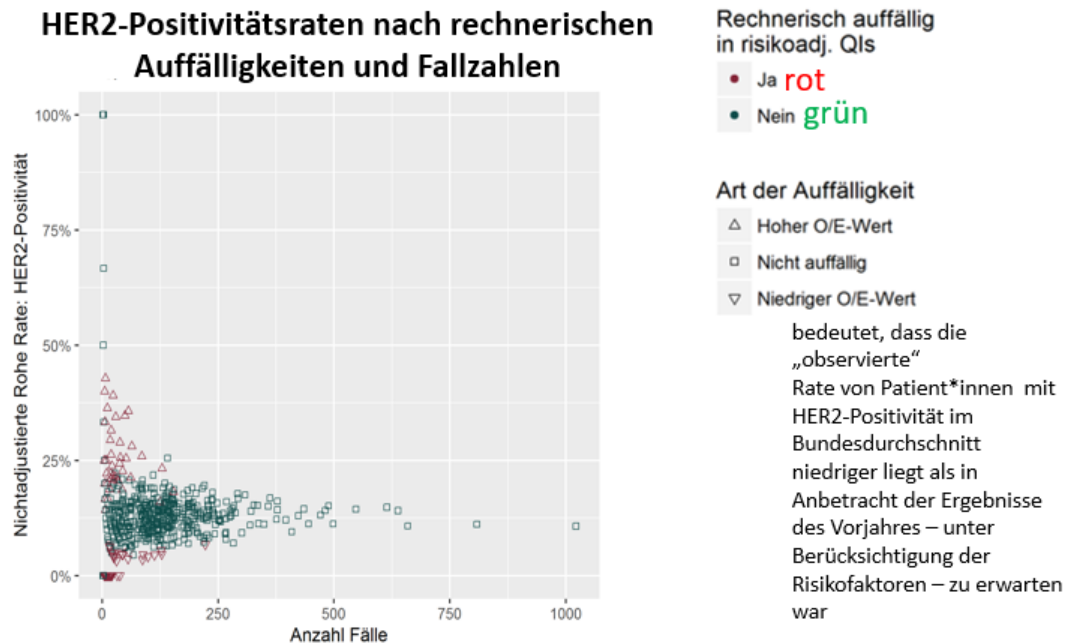


Abbildung 1: Ergebnisse der QIs 52267 und 52278 nach Fallzahl pro Standort (EJ 2019)

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 ein Erkennen von systematischen Fehlern). Die Rechenregeln berücksichtigen dementsprechend für die beiden Qualitätsindikatoren 52267 und 52278 Einrichtungen mit  $\geq 4$  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 ab dem Erfassungsjahr 2017 für Einrichtungen **ab 4 Fällen** in der Grundgesamtheit der Qualitätsindikatoren zu führen ist. 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.

### 3 Bundesweite Ergebnisse zur HER2-Positivitätsrate 2008 bis 2019

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). Der Mittelwert der HER2-Positivitätsrate für alle Krankenhäuser lag im Erfassungsjahr 2019 bei 13 % (Abbildung 3).

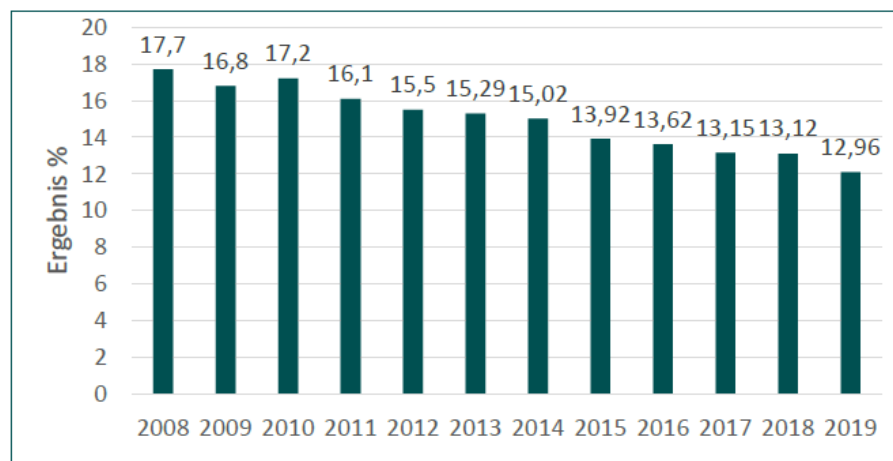


Abbildung 2: Tendenzielle Entwicklung der HER2-Positivitätsrate<sup>2</sup>

Die noch im Erfassungsjahr 2017 zwischen Krankenhäusern mit mindestens 4 und weniger als 20 Fällen (Abbildung 4) und solchen mit mindestens 20 Fällen in ihrer Grundgesamtheit (Abbildung 5) bestehende Variabilität der Positivitätsraten hat sich mit dem Erfassungsjahr 2019 verringert. Ob es sich dabei nur um rechnerische oder auch um qualitative Auffälligkeiten handelt, wird auch in der Auswertung des Strukturierten Dialogs zum Erfassungsjahr 2019 zu klären sein.

<sup>2</sup> 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.

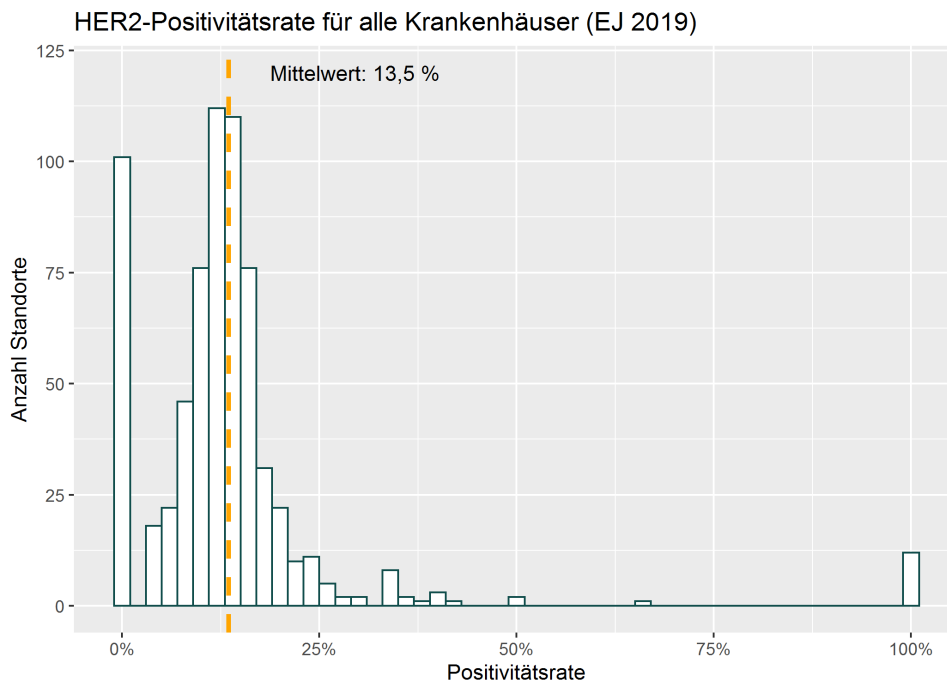


Abbildung 3: HER2-Positivitätsrate für alle Krankenhäuser (EJ 2019)

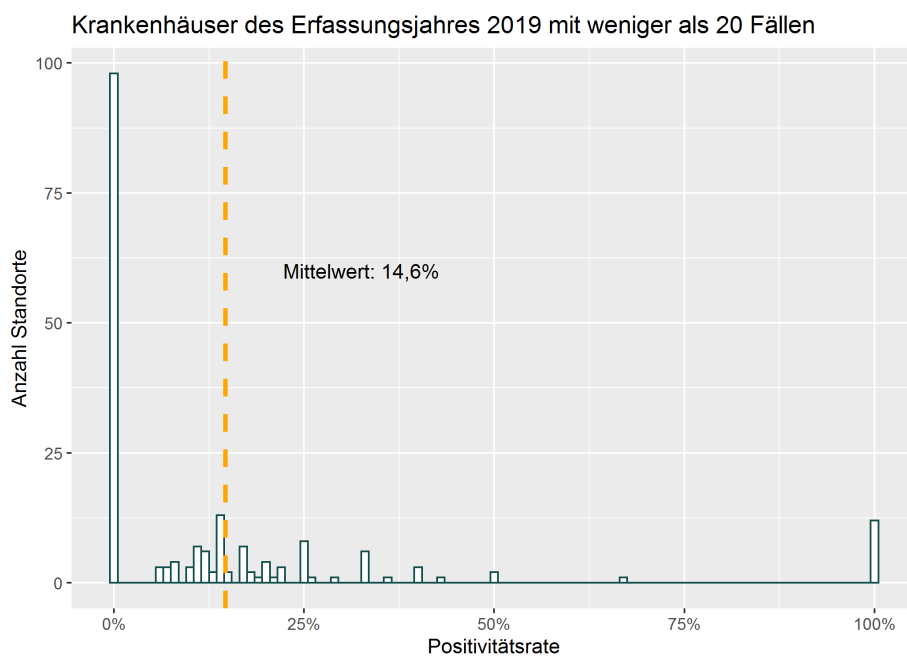


Abbildung 4: HER2-Positivitätsrate für Krankenhäuser mit mind. 4 und < 20 Fällen (EJ 2019)

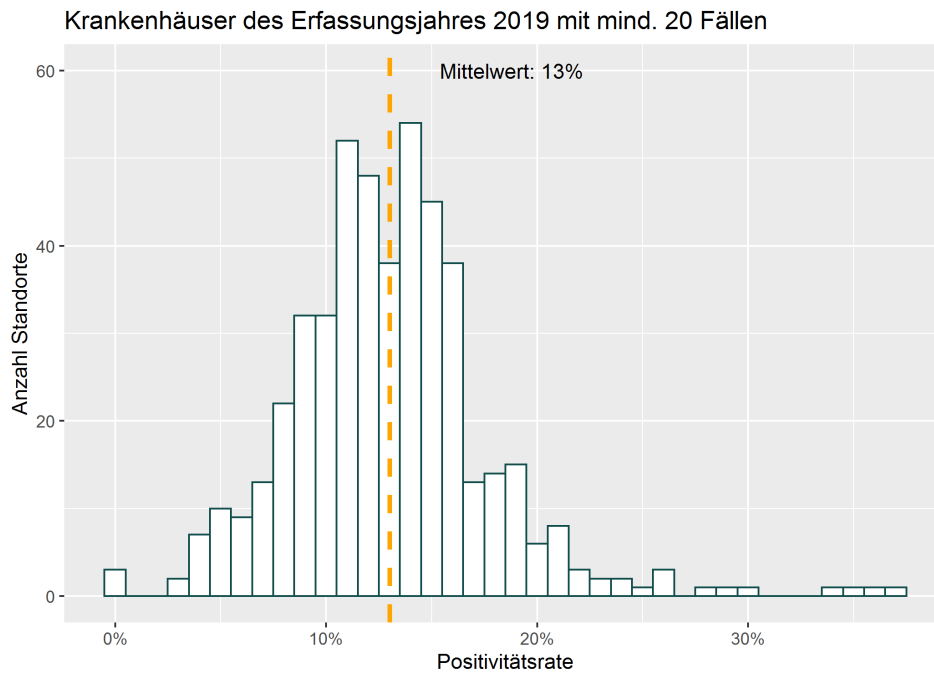


Abbildung 5: HER2-Positivitätsrate für Krankenhäuser mit  $\geq 20$  Fällen (EJ 2019)

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 einen Fragebogen 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.

## 4 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 2019, 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 2019).

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 an die Krankenhäuser wichtige Hinweise auf mögliche Qualitätsprobleme geben.

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

## 5 Qualitätsaspekte im Rahmen der HER2-Bestimmung

### 5.1 Methodische Aspekte

Im Folgenden werden die Aspekte zur diagnostischen HER2-Bestimmung gemäß der gemeinsamen klinischen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) (Wolff et al. 2013, Wolff et al. 2015, Wolff et al. 2018) bzw. der aktualisierten S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2019) dargestellt.

Das im Mai 2018 publizierte letzte fokussierte Update der ASCO/CAP (Wolff et al. 2018) konnte in der aktualisierten S3-Leitlinie nicht mehr berücksichtigt werden. Den HER2-Status betreffende Aspekte dieses Updates wurden im März 2019 in dem Beitrag „Update der S3-Leitlinie Mammakarzinom. Was gibt es Neues für Pathologen?“ (Lebeau et al. 2019) veröffentlicht. Wesentliche Änderungen aus dem fokussierten Update der ASCO/CAP 2018 (Wolff et al. 2018) betreffen

- die Definition des immunhistochemischen Scores 2+ sowie die
- Überarbeitung der ISH-Kategorien, die endgültige Festlegung des HER2-Status und den Wegfall der „Borderline“-Kategorie.

### 5.1.1 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 eindeutigen Bewertung der Aktivität der HER2-Gene nachgeschaltet werden: 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 2019: 110ff).

### 5.1.2 In-situ-Hybridisierung (ISH)

Das HER2-Gen wird in den Zellkernen durch speziell markierte Sonden sichtbar gemacht. Dabei können Sonden mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert werden (FISH). In diesem Fall wird für die Auswertung der Signalzahl ein Fluoreszenzmikroskop benötigt. Die Sondenbindung kann aber auch über chromogene Farbstoffe (CISH) oder durch Silberverstärkung (SISH) 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 Chromosomenzugewinn 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. Eine HER2/CEN17-Ratio  $\geq 2,0$  wird als HER2-positiv gewertet. Ausgenommen sind entsprechend dem fokussierten Update von 2018 (Wolff et al. 2018) nur die Fälle mit weniger als 4 Gensignalen pro Zelle und einem immunhistochemischen Score 0, 1+ oder 2+.

Ein Schwachpunkt der 2013 publizierten ASCO/CAP-Leitlinie waren einzelne neu eingeführte ISH-Kategorien, deren Evidenzgrundlage und Definitionskriterien nach ihrer Veröffentlichung infrage gestellt wurden:

- a. HER2/CEP17-Ratio  $\geq 2,0$ , HER2-Signalzahl pro Zelle  $< 4,0$
- b. HER2/CEP17-Ratio  $< 2,0$ , HER2-Signalzahl pro Zelle  $\geq 4,0$  und  $< 6,0$
- c. HER2/CEP17-Ratio  $< 2,0$ , HER2-Signalzahl pro Zelle  $\geq 6,0$

Die unter b genannte Borderline-Kategorie führte zum Anstieg von Borderline-Fällen respektive einer Zunahme von Nachtellungen und Fällen in einer therapeutischen Grauzone. Gemäß dem

Update 2018 erfordert die endgültige Festlegung des HER2-Status der unter a bis c aufgeführten ISH-Kategorien die Kombination der ISH-Ergebnisse mit denen der HER2-Immunhistochemie (Wolff et al. 2018). Die resultierenden Algorithmen sind entsprechend der vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten komplex. Im Folgenden werden nur die Optionen dargestellt, die sich aus dem in Deutschland üblichen Vorgehen ergeben und die in dem Beitrag von Lebeau et al. (2019) zusammengefasst wurden: In der HER2-Diagnostik erfolgt zumeist nur bei immunhistochemischem Score 2+ eine ISH. In diesen Fällen sollte zunächst eine erneute geblindete Auswertung von 20 Tumorzellkernen erfolgen. Im Falle eines identischen ISH-Ergebnisses ergibt sich daraus für die oben angeführten ISH-Kategorien a und b ein negativer HER2-Status. Es gibt keinen belegten Nutzen für eine Anti-HER2-Therapie in diesen Konstellationen. Wird durch die erneute Auswertung das ISH-Ergebnis der Kategorie c bestätigt, so ist der HER2-Status als positiv zu werten. Allerdings ist die Wirksamkeit einer Anti-HER2-Therapie in dieser Konstellation unklar, da solche Patientinnen in den ersten adjuvanten klinischen Trastuzumab-Studien nicht eingeschlossen waren (Wolff et al. 2018). Führt die erneute Auswertung zu einem abweichenden Ergebnis, sollte die abschließende Bewertung intern konsentiert oder durch Untersuchungen an weiterem Tumorgewebe überprüft werden.

Im Bewertungsalgorithmus **entfällt** somit die bisher für das ISH-Ergebnis „HER2 / CEP 17-Ratio < 2,0 und durchschnittliche HER2-Gensignalzahl pro Zelle  $\geq 4,0$  und < 6,0“ gültige **Borderline-Kategorie**.

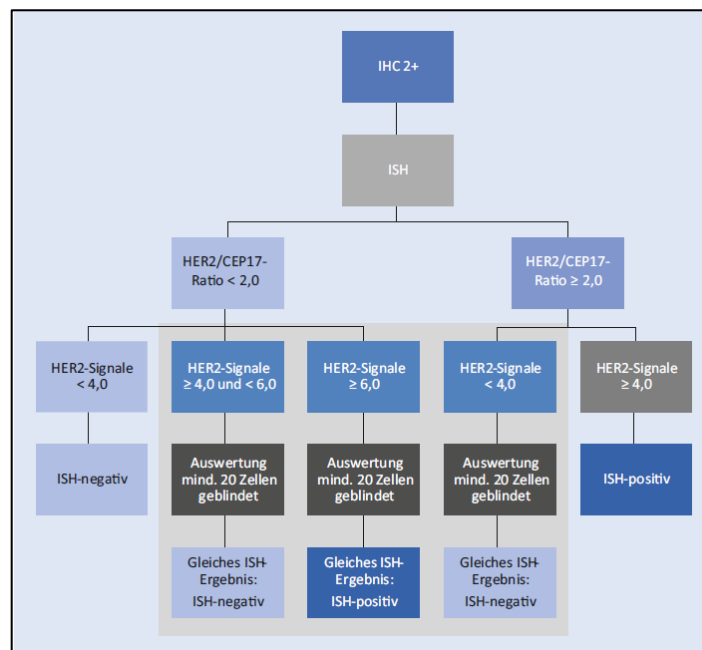


Abbildung 6: Aktueller Algorithmus für die Bewertung der HER2-In-situ-Hybridisierung (ISH) mit dual markierter Sonde bei unklarem Ergebnis der Immunhistochemie (Score 2+) gemäß 2018-Update der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of A (Lebeau et al. 2019: 191).



## 5.2 Dokumentationsaspekte

### 5.2.1 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.

#### 5.2.1.1 Status: negativ oder positiv oder unbekannt

Von 2008 bis 2014 existierte zunächst die Kennzahl bzw. dann der Qualitätsindikator „Hormonrezeptoranalyse 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 7.<sup>3</sup>

The image shows a data entry field with a grey background. In the top left corner, there is a label '44>>>'. To its right, the title 'HER2/neu-Status' is displayed. Below the title, there is a legend with three entries: '0 = negativ', '1 = positiv', and '9 = unbekannt'. On the right side of the field, there is a small, empty square box, likely a checkbox or a selection indicator.

Abbildung 7: 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 8:

- 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)

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

37>>>	<h3>HER2/neu-Status</h3> <p>[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>9 = unbekannt</p>
-------	--

Abbildung 8: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2017

#### 5.2.1.2 Status: zusätzlich zweifelhaft / Borderline-Kategorie“

Die Bewertung der Ergebnisse zum HER2-Status orientiert sich an der ASCO/CAP-Leitlinie (Lebeau et al. 2019, Wolff et al. 2013, Wolff et al. 2018). Diese sieht vor, dass bei einem ersten zweifelhaften bzw. unklaren Testergebnis eine Re-Testung mit einer anderen validierten Methode an dem gleichen Material oder eine Neutestung an anderem Material erfolgen soll.

Mit der Änderung der Kriterien im Update der ASCO/CAP-Leitlinie (Wolff et al. 2013) zur Vorgängerversion 2007 bestand die Möglichkeit, dass auch die Re-Testung mittels ISH bei einem zweifelhaften IHC-Ergebnis (Score 2+) zu einem zweifelhaften/unklaren Ergebnis, der „Borderline-Kategorie“, führen konnte (Beispiel: Immunhistochemie: Score 2+; Re-Testung mittels FISH: Borderline-Kategorie). Dies machte eine dementsprechende Ergänzung im Datenfeld notwendig (Abbildung 9).

39>>>	<h3>HER2-Status</h3> <p>[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 9: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2019

Bei der Borderline-Kategorie handelte es sich um eine bis dato noch unzureichend untersuchte Subgruppe, bei der unsicher war, wie viele der betroffenen Patientinnen und Patienten von einer Anti-HER2-Therapie profitieren (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH

2018: 112) und deren individuelle Konstellationen der Abwägung in interdisziplinären Tumorkonferenzen bedurften.

### 5.2.1.3 Fokussiertes Update der ASCO/CAP 2018

Wesentlichste Änderung des Updates 2018 ist der Wegfall der „Borderline-Kategorie“ als Resultat der Re-Testung mittels ISH. Komplexe Algorithmen sollen zu einem klaren HER2-Testergebnis (negativ oder positiv) führen, welches die Grundlage für eine klinische Entscheidungsfindung bildet (Lebeau et al. 2019, Wolff et al. 2018).

Da aber auch weiterhin Fälle auftreten können, bei denen sich die Pathologinnen bzw. Pathologen – auch in Kenntnis des Updates der Leitlinie der ASCO/CAP – bezüglich des endgültigen HER2-Befundes nicht festlegen können oder wollen und möglicherweise induzieren wollen, dass eine weitere Testung an einem anderen Material erfolgen sollte, wird die Möglichkeit zur Dokumentation vorerst beibehalten, aber als Ausnahmekategorie kenntlich gemacht (Abbildung 10). Beispielsweise könnte bei einem immunhistochemischen Score 2+ und einer HER2/CEP17-Ratio  $<2,0$  mit HER2-Signalen  $\geq 4,0$  und  $< 6,0$  an der Stanzbiopsie eine Re-Testung am Resektat empfohlen werden.

45>>>	<p><b>HER2-Status</b></p> <div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;"><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 = Ausnahmekategorie (zweifelhaft/Borderline-Kategorie)</p> <p>9 = unbekannt</p>
-------	---

Abbildung 10: Dokumentationsfeld ab Erfassungsjahr 2021

Es wird zu beobachten sein, wie oft die Auswahl des Schlüsselwertes 2 zukünftig getroffen werden wird. Eine aktuelle, nicht repräsentative Sonderauswertung erbrachte für das Erfassungsjahr 2019, dass der Schlüsselwert 96 Mal ausgewählt wurde. Auch die Anzahl des Schlüsselwertes 0: „negativ (IHC 0 ODER ICH 1+ ODER ISH negativ) oder (IHC 2+ UND ISH negativ)“ wird zu betrachten sein, da nach Streichung der Kategorie „zweifelhaft / Borderline“ durch die ASCO/CAP nun bei gleichem ISH-Ergebnis nach nochmaliger geblindeter Testung an 20 Zellen der HER2-Status in der Regel als negativ bewertet werden dürfte. Dementsprechend könnte damit gerechnet werden, dass vormals als Borderline klassifizierte Fälle unter Anwendung des ASCO/CAP-Update nunmehr anteilig vermehrt in die Kategorie HER2-negativ fallen.

### 5.2.2 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 Inhalte eines Datenfelds der QS-Dokumentation im Vergleich zur Krankenakte übereinstimmend oder unterschiedlich dokumentiert wurden.

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 „immunohistochemischer Hormonrezeptorstatus = unbekannt“ (QIs 52267 und 52278)  
Das Auffälligkeitskriterium zählt Patientinnen und Patienten mit unbekanntem immunohistochemischen 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 zum HER2-Status dar.

## 5.3 Qualitätsaspekte

Für das Erfassungsjahr 2017 wurde mit Krankenhausstandorten, die mehr als 3 Fälle im Nenner aufweisen und rechnerisch auffällig waren, erstmals der Strukturierte Dialog geführt. Als Anhaltspunkte hierfür sowie für künftige Strukturierte Dialoge wurden 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 4.68 der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2019: 107), das sich an den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinie orientiert (Wolff et al. 2015, Wolff et al. 2013), folgende Qualitätsaspekte beleuchtet, die sowohl die Abläufe in der Pathologie 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 im Sinne der QIs 52267 und 52278 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 2 (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 2019: 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 4%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 2018: 108). Beispielsweise kann eine zu kurze Fixationsdauer zu falsch positiven Befunden führen. 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 2019: 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). Im Hinblick auf die Therapieplanung wird empfohlen, die primäre Testung vorzugsweise an der Stanzbiopsie vorzunehmen (Lebeau et al. 2019, Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2018: 108, Wolff et al. 2013). 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 2018 bzw. der ASCO/CAP-Leitlinie (Lebeau et al. 2019, Wolff et al. 2013, Wolff et al. 2015, Wolff et al. 2018).

### **Interne Qualitätssicherungsmaßnahmen (Pathologie)**

Die interne Qualitätssicherung umfasst:

- Anwendung eines standardisierten Vorgehens (SOPs)
- Training und Prüfung der Sachkunde des Personals<sup>4</sup>
- Verwendung standardisierter Kontrollen (on-slide und intern)
- (Eine on-slide-Kontrolle ist eine validierte externe Kontrolle (positive oder negative), die zusammen mit dem diagnostischen Gewebe auf demselben Objektträger aufgezogen und mitgeführt wird.)
- 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)

---

<sup>4</sup> Hierbei handelt es sich um „Sachkunde“ im Sinne der beruflichen Qualifizierung einer Person, d. h. deren Fähigkeit, berufstypische Aufgaben und Sachverhalte den theoretischen Berufsbeschreibungen gemäß selbständig und eigenverantwortlich bewältigen zu können.

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.<sup>5</sup>

### 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 (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2019: 107f, DKG/DGS 2018: 5).<sup>6</sup> Über OnkoZert<sup>7</sup> gibt es für Brustkrebszentren die Möglichkeit der **Zertifizierung** gemäß den „Fachlichen Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Seneologie“.

### Prüfliste der Qualitätsaspekte zum HER2-Status

Tabelle 2 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 an die Krankenhäuser bzw. Pathologielabore 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 darge-

<sup>5</sup> <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pathologie/her2-monitor> (abgerufen am 06.10.2020).

<sup>6</sup> Erläuterung zum Strukturierten Dialog in der QIDB des EJ 2018

<sup>7</sup> <http://www.onkozert.de/>

stellt 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 2: Prüfliste der Qualitätsaspekte zum HER2-Status

Qualitätsaspekte	Zuständigkeit	Check		
Dokumentationsaspekte	Krankenhausstandort	Dokumentation	Übereinstimmung klinischer HER2-Status (Histologiebefund) mit der QS-Dokumentation	
		Präanalytik	Art des Präparates (Stanzbiopsie oder Operationspräparat)	
Befundung durch krankenhauseigene Pathologieabteilung (oder die kooperierende Pathologie) oder von einem externen Anbieter befundpathologischer Leistungen				
Kalte Ischämiezeit (Gewebeentnahme bis zur Fixation): ideal $\leq 1$ Stunde				
Fixationsdauer 6 bis 72 Stunden				
Transport in die Pathologie				
Methodische Aspekte		Pathologie	Verfahren	Standardisierte Testprotokolle (SOPs)
				Automatisierung Immunhistochemie
				Anwendung von Testkits exakt nach Angaben des Herstellers
			Auswertung	Beurteilung entsprechend S3-Leitlinie bzw. ASCO/CAP-Leitlinie 2018
	Korrelation zur Histopathologie			
	Interne QS		Standardisierte Kontrollen Überwachung der HER2-Positivitätsrate	
	Externe QS	Teilnahme an Ringversuchen (im 2-Jahresabstand)		
Zertifizierung				

Ein Fragenkatalog zur Unterstützung des Strukturierten Dialogs findet sich im Anhang dieses Informationsschreibens.

## 6 Strukturierter Dialog für das Erfassungsjahr 2017 und 2018

Erstmals wurde der Strukturierte Dialog für die beiden Indikatoren zur HER2-Positivitätsrate für das Erfassungsjahr 2017 durchgeführt. Von den (bei insgesamt 637 betrachteten Standorten) 6 im QI 52267 „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O/E) an HER2-positiven Befunden: niedrige HER2-Positivitätsrate“ sowie den 10 im QI 52278 „Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O/E) an HER2-positiven Befunden: hohe HER2-Positivitätsrate“ qualitativ auffälligen Krankenhausstandorten wiesen nahezu alle (QI 52267: 5; QI 52278: 9) Struktur- und Prozessmängel auf. Detaillierte Rückmeldungen hierzu stammen aus einem Bundesland (Abbildung 11). Diese nicht repräsentativen Ergebnisse umfassen zum einen Aussagen zu den von den Krankenhausstandorten zu beeinflussenden internen Überwachungsdaten und der standardisierten Gewebefixation, zum anderen zu den von den Pathologien zu beeinflussenden Aspekten der standardisierten Testprotokolle, der automatisierten Immunhistologie, Testkits sowie zur Beurteilung der Testung gemäß der S3-Leitlinie und Angaben zur Qualitätssicherung.

Daten aus <i>einem</i> Bundesland bezogen auf 7 KHS und Pathologien, mehrheitlich kooperierende Pathologien	Keine Angaben		
	ja	nein	k.A.
Interne Überwachung HER2-Raten	3	3	1
Hohe/niedrige Raten aufgefallen?		2	5
Standard Gewebefixation	3	3	1
Stand. Testprotokolle	5		2
Immunhistologie automatisiert	4	1	2
Testkits	2	3	2
Beurteilung nach S3-LL	5		2
Angaben zur QS	5		2

Abbildung 11: Rückmeldungen aus dem Strukturierten Dialog Erfassungsjahr 2017 (1 Bundesland)

In den Berichten zum Strukturierten Dialog aus den Bundesländern zum Erfassungsjahr 2017 informierten insgesamt 5 Bundesländer über Ergebnisse hinsichtlich von Qualitätsaspekten der HER2-Bestimmung. Demzufolge sei nicht überall eine standardisierte Gewebefixation gegeben und es läge mitunter/bisweilen/gelegentlich ein Aufklärungsdefizit bei einer Therapieablehnung

durch den Patienten bzw. die Patientin vor, welches die Nichtdurchführung der HER2-Bestimmung nach sich zog. Zudem wurde berichtet, dass nicht an allen Krankenhausstandorten Testkits Verwendung fänden.

Eine Sonderanalyse des IQTIG für das Erfassungsjahr 2018 ergab zudem, dass bei älteren Patientinnen bzw. Patienten häufiger ein unbekannter HER2-Status dokumentiert wurde.

Des Weiteren gab es Hinweise der LQS auf gerichtete Patientenströme aufgrund von Überweisungen von Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Befunden in Brustzentren. Zukünftig sollte daher anhand differenzierter inhaltlicher Rückmeldungen aus dem Strukturierten Dialog geprüft werden, inwieweit die Versorgungsqualität durch die Leistungserbringer nach SGB V gesteigert werden kann oder ob der Beeinflussung durch die Krankenhausstandorte hier Grenzen gesetzt sind. Die Provenienz des Befundes spezifizieren weder das Datenfeld „prätherapeutische histologische Diagnosesicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie“ noch das Feld „HER2 Status“.

Rückmeldungen, dass rechnerische Auffälligkeiten v. a. aus einer fehlerhaften Dokumentation resultierten, werfen zudem die Frage auf, ob die QS-Dokumentation möglicherweise vor Bekanntsein des HER2-Status abgeschlossen wird oder aber die Befunde verspätet eingehen. Auch dem sollte durch fundierte inhaltliche Rückmeldungen aus dem Strukturierten Dialog nachgegangen werden.

Um die beiden Indikatoren valide beurteilen zu können und auf dieser Basis zukünftig Entscheidungen zu Fortzuführung, Weiterentwicklung oder Abschaffung der beiden Indikatoren zu treffen, kann auf inhaltliche Informationen zu Ursachen von Struktur- oder Prozessmängeln nicht verzichtet werden.

Aus dem Strukturierten Dialog zum Erfassungsjahr 2018 ergaben sich folgende Ergebnisse: Der Indikator 52267 weist insgesamt 76 rechnerisch auffällige Krankenhausstandorte auf, von denen 3 auch qualitativ auffällig waren. Der Indikator 52278 weist insgesamt 62 rechnerisch auffällige Krankenhausstandorte auf, von denen 3 auch qualitativ auffällig waren. Der prozentuale Anteil qualitativ auffälliger Standorte an den rechnerisch auffälligen Standorten beträgt im Erfassungsjahr 2018 für den Indikator 52267 4,0 % und für den Indikator 52278 4,8 %.

Den Berichten der Bundesländer zum Strukturierten Dialog für das Erfassungsjahr 2018 lässt sich einerseits entnehmen, dass die Zusammenarbeit mit akkreditierten bzw. zertifizierten externen Pathologien stattfindet, der Probenversand schnell erfolge, ein leitliniengerechtes Vorgehen beschrieben werde und sich im Strukturierten Dialog die jeweils negativen oder positiven HER2-Status bestätigt hätten.

Angemerkt wird, dass die Fallzahlen der Qualitätsindikatoren überwiegend sehr gering seien und so nur eine geringe statistische Signifikanz erreicht würde bzw. die rechnerischen Ergebnisse trotz der Risikoadjustierung wenig verwertbar wären, auffällige Ergebnisse lägen eher bei Einrichtungen mit geringen Fallzahlen vor.

## 7 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  $\geq 4$  Fällen in der Grundgesamtheit der Qualitätsindikatoren geführt. Erst ab mindestens 4 Fällen 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) hat das IQTIG dem G-BA für die Indikatoren 52267 und 52278 aufgrund der prolongierten Erprobung nicht empfohlen.

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.

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 zur Überprüfung der Dokumentationsqualität angezeigt.

# Abbildungen der Algorithmen

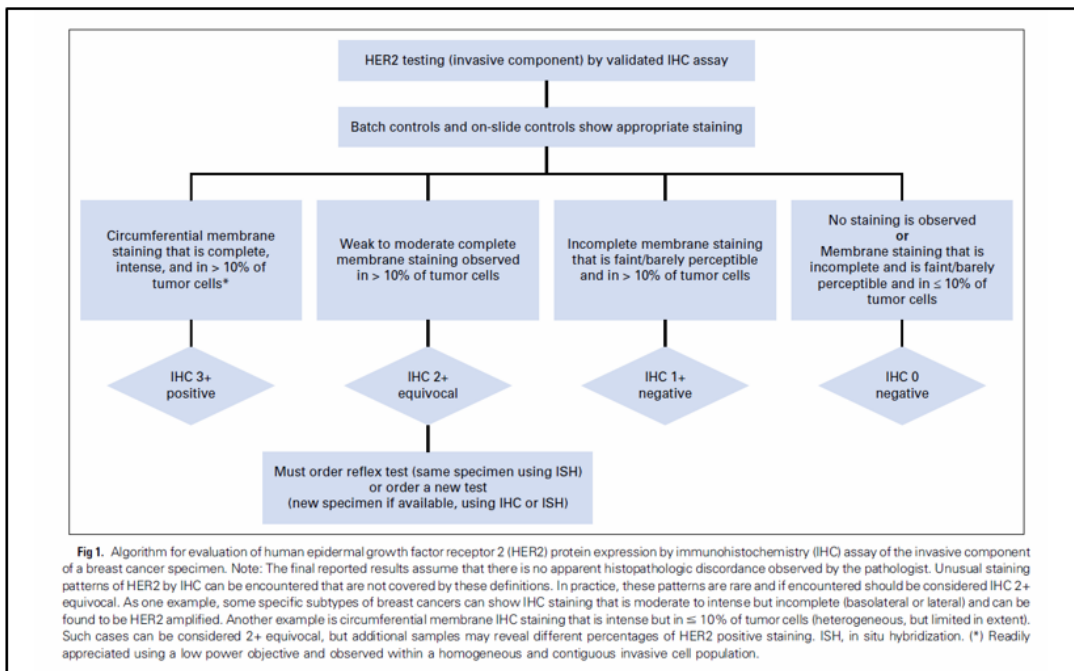


Abbildung 12: HER2-Testalgorithmen für die Immunhistochemie ASCO/CAP-Update 2018 (aktuell) (Wolff et al. 2018: 2111)

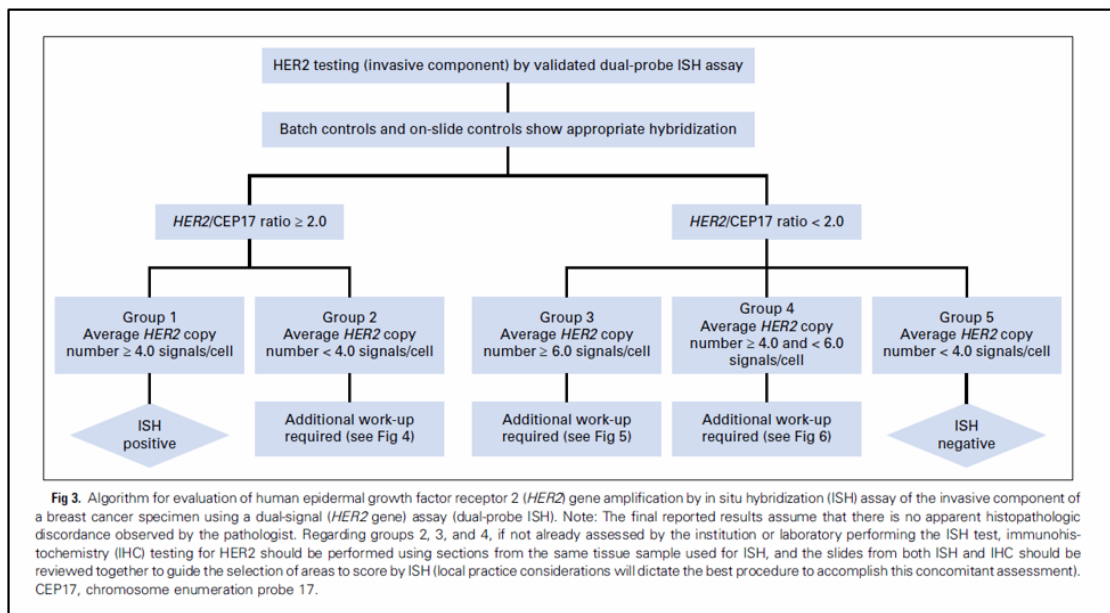
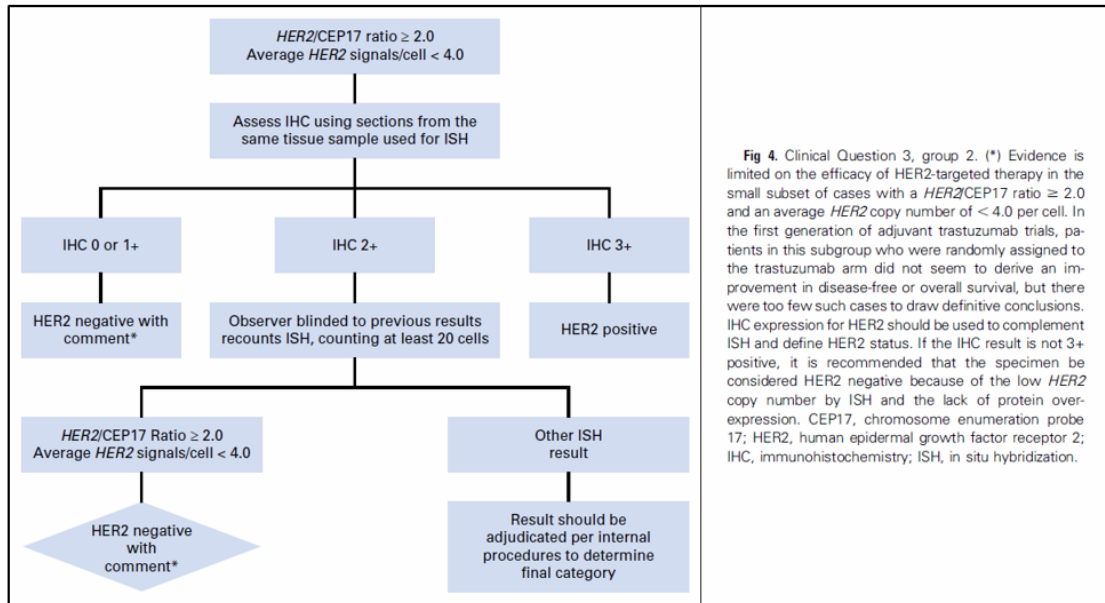
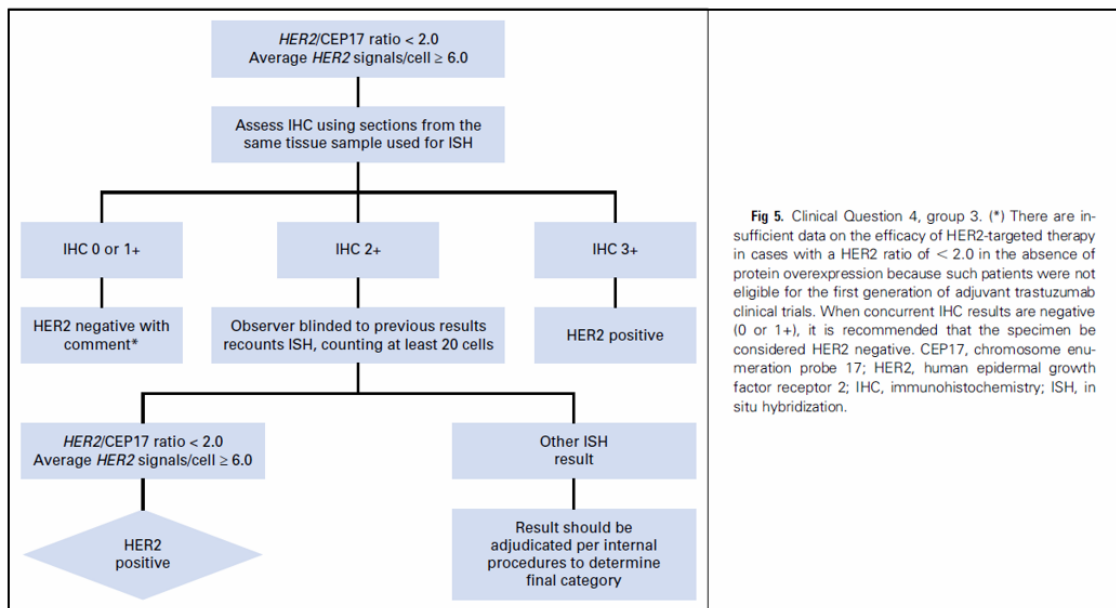


Abbildung 13: HER2-Testalgorithmen für die In-situ-Hybridisierung mit dual markierter Sonde (DISH), ASCO/CAP-Update 2018 (aktuell) (Wolff et al. 2018: 2113)



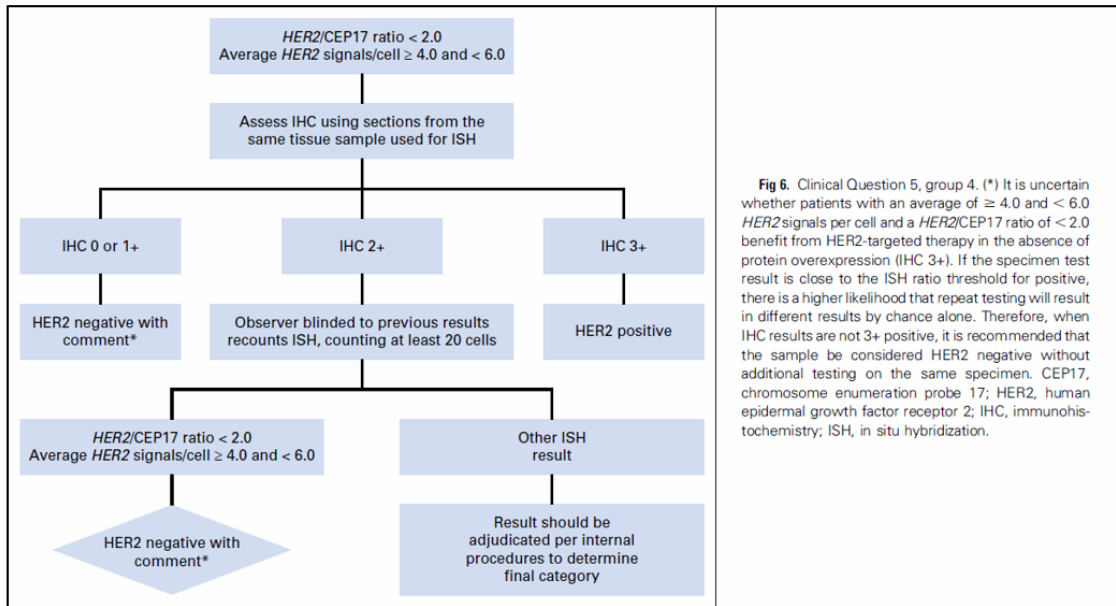
**Fig 4.** Clinical Question 3, group 2. (\*) Evidence is limited on the efficacy of HER2-targeted therapy in the small subset of cases with a *HER2*/CEP17 ratio  $\geq 2.0$  and an average *HER2* copy number of  $< 4.0$  per cell. In the first generation of adjuvant trastuzumab trials, patients in this subgroup who were randomly assigned to the trastuzumab arm did not seem to derive an improvement in disease-free or overall survival, but there were too few such cases to draw definitive conclusions. IHC expression for HER2 should be used to complement ISH and define HER2 status. If the IHC result is not 3+ positive, it is recommended that the specimen be considered HER2 negative because of the low *HER2* copy number by ISH and the lack of protein overexpression. CEP17, chromosome enumeration probe 17; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization.

Abbildung 14: HER2-Testalgorithmen für die In-situ-Hybridisierung mit dual markierter Sonde (DISH) für Gruppe 2, ASCO/CAP-Update 2018 (aktuell) (Wolff et al. 2018: 2113)



**Fig 5.** Clinical Question 4, group 3. (\*) There are insufficient data on the efficacy of HER2-targeted therapy in cases with a HER2 ratio of  $< 2.0$  in the absence of protein overexpression because such patients were not eligible for the first generation of adjuvant trastuzumab clinical trials. When concurrent IHC results are negative (0 or 1+), it is recommended that the specimen be considered HER2 negative. CEP17, chromosome enumeration probe 17; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization.

Abbildung 15: HER2-Testalgorithmen für die In-situ-Hybridisierung mit dual markierter Sonde (DISH) für Gruppe 3, ASCO/CAP-Update 2018 (aktuell) (Wolff et al. 2018: 2114)



**Fig 6.** Clinical Question 5, group 4. (\*) It is uncertain whether patients with an average of  $\geq 4.0$  and  $< 6.0$  HER2 signals per cell and a HER2/CEP17 ratio of  $< 2.0$  benefit from HER2-targeted therapy in the absence of protein overexpression (IHC 3+). If the specimen test result is close to the ISH ratio threshold for positive, there is a higher likelihood that repeat testing will result in different results by chance alone. Therefore, when IHC results are not 3+ positive, it is recommended that the sample be considered HER2 negative without additional testing on the same specimen. CEP17, chromosome enumeration probe 17; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization.

Abbildung 16: HER2-Testalgorithmen für die In-situ-Hybridisierung mit dual markierter Sonde (DISH) für Gruppe 4, ASCO/CAP-Update 2018 (aktuell) (Wolff et al. 2018: 2114)

## 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](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf) (abgerufen am: 22.09.2017).
- AGO [Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie], Kommission Mamma; Hrsg. (2020): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Zuletzt aktualisiert: 02.03.2020. München: AGO. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2020/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2020.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf) (abgerufen am: 11.08.2020).
- Dahabreh, IJ; Linardou, H; Siannis, F; Fountzilias, G; Murray, S (2008): Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Oncologist* 13(6): 620-630. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0001.
- DKG [Deutsche Krebsgesellschaft]; DGS [Deutsche Gesellschaft für Senologie] (2018): Erhebungsbogen für Brustkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. Version I2. [Stand:] 21.10.2018. Berlin: DKS, DGS. Dokument Nr.: eb\_bz-I2\_181021-4.docx. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html> [Brustkrebszentren > Erhebungsbogen (\*.docx)] (abgerufen am: 22.01.2019).
- DKG [Deutsche Krebsgesellschaft]; DGS [Deutsche Gesellschaft für Senologie] (2019): Erhebungsbogen für Brustkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft [Auditvorlage 2020]. Version J1. [Stand:] 23.08.2019. Berlin: DKS, DGS. Dokument Nr.: eb\_bz-J1\_190823. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html> [Brustkrebszentren > Erhebungsbogen: Die Anforderungen an ein Brustkrebszentrum finden Sie hier (\*.docx)] (abgerufen am: 22.01.2019).
- 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. *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. *The 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. *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. *Journal of Clinical Oncology* 28(20): 3264-3270. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9366.
- Lebeau, A; Denkert, C; Sinn, P; Schmidt, M; Wöckel, A (2019): Update der S3-Leitlinie Mammakarzinom. Was gibt es Neues für Pathologen? *Der Pathologe* 40(2): 185-198. DOI: 10.1007/s00292-019-0578-3.
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften], DKG [Deutsche Krebsgesellschaft] und DKH [Deutschen Krebshilfe] (2018): AWMF-Registernummer 032-045OL. S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.1. Stand: September 2018. Berlin: AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2018-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf) (abgerufen am: 10.01.2019).
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften], DKG [Deutsche Krebsgesellschaft] und DKH [Deutschen Krebshilfe] (2019): AWMF-Registernummer 032-045OL. S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2. Stand: August 2019. Berlin: AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2019-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2019-08.pdf) (abgerufen am: 14.10.2019).
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften], DKG [Deutsche Krebsgesellschaft] und DKH [Deutschen Krebshilfe] (2020): AWMF-Registernummer 032-045OL. S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.3. Stand: Februar 2020. Berlin: AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf) (abgerufen am: 11.08.2020).
- 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 ( $\leq 1$  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. *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. *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. *Journal of Clinical Oncology* 33(11): 1302-1304. DOI: 10.1200/jco.2014.59.7559.
- Wolff, AC; Hammond, MEH; Kimberly, HA; Harvey, BE; Mangu, PB; Bartlett, JMS; et al. (2018): Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology* 36(20): 2105-2122. DOI: 10.1200/jco.2018.77.8738.
- 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

## Anhang A: Spezifikation und QIDB zum Erfassungsjahr 2019 für die Qualitätsindikatoren 52267 und 52278

Tabelle 3: Verwendete Datenfelder (Datenbasis: Spezifikation 2019)

Item	Bezeichnung	M/ K	Schlüssel/Formel	Feldname
12: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 6 = Fernmetastase	ARTERKRANK
16:BRUST	Diagnosestellung im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms	K	0 = nein 1 = ja 9 = unbekannt	MAMMOGRAPHIESCREEN-DIAG
30:BRUST	maligne Neoplasie	K	s. Anhang: ICDO3Mamma	POSTICDO3
31:BRUST	primär-operative Therapie abgeschlossen	K	0 = nein 1 = ja	OPTHERAPIEENDE
34:BRUST	pN	K	s. Anhang: pNMamma	TNMPNMAMMA
37:BRUST	Grading (WHO)	K	1 = gut differenziert 2 = mäßig differenziert 3 = schlecht differenziert X = Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden	TNMGMAMMA
38:BRUST	immunohistochemischer Hormonrezeptorstatus	K	0 = negativ 1 = positiv 9 = unbekannt	REZEPTORSTATUS
39:BRUST	HER2-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) 2 = zweifelhaft/Borderline-Kategorie 9 = unbekannt	HER2NEUSTATUS

Item	Bezeichnung	M/ K	Schlüssel/Formel	Feldname
EF*	Patientenalter am Aufnahmetag in Jahren	-	alter(GEBDATUM;AUFNDATUM)	alter

\* Ersatzfeld im Exportformat

### Eigenschaften und Berechnung

<b>ID</b>	52267 und 52278
<b>Bezeichnung</b>	Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O/E) an HER2-positiven Befunden: <i>niedrige</i> bzw. <i>hohe</i> HER2-Positivitätsrate
<b>Indikatortyp</b>	Ergebnisindikator
<b>Art des Wertes</b>	Qualitätsindikator
<b>Bezug zum Verfahren</b>	DeQS
<b>Bewertungsart</b>	Logistische Regression (O/E)
<b>Referenzbereich 2019</b>	52267: $\geq 0,48$ (5. Perzentil) 52278: $\leq 1,62$ (95. Perzentil)
<b>Referenzbereich 2018</b>	52267: $\geq 0,43$ (5. Perzentil) 52278: $\leq 1,64$ (95. Perzentil)
<b>Erläuterung zum Referenzbereich 2019</b>	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.
<b>Erläuterung zum Strukturierten Dialog bzw. Stellungnahmeverfahren 2019</b>	Der Strukturierte Dialog ist für das Erfassungsjahr 2019 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 2019:107f). Zusätzliche krankenhauserne Aspekte umfassen u. a. Zeit bis zur Fixation und Fixierungsdauer.

	Diese werden bei Ringversuchen nicht alle überprüft (Qualitätsaspekte der HER2-Bestimmung – Informationsschreiben zum Strukturierten Dialog, IQTIG 2019).	
<b>Methode der Risikoadjustierung</b>	Logistische Regression	
<b>Erläuterung der Risikoadjustierung</b>	-	
<b>Rechenregeln</b>	<p><b>Zähler</b> Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status</p> <p><b>Nenner</b> Alle Patientinnen und Patienten 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</p> <p><b>O (observed)</b> Beobachtete Rate an Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status</p> <p><b>E (expected)</b> <b>Erwartete Rate an Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status, risikoadjustiert nach logistischem MAMMA-Score für QI-ID 52267_52278</b></p>	
<b>Erläuterung der Rechenregel</b>	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 $\geq 4$ Fällen in der Grundgesamtheit des QI.	
<b>Teildatensatzbezug</b>	18/1:BRUST	
<b>Zähler (Formel)</b>	O_52267 bzw. O_52278	
<b>Nenner (Formel)</b>	E_52267 bzw. O_52278	
<b>Kalkulatorische Kennzahlen</b>	<b>O (observed)</b>	
	Art des Wertes	Kalkulatorische Kennzahl
	Kennzahl-ID	O_52267 bzw. O_52278
	Bezug zu QS-Ergebnissen	52267 bzw. 52778
	Bezug zum Verfahren	DeQS

	Sortierung	-
	Rechenregel	Beobachtete Rate an Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status
	Operator	Anteil
	Teildatensatzbezug	18/1:BRUST
	Zähler	HER2NEUSTATUS %==% 1
	Nenner	ARTERKRANK %==% 1 & OPTHERAPIEENDE %==% 1 & fn_invasivesMammaCaPrimaer & HER2NEUSTATUS %in% c(0,1) & REZEPTORSTATUS %in% c(0,1) & VB\$KH_ANZAHLFAELLE_HER2 %>% 3
	Darstellung	-
	Grafik	-
	<b>E (expected)</b>	
	Art des Wertes	Kalkulatorische Kennzahl
	Kennzahl-ID	E_52267 bzw. E_52278
	Bezug zu QS-Ergebnissen	52267 bzw. E_52278
	Bezug zum Verfahren	DeQS
	Sortierung	-
	Rechenregel	Erwartete Rate an Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status, risikoadjustiert nach logistischem MAMMA-Score für QI-ID 52267_52278
	Operator	Mittelwert
	Teildatensatzbezug	18/1:BRUST
	Zähler	fn_M18N1Score_52267_52278
	Nenner	ARTERKRANK %==% 1 & OPTHERAPIEENDE %==% 1 & fn_invasivesMammaCaPrimaer & HER2NEUSTATUS %in% c(0,1)

	& REZEPTORSTATUS %in% c(0,1) & VB\$KH_ANZAHLFAELLE_HER2 %>% 3
Darstellung	-
Grafik	-
<b>Verwendete Funktionen</b>	fn_invasivesMammaCaPrimaer fn_M18N1Score_52267_52278
<b>Verwendete Listen</b>	ICD_O_3_InvasivesMammaCaPrimaer
<b>Darstellung</b>	-
<b>Grafik</b>	-
<b>Vergleichbarkeit mit Vorjahresergebnissen</b>	Eingeschränkt vergleichbar

### Risikofaktoren QIDB 2019

Referenzwahrscheinlichkeit: 3,166 % (Odds: 0,032)					
Risikofaktor	Regressionskoeffizient	Std.-Fehler	Z-Wert	Odds-Ratio	95 %-Vertrauensbereich
Konstante	-3,420511549663084	0,091	-37,713	-	-
Alter (Anzahl Lebensjahre)	0,000566194021160	0,001	0,606	1,001	0,999 - 1,002
Keine Früherkennung durch ein Mammografie-Screening	0,079956959768993	0,034	2,364	1,083	1,014 - 1,157
Nodalstatus nach TNM-Klassifikation: ypN0 oder ypN1	1,434746907261936	0,031	46,834	4,199	3,954 - 4,458
Nodalstatus nach TNM-Klassifikation: (y)pN2	0,352367403103847	0,056	6,321	1,422	1,275 - 1,587
Nodalstatus nach TNM-Klassifikation: (y)pN3	0,460008601643856	0,070	6,538	1,584	1,380 - 1,818
Nodalstatus nach TNM-Klassifikation: (y)pNX	0,526046003152107	0,056	9,362	1,692	1,516 - 1,889
Grading (WHO), mäßig differenziert	0,988047060606769	0,060	16,393	2,686	2,387 - 3,023
Grading (WHO), schlecht differenziert	1,504790182429909	0,063	23,989	4,503	3,982 - 5,092
Grading (WHO), Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden	1,494692698715675	0,089	16,748	4,458	3,743 - 5,310

Referenzwahrscheinlichkeit: 3,166 % (Odds: 0,032)					
Risikofaktor	Regressionskoeffizient	Std.-Fehler	Z-Wert	Odds-Ratio	95 %-Vertrauensbereich
Positiver immunhistochemischer Hormonrezeptorstatus	-0,195208749476979	0,031	-6,281	0,823	0,774 - 0,874



## Anhang B: Zu erörternde Qualitätsaspekte im Strukturierten Dialog Erfassungsjahr 2019 – Fragenkatalog zum HER2-Status

**QI 52267:** Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O/E) an HER2-positiven Befunden: niedrige HER2-Positivitätsrate, Referenzbereich  $\geq 5$ . Perzentil

**QI 52278:** Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O/E) an HER2-positiven Befunden: hohe HER2-Positivitätsrate. Referenzbereich  $\leq 95$ . Perzentil

Der **1. Abschnitt** des Fragebogens richtet sich an den **Krankenhausstandort** (Fragen 1-10). Die Beantwortung des **2. Abschnittes** erfolgt entweder durch die **Pathologie** oder durch das **Krankenhaus** in Rücksprache mit der Pathologie (Fragen 11 bis 27).

### Dokumentation

**1. Stimmen in allen Fällen klinischer HER2-Status (Befundbericht Pathologie) und QS-Dokumentation überein?**

- Ja  
 Nein

**2. Wenn nein, wie viele Fälle wurden im QS-Bogen falsch dokumentiert:**

- \_\_\_\_\_ Fälle sind HER2-positiv und im QS-Bogen als HER2-negativ dokumentiert  
\_\_\_\_\_ Fälle sind HER2-negativ und im QS-Bogen als HER2-positiv dokumentiert

### Präanalytik

**3. Welche Präparate werden mehrheitlich zur HER2-Bestimmung eingesetzt?**

- Stanzbiopsiepräparat  
 Vakuumbiopsiepräparat  
 Mamma-Operationspräparat (Resektat)  
 Keines von den genannten

**4. Gibt es in der Einrichtung eine SOP (Standard Operating Procedure) für den Umgang mit dem Gewebe nach der Entnahme (z.B.: Fixationslösung, Fixationsdauer)**

- Ja  
 Nein  
 Nicht bekannt

- 
5. Wenn ja: Bitte übermitteln Sie diesen zusammen mit den ausgefüllten Fragebögen.
- 

### Transport

6. In welcher Pathologie-Einrichtung werden die HER2-Bestimmungen überwiegend vorgenommen?

- Krankenhauseigene Pathologieabteilung  
 Externe Pathologie-Einrichtung  
 Beides (wenn ausgewogenes Verhältnis)

7. Bitte geben Sie den Namen der Pathologie-Einrichtung an. (Die Landesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung sichert Ihnen zu, dass diese Information vertraulich behandelt wird).

Name der Pathologie-Einrichtung \_\_\_\_\_

8. Werden gelegentlich / regelmäßig mehrere Präparate gesammelt in die beauftragte Pathologie-Einrichtung gesendet oder jedes Präparat immer einzeln?

- gelegentlich / regelmäßig gesammelt  
 jedes Präparat immer einzeln

9. Gibt es in der Einrichtung einen Standardprozess für den Transport von Proben in die Pathologie?

- Ja,  
falls JA, wie erfolgt dieser Transport?:  
 Postversand  
 Täglicher Transportdienst  
 Nicht täglicher Transportdienst  
 Nein  
 Nicht bekannt

10. Bitte machen Sie eine Abschätzung der durchschnittlichen benötigten Zeit zwischen Ausgang aus OP und Eingang im Labor.

Minimum in Stunden: \_\_\_\_\_

Maximum in Stunden: \_\_\_\_\_

---

## Test-Verfahren

### 11. Werden standardisierte Testprotokolle verwendet?

- Ja
- Nein, weil \_\_\_\_\_

### 12. Wird die Immunhistochemie automatisiert durchgeführt?

- Ja
- Nein, weil \_\_\_\_\_

### 13. Werden Testkits verwendet?

- Ja
- Nein, weil \_\_\_\_\_

### 14. Wenn ja: Folgt die Anwendung exakt den Vorgaben des Herstellers?

- Ja
- Nein, weil \_\_\_\_\_

---

## Auswertung

### 15. Erfolgt die Beurteilung entsprechend den Vorgaben der S3-Leitlinie bzw. ASCO/CAP Empfehlungen?

- Ja
- Nein, sondern \_\_\_\_\_

### 16. Erfolgen Plausibilitätskontrollen hinsichtlich der Korrelation mit dem histologischen Befund?

- Ja
- Nein, weil \_\_\_\_\_

### 17. Bei welchen Konstellationen wird die „Borderline-Kategorie“ im Datenfeld dokumentiert:

\_\_\_\_\_

---

**Interne Qualitätssicherung****18. Werden on slide-Kontrollen verwendet?**

- Ja  
 Nein, weil \_\_\_\_\_

**19. Erfolgt intern eine regelmäßige Überwachung der HER2-Positivitätsraten?**

- Ja  
 Nein

**20. Wenn Ja: Ist in der Vergangenheit eine besonders hohe / niedrige Rate an HER2-positiven Befunden aufgefallen?**

- Ja, besonders hohe Rate  
 Ja, besonders niedrige Rate  
 Nein

**21. Wenn Ja: Wurden Maßnahmen abgeleitet?**

- Ja, und zwar: \_\_\_\_\_  
 Nein

**22. Ist die Frage des Datenfeldes zum HER2 Status bzw. sind die dazugehörigen Antwortkategorien nachvollziehbar?**

- Ja sind nachvollziehbar  
 Nein, nicht nachvollziehbar, da \_\_\_\_\_
-

**Externe Qualitätssicherungsmaßnahme****23. Wird an Ringversuchen teilgenommen?**

- Ja  
 Nein, weil \_\_\_\_\_

**24. Wenn ja:**

Wann war der letzte Ringversuch? \_\_\_\_\_

**25. Ist die Pathologie-Einrichtung zertifiziert oder akkreditiert?**

- Ja  
 Nein

**26. Wenn ja:**

Seit wann? \_\_\_\_\_  
In welcher Form? \_\_\_\_\_

---

**Qualitätsaspekte der HER2-Bestimmung im Rahmen der externen Qualitätssicherung. Informationsschreiben zum Strukturierten Dialog für die Indikatoren 52267 und 52278**

[https://iqtig.org/downloads/auswertung\\_begleitschreiben/IQTIG\\_Qualitätsaspekte-der-HER2-Bestimmung-im-Rahmen-der-esQS\\_V1.4\\_2020-10-07.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung_begleitschreiben/IQTIG_Qualitätsaspekte-der-HER2-Bestimmung-im-Rahmen-der-esQS_V1.4_2020-10-07.pdf)

**Präanalytik**

Die **kalte Ischämiezeit** (Zeit bis zur Fixation) sollte **maximal eine Stunde** betragen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH 2020: 112), 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 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 2020: 112). Beispielsweise kann eine zu kurze Fixationsdauer zu falsch positiven Befunden führen. 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).

### Test-Verfahren

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 (2020: 112), Wolff et al. (2013), AGO (2020)).

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

Die Auswertung der Immunhistochemie und der ISH folgt den Vorgaben der S3-Leitlinie 2020 bzw. der ASCO/CAP-Leitlinie einschließlich des Updates 2018 (Lebeau et al. 2019, Wolff et al. 2015, Wolff et al. 2013, Wolff et al. 2018).

### Interne Qualitätssicherung

**Die interne Qualitätssicherung umfasst:**

- Anwendung eines standardisierten Vorgehens (SOPs)
- Training und Prüfung der Sachkunde des Personals
- Verwendung standardisierter Kontrollen (on-slide<sup>4</sup> 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.<sup>1</sup>

### Externe Qualitätssicherung

#### 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/DGS (2019: 9, 24), Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH (2020: 112)).<sup>2</sup> Über OnkoZert<sup>3</sup> gibt es für Brustkrebszentren die Möglichkeit der **Zertifizierung** gemäß den „Fachlichen Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Senologie“.

<sup>1</sup><https://mh-hannover.de/33099.html> (abgerufen am 05.10.2020).

<sup>2</sup> Erläuterungen zum Strukturierten Dialog in der QIDB des EJ 2019

<sup>3</sup> <http://www.onkozert.de/> (abgerufen am 05.10.2020).

<sup>4</sup> Die On-slide-Kontrolle ist eine validierte externe Kontrolle (positive oder negative), die zusammen mit dem diagnostischen Gewebe auf demselben Objektträger aufgezogen und mitgeführt wird. [https://www.dakks.de/sites/default/files/dokumente/71\\_sd\\_4\\_028\\_leitfaden\\_valid\\_immun-hist\\_20160517\\_v1.3.pdf](https://www.dakks.de/sites/default/files/dokumente/71_sd_4_028_leitfaden_valid_immun-hist_20160517_v1.3.pdf) (abgerufen am 05.10.2020).