

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

***Entwicklung eines digitalen  
Therapieempfehlungs-Algorithmus zur Therapie  
metastasierter Mammakarzinome und Validierung  
der Empfehlungssicherheit durch Vergleich mit  
den Empfehlungen eines interdisziplinären  
Tumorboards eines universitären Brustzentrums***

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Laura Hamacher  
aus Köln

promoviert am 25. November 2022



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Th. Elter
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. med. Thomas Elter  
Herr David Hoier

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Der dieser Arbeit zugrundeliegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit im CIO der Uniklinik Köln über das Klinikinformationssystem ORBIS erhoben, von Frau Anika Schablack exportiert und mir von der Uniklinik Köln zur Erstellung dieser Arbeit zur Verfügung gestellt.

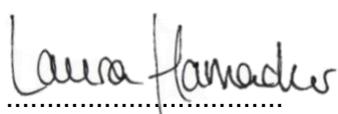
Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst mit Hilfe von MS Excel und IBM SPSS retrospektiv ausgewertet.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 03. August 2022

Unterschrift:  .....

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. Thomas Elter, dafür dass er mir die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit gegeben hat.

Unendlicher Dank gilt Euch: Caro und Katrin. Ohne Eure Unterstützung wäre diese Arbeit wohl kaum fertig geworden. Eurem guten Zureden, gelegentlichen Gewissenstritten, Denkanstößen und viel Kaffee verdanke ich Motivation und Durchhaltekraft. Ihr habt mir nicht nur während der Erstellung dieser Arbeit, sondern in allen Lebenslagen, als gute Freundinnen mit mehr Vertrauen in mich, als ich selbst jemals aufbringen könnte, immer zur Seite gestanden, und dafür danke ich Euch sehr.

Von ganzem Herzen möchte ich zuletzt meinen Eltern, Andrea und Rolf, und deren Partnern Gerd und Katharina sowie meinen Großeltern danken. Von Euch habe ich mitbekommen, was ich für meinen Weg brauchte. Begeisterungsfähigkeit, Mut und Kraft, Disziplin, die Fähigkeit zur Selbstreflektion und ganz viel Liebe. Durch und mit Euch bin ich geworden, wer ich bin.

DANKE!

Für das innere Kind

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>11</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>13</b>
2.1. Mammakarzinom	13
2.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren	13
2.1.2. Vorsorge	13
2.1.3. Klinische Symptomatik	15
2.1.4. Diagnostik	15
2.1.5. Histologie	15
2.1.6. Stadieneinteilung	17
2.1.7. Therapiestrategien bei metastasierter Erkrankung	19
2.1.8. Übersicht über die in der Erstlinientherapie verwendeten Therapeutika	21
2.2. Onkologische Qualitätssicherung: das Zertifizierungssystem der DKG	24
2.2.1. Interdisziplinäre Tumorkonferenz	25
2.3. Digitalisierung in der Medizin	25
2.3.1. Digitale Unterstützungssysteme	26
2.3.2. Smartphone-Applikationen	28
2.3.3. Etablierte Software Systeme	30
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	30
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>31</b>
3.1. Material	31
3.1.1. Smartphone Applikation „EasyOncology“	31
3.1.2. Therapiealgorithmus metastasiertes Mammakarzinom	32
3.1.3. Tumorboard metastasierte Mammakarzinome	34
3.2. Methodik	35
3.2.1. Studienablauf	35
3.2.2. Statistik	38

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
4.1.	Patientencharakteristika	39
4.2.	Validierung der Initialversion des Therapiealgorithmus	41
4.2.1.	Empfehlungssicherheit	41
4.2.2.	Diskonkordanz	41
4.2.3.	Subgruppenanalysen	42
4.3.	Validierung des überarbeiteten Therapiealgorithmus	45
4.3.1.	Empfehlungssicherheit des modifizierten Therapiealgorithmus	45
4.3.2.	Diskonkordanz	46
4.4.	Vergleich beider Therapiealgorithmen	48
4.5.	Regressionsanalyse	50
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>51</b>
5.1.	Modifikation des Therapiealgorithmus	51
5.2.	Limitationen	52
5.2.1.	Limitationen der Studie	52
5.2.2.	Limitationen des Therapiealgorithmus	53
5.3.	Vergleich mit Vorarbeiten	55
5.4.	Einordnung der Ergebnisse in den Gesamtkontext	56
5.5.	Abschließende Zusammenfassung	58
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>70</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis	70
7.1.1.	Abb. 1 Menüführung EasyOncology	70
7.1.2.	Abb. 2 Menüführung Therapiefinder metastasiertes Mammakarzinom, EasyOncology	71
7.1.3.	Abb. 3 Kategorien der Übereinstimmung	72
7.1.4.	Abb. 4 Grafische Darstellung der Gesamt- und Subgruppen-Übereinstimmungsraten nach erfolgreicher Therapiefindung	73

7.1.5.	Abb. 5 Grafische Darstellung der Übereinstimmungsraten des initialen und modifizierten Therapiealgorithmus (TA) im Vergleich in Bezug auf das Gesamtkollektiv und Subgruppen nach erfolgreicher Therapiefindung.	74
7.2.	Tabellenverzeichnis	75
7.2.1.	Tab. 1 Vorsorgeleistungen der gesetzlichen Krankenkassen	75
7.2.2.	Tab.2 TNM Klassifikation <sup>10</sup>	76
7.2.3.	Tab. 3 UICC Stadieneinteilung <sup>10</sup>	78
7.2.4.	Tab.4 Erstliniensystemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms <sup>6,10</sup>	79
7.2.5.	Tab. 5 Ein- und Ausschlusskriterien	80
7.2.6.	Tab. 6 Gründe für den Studienausschluss	81
7.2.7.	Tab. 7 Charakteristika der Patientenkollektive	82
7.2.8.	Tab.8 Gesamtübereinstimmungsraten des initialen Therapiealgorithmus	83
7.2.9.	Tab. 9 Gründe für Diskonkordanz bei Nutzung des initialen Therapiealgorithmus	84
7.2.10.	Tab. 10 Übereinstimmungsraten des initialen Therapiealgorithmus	85
7.2.11.	Tab. 11 Übereinstimmungsraten des modifizierten Therapiealgorithmus	86
7.2.12.	Tab. 12 Diskonkordanz bei Nutzung des modifizierten Therapiealgorithmus	87
7.2.13.	Tab. 13 statistischer Vergleich der Übereinstimmungsraten zwischen Algorithmus und Tumorboard mittels exaktem Fisher Test beider Algorithmusversionen	88
7.2.14.	Tab. 14 Logistische Regression mit AV Konkordanz	89
7.2.15.	Tab. 15 Übereinstimmungsraten zwischen Watson for Oncology und interdisziplinärem Tumorboard nach Somashekhar et al., 2018 <sup>52</sup>	90
7.2.16.	Tab. 16 Handlungsfelder und Ziele des Nationalen Krebsplan <sup>39, S.4ff</sup>	91

## Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Artificial Intelligence
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BRCA	Breast Cancer
bzw.	beziehungsweise
CDK4/6	Cyclin-abhängige Kinasen 4/6
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CIO	Centrum für Integrierte Onkologie
cm	Zentimeter
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomografie
CTX	Chemotherapie
DCIS	Ductales Carcinoma in Situ
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dr.	Doktor
DSS	Decision Support System
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
ESR1	Estrogen Receptor 1
ET	Endokrine Therapie
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz in Situ Hybridisierung
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HER	Humaner Epidermaler Rezeptor
IBM	International Business Machines Corporation
LCIS	Lobuläres Carcinoma in Situ
M	Fernmetastasierung (in TNM)
mg	Milligramm
MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Lymphknotenstatus (in TNM)

n	Anzahl
neg.	Negativ
NST	No Special Type
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PID	Patientenidentifikationsnummer
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
pos.	positiv
Prof.	Professor
SERM	Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren
T	Primärtumor (in TNM)
TNBC	Triple Negatives Mammakarzinom
US-	Ultraschall-
UICC	Union for International Cancer Control
UKK	Universitätsklinik Köln
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

Ausschließlich zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit stellenweise das generische Maskulinum verwendet, wobei alle Geschlechter, männlich, weiblich und divers, gleichermaßen gemeint sind.

## 1. Zusammenfassung

Der Stellenwert von Tumorboards, die sowohl vom Nationalen Krebsplan als auch von onkologischen Fachgesellschaften als Standard in der Behandlung onkologischer Patienten gefordert werden, konnte in den vergangenen Jahren wissenschaftlich vielfach untermauert werden. Dabei stellt in der Praxis die zunehmende Komplexität onkologischer Therapien die behandelnden Ärzte der einzelnen Fachrichtungen in den Tumorkonferenzen vor eine enorme Herausforderung. Insbesondere die zur Zertifizierung als Krebszentrum erforderliche Vorstellung aller Patienten in einem Tumorboard führt in der Realität häufig zu einem sehr ungünstigen Verhältnis von Fallzahl zu vorhandener Zeit.

Ein sinnvoller Ansatz könnte hier eine digitale Entscheidungsunterstützung („Digital Decision Support“) bieten. Eine automatisierte Therapieempfehlung für definierte Standardfälle könnte Tumorboards quantitativ entlasten und hierdurch mehr Raum zur Diskussion komplexer Fälle ermöglichen.

### Methode

In einer retrospektiven Analyse wurden die Empfehlungen des M1 Tumorboard Mammakarzinom des CIO der Uniklinik Köln mit den Therapieempfehlungen eines zuvor entwickelten Experten-kuratierten Digital Support Systems verglichen.

Hierfür wurde für alle eingeschlossenen Fälle anhand der in der Tumorboard-Anmeldung angegebenen Informationen zunächst eine digitale Therapieempfehlung ermittelt. Diese wurde mit der originalen Tumorboardempfehlung auf Übereinstimmung verglichen. Analysiert wurden Übereinstimmungsraten sowie Gründe für Diskonkordanzen und Studienausschluss. Im Anschluss wurden mögliche Fehler im Therapiealgorithmus identifiziert, dieser entsprechend modifiziert und mit einem aktuellen Datensatz erneut validiert. Die Übereinstimmungsraten beider Algorithmen wurden mittels Fisher-Test auf Unabhängigkeit überprüft. Zudem wurden Zusammenhänge zwischen Patienten- und Tumormerkmalen und Übereinstimmung mittels binärer logistischer Regression identifiziert.

### Ergebnisse

Im ersten Analyseschritt zeigte sich bei Verwendung des Abfragealgorithmus eine vollständige oder teilweise Übereinstimmungsrate von 71 % im Vergleich zu den Empfehlungen des Tumorboards. Wichtige Erkenntnisse für die Anwendung des Therapiealgorithmus lieferte insbesondere die Betrachtung der Gründe für fehlende Übereinstimmungen, die sich zumeist in einer durch einen Rezeptorswitch bedingten Änderung der Histologie oder in klinisch nicht relevanten Abfragen fanden. Um hierdurch entstehenden Fehlern in der Therapiefindung

vorzubeugen, wurde der Algorithmus angepasst. Nach Anpassung der Abfrage-logik konnte die Gesamtübereinstimmung auf 87 %, in einzelnen Subgruppen sogar bis auf 100 %, verbessert werden.

### Schlussfolgerung

In Analogie zu anderen Studien lassen die Ergebnisse den Rückschluss zu, dass digitale Medien eine gute Möglichkeit bieten, die Therapieentscheidungen wenig komplexer Standardfälle zu unterstützen und sich die dahinterstehende Abfrage-logik als Grundlage für ein „Digital Support System“ eignen.

Komplexe Erkrankungen, insbesondere solche, die sich im metastasierten Stadium jenseits der Erstlinientherapie befinden, werden von dem Therapiealgorithmus nicht erfasst und bedürfen weiterhin einer interdisziplinären Diskussion im Tumorboard.

Die Studie untermauert zudem die Notwendigkeit der regelmäßigen Validierung digitaler Systeme, die zu einer Identifikation von Fehlern führt und inhaltlich nicht korrekte Therapieempfehlungen verhindern kann.

## 2. Einleitung

### 2.1. Mammakarzinom

#### 2.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Jedes Jahr erkranken in Deutschland rund eine halbe Millionen Menschen an Krebs, mit 230.000 Todesfällen stellten Tumorerkrankungen im Jahr 2018 nach Herzkreislauferkrankungen in Deutschland die zweithäufigste Todesursache dar.<sup>1,2</sup>

Mit etwa 30 % aller Tumorneuerkrankungen ist Brustkrebs die bei Frauen am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung. Im Jahr 2018 erhielten von 232.700 erstmalig tumorerkrankten Frauen 69.900 die Diagnose eines Mammakarzinoms, ductale in-situ-Läsionen nicht mitgezählt. 18.591 Frauen verstarben an den Folgen eines Mammakarzinoms.<sup>2</sup> Das Lebenszeitrisko einer Frau, an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 12,9 %. Somit erhält im Laufe ihres Lebens eine von acht Frauen die Diagnose eines Mammakarzinoms.<sup>3,4</sup> Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen lag 2018 bei 64 Jahren.<sup>2</sup>

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind vielfältig. Sie umfassen, neben hormonellen, auch hereditäre Risikofaktoren. Letztere sind vor allem auf Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturproteinen zurückzuführen. Das Mammakarzinom betreffend sind hier insbesondere BRCA1 und BRCA2 zu nennen. Ferner haben Frauen mit einem dichten Brustgewebe, also mehr Binde- als Fettgewebe, ein bis zu 5fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Ein erhöhtes Risiko tritt zudem bei langem hormonell aktivem Zeitraum der Frau auf, bei früher Menarche und später Menopause, wenigen Schwangerschaften/ Geburten und kurzer oder keiner Stillzeit. Auch Adipositas, insbesondere in der Menopause, kann das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms erhöhen. Der Einfluss hormoneller Therapien, einer hormonellen Kontrazeption oder Hormonersatztherapie in der Menopause, wird aktuell untersucht und diskutiert. Ähnlich wie bei anderen Krebsarten steigert auch Rauchen das Risiko einer Erkrankung.<sup>5,6</sup>

#### 2.1.2. Vorsorge

Neben der kontinuierlichen Weiterentwicklung therapeutischer Optionen bietet eine adäquate Früherkennung eine Möglichkeit zur Senkung der krebsspezifischen Mortalität. Die Mammografie erbringt hierbei als einzige Methode eine gesicherte Reduktion der Mortalität.<sup>7</sup> Ergänzend zur Mammografie können Tastuntersuchung der Brust, Sonografie und MRT angewandt werden, wobei ein Einfluss auf die krebsspezifische Mortalität bislang nicht nachgewiesen werden konnte.<sup>8</sup>

In Deutschland wird Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr daher alle zwei Jahre die Teilnahme am Mammografie Screening Programm empfohlen, diese Empfehlung wird in der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen“ erfasst.<sup>9</sup> Davor und danach sind Patientinnen-individuelle Faktoren, wie Vorerkrankungen (beispielsweise Mediastinale Bestrahlung in der Vorgeschichte), genetische Prädisposition (BRCA1/2 Trägerinnen), aber auch Gesundheitsstatus und Lebenserwartung in der Indikationsstellung zur Früherkennungsuntersuchung zu berücksichtigen. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die in Tabelle 1 aufgeführten Leistungen. Die AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) empfiehlt darüber hinaus bei rechtfertigender Indikation bereits ab dem 45. Lebensjahr ein Mammografie Screening in 24- bis 36-monatigem Abstand.<sup>6</sup>

Liegt eine familiäre Brustkrebsbelastung vor, häufen sich also in einer Linie der Familie Brust- oder Eierstockkrebserkrankungen, sollte nach entsprechender Beratung eine genetische Testung der Patientin auf BRCA 1 und BRCA 2 sowie PALB2, RAD51C und CHEK 2 erwogen werden.<sup>10</sup> Insbesondere beim Vorliegen genetischer Risikofaktoren, beispielsweise BRCA 1 oder 2 empfehlen AGO und die S3 Leitlinie ein intensiviertes Screening mittels Mammasonografie und MRT bereits ab dem 25. Lebensjahr in engmaschigen Intervallen.<sup>6,10</sup>

**Tab. 1 Vorsorgeleistungen der gesetzlichen Krankenkassen, aus Onkopedia<sup>8</sup>**

<b>Risikogruppe</b>	<b>Untersuchung</b>	<b>Alter (Lebensjahr)</b>	<b>Häufigkeit</b>
alle	Tastuntersuchung durch einen Arzt	ab 30	jährlich
	Mammographie	50 und 69	zweijährlich
BRCA2, BRCA2- oder RAD51C Mutation	Tastuntersuchung	ab 25	halbjährlich
	Ultraschall	25 bis 70	halbjährlich
		ab 70	jährlich
	Magnetresonanztomographie	25 bis Menopause	jährlich
	Mammographie	ab 40	jährlich
Nach Mediastinalbestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- oder Jugendalter	Tastuntersuchung	ab 25	halbjährlich
	Ultraschall	25 bis Menopause	halbjährlich
		ab Menopause	jährlich
	Magnetresonanztomographie	25 bis Menopause	jährlich
	Mammographie	ab 40	ein- bis zweijährlich
	Übergang in die Regelversorgung (d. h. Mammographie-Screening)	ab 50	zweijährlich

### **2.1.3. Klinische Symptomatik**

Symptome des Mammakarzinoms treten oft erst in fortgeschrittenen Stadien auf und umfassen neben lokalen Symptomen wie der Tastbarkeit derber, indolenter Knoten in der Mamma auch inflammatorische Haut- und Mamillenveränderungen sowie Vergrößerung der betroffenen Brust.<sup>11</sup>

Darüber hinaus kann eine Metastasierung zur entsprechenden Symptomatik der betroffenen Organsysteme führen, beispielsweise zu Knochenschmerzen oder pathologischen Frakturen bei ossärer Metastasierung, neurologischen Ausfällen bei Hirnmetastasierung oder Husten und Dyspnoe bei pulmonaler Metastasierung. Nicht selten treten bei lymphogener Metastasierung Lymphabflussstörungen auf, die beispielsweise zu Lymphödemen der Extremitäten führen können.<sup>11</sup>

### **2.1.4. Diagnostik**

Die Abklärung auffälliger Befunde beinhaltet neben Anamnese und körperlicher Untersuchung mit obligater Tastuntersuchung beider Mammae und des Lymphabflussgebietes zunächst die histologische Sicherung des auffälligen Herdes. Diese wird bei bildmorphologisch auffälligen Befunden, (US-/ MR-) BI-RADS IV bis V, empfohlen. Die histologische Sicherung sollte bildgebend gesteuert minimalinvasiv mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie erfolgen. Bei Stanzbiopsien sind mindestens 3 Gewebeproben mit einer 14 Gauche Nadel zu entnehmen, bei Vakuumbiopsien mindestens 12 Proben unter Nutzung einer 10 Gauche Nadel. Eine vorherige Drahtmarkierung kann insbesondere bei nicht tastbaren Befunden in Betracht kommen.<sup>10</sup>

Bei maligner Histologie sind eine Mammografie, Sonografie der Mammae und der axillären Lymphknoten durchzuführen. Bei invasiv lobulären Mammakarzinomen kann eine ergänzende MRT der Mammae erwogen werden.<sup>10</sup>

Ab UICC Stadium II (N+, >T2) sowie bei Risikohistologie (TNBC, HER2+) sollte ein Ganzkörperstaging ergänzt werden (CT Thorax und Abdomen, Skelettszintigrafie).

Darüber hinaus sollte die Diagnostik auch die Erhebung des ECOG Performance Status zur Einschätzung der klinischen Fitness und Therapiefähigkeit insbesondere von Patientinnen im fortgeschrittenen Alter umfassen.<sup>10</sup>

### **2.1.5. Histologie**

Unter histopathologischen Aspekten lässt sich das Mammakarzinom in über 20 histologische Typen mit zahlreichen Subtypen unterteilen, wobei das „invasive Karzinom, kein spezieller Typ

(no special type, NST)“ mit 50-80 % der Karzinome die häufigste Form ausmacht. Diese heterogene Gruppe von Karzinomen sind histopathologisch dadurch gekennzeichnet, dass sie aufgrund eines fehlenden spezialisierten Musters in über 50 % der Tumormasse keinem spezifischen Subtyp zuzuordnen sind. Davon abzugrenzen sind die „invasiv lobulären Karzinome“, die mit 10-15 % der Mammakarzinome die zweithäufigste Gruppe darstellen, und klassischer Weise ein kleinzelliges, infiltratives Wachstumsmuster aufweisen. Darüber hinaus zählen das tubuläre Karzinom, das kribriforme sowie das muzinöse Karzinom, die Karzinome mit medullären Eigenschaften, mit apikriner oder siegelringzelliger Differenzierung zu den häufigeren histologischen Typen des Mammakarzinoms. Daneben gibt es zahlreiche seltene Typen, wie beispielsweise Karzinome mit neuroendokrinen Eigenschaften, sekretorische Karzinome oder invasiv papilläre Karzinome.<sup>10</sup>

Anhand der Merkmale Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate erfolgt das so genannte Grading des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis. Unterschieden werden gut (G1), mäßig (G2) und schlecht (G3) differenzierte Mammakarzinome.<sup>10</sup>

Bereits bei Erstdiagnose des invasiven Mammakarzinoms hat die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie des HER2-Status zu erfolgen.<sup>10</sup>

Als Hormonrezeptor-positiv gilt ein Tumor ab einer Expression von Östrogen- oder Progesteronrezeptoren auf mindestens 1 % der Tumorzellkerne. Mammakarzinome, die immunhistochemisch eine ER/PR Positivität von > 1 % aufweisen stellen mit 75-80 % den Großteil der Mammakarzinome dar. Sie wachsen Östrogen- und/oder Progesteron-abhängig und werden daher regelhaft antihormonell behandelt.<sup>10</sup>

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), ein epidermaler Wachstumsfaktor, ist ein Onkoprotein, welches als transmembranöser Tyrosinkinaserzeptor die Zellproliferation stimuliert und die Apoptose hemmt.<sup>12-14</sup>

Ob eine Überexpression von HER2 vorliegt, wird ebenfalls bereits im Rahmen der Primärdiagnostik mit immunhistochemischen Methoden und, falls notwendig, ergänzend über eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bestimmt. Unterschieden wird zwischen „negativ“ (0), „schwacher Reaktion“ (+1), „mäßig starker Reaktion“ (+2) und „starke Reaktion“ (+3), wobei bei 0 und +1 keine Überexpression von HER2 vorliegt. Nur bei starker Überexpression (+3) wird aktuell eine HER2-Blockade als therapeutische Option empfohlen. Dies betrifft 10-20% der Mammakarzinome.<sup>15</sup>

Hiervon abzugrenzen sind Triple Negative Mammakarzinome (TNBC), die weder Östrogen- oder Progesteronrezeptoren noch HER2 exprimieren.

### 2.1.6. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms erfolgt bei Frauen wie Männern nach pTNM Klassifikation (Tabelle 2) und UICC (Tabelle 3), aktuell in 8. Auflage und richtet sich nach Ausdehnung des Primärtumors, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung.<sup>10</sup>

**Tab.2 TNM Klassifikation<sup>10</sup>**

#### **T - Primärtumor**

---

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d'orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

#### **N - Lymphknotenstatus**

---

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

### M - Fernmetastasierung

---

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Aus der TNM Klassifikation ergibt sich die UICC Stadieneinteilung. Bis einschließlich Stadium IIA (T0/1, N1 oder T2 N0) liegt ein lokal begrenztes Karzinom vor. Ab Stadium IIB (T2 N1) handelt es sich um ein lokal fortgeschrittenes Stadium. Von den lokalen Stadien sind fernmetastasierte Karzinome (Tx Nx M1) abzugrenzen.

**Tab. 3 UICC Stadieneinteilung<sup>10</sup>**

UICC	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0, T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stadium IIIA	T0, T1, T2 T3	N2	M0 M0
		N1, N2	
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

### 2.1.7. Therapiestrategien bei metastasierter Erkrankung

Während in den lokal begrenzten und fortgeschrittenen Stadien des Mammakarzinoms das Hauptaugenmerk der Therapie auf der kurativen, operativen Karzinomentfernung (gegebenenfalls plus (neo-)adjuvante Therapie) liegt, ist der Therapieansatz des fernmetastasierten Mammakarzinoms in der Regel palliativ. Die operative Resektion des Primärtumors besitzt in der metastasierten Situation meist keinen Stellenwert. Therapieziele sind die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomkontrolle sowie die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens. Hierbei gilt es, eine Balance zwischen Therapiezielen und Toxizität der Therapie zu finden.<sup>16-18</sup>

Das Therapieregime richtet sich, neben Patientinnen-eigenen Faktoren, wie Menopausenstatus und klinischer Fitness, insbesondere nach der Tumorbiologie. In Ergänzung zum Hormonrezeptorstatus und HER2-Mutationsstatus sollten daher insbesondere im Erkrankungsrezidiv der BRCA 1- und BRCA2-, PIK3CA- und PD-L1-Status erhoben werden. Ebenfalls therapierelevante Mutationen stellen ESR1, NTRK- Genfusionen und der Mikrosatellitenstatus dar.<sup>6,10</sup> Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms je nach Tumorbiologie.

**Tab.4 Erstliniensystemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms<sup>6,10</sup>**

	prämenopausal	postmenopausal
HER2 pos, HR pos	Taxan + Duale HER2 Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab, endokrine Erhaltungstherapie + Trastuzumab +/- Pertuzumab + Ausschaltung Ovarfunktion (Ovarektomie oder GnRH-Analoga)	Taxan + Duale HER2 Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab, endokrine Erhaltungstherapie + Trastuzumab +/- Pertuzumab
HER2 pos, HR neg	Taxan + Duale HER2 Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab, Erhaltungstherapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab	
HER2 neg, HR pos	CDK4/6 Inhibitor + Fulvestrant oder Aromatasehemmer oder Tamoxifen + Ausschaltung Ovarfunktion (Ovarektomie oder GnRH-Analoga)	CDK4/6 Inhibitor + Fulvestrant oder Aromatasehemmer oder Tamoxifen

TNBC	PD-L1 Expression > 1 %: Nab-Paclitaxel + Atezolizumab, CPS > 10: Pembrolizumab + Chemotherapie
	PD-L1 Expression < 1 %: Monochemotherapie (Paclitaxel oder Capecetabin) + Bevacizumab, gefolgt von Bevacizumab Erhaltung Bei BRCA Mutation: Carboplatin bevorzugt

pos = positiv; neg = negativ; HR = Hormonrezeptor; TNBC = Triple Negatives Mammakarzinom;

CPS = combined positive score

Bei HER2 positiven Mammakarzinomen wird in der Erstlinie eine Taxan-basierte Chemotherapie (Docetaxel) in Kombination mit einer dualen HER2 Blockade (Trastuzumab + Pertuzumab) empfohlen. Nach abgeschlossener Chemotherapie schließt sich eine Erhaltungstherapie mit Trastuzumab an, ob eine duale HER2 Blockade, also die Kombination mit Pertuzumab Vorteile erbringt, ist unklar.<sup>19,20</sup>

Liegt ein zudem Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom vor, wird die Erhaltungstherapie um eine endokrine Therapie analog zu den rein Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen ergänzt. Die Erhaltungstherapie wird in der Regel bis zum Erkrankungsprogress oder Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen fortgeführt.<sup>19,20</sup>

Das metastasierte Hormonrezeptor-positive, HER2 negative Mammakarzinom wird in aller Regel endokrin basiert bis zum Progress behandelt, die Durchführung einer Chemotherapie ist der kritischen Erkrankung mit hohem Remissionsdruck vorbehalten. Die Therapie erfolgt als Kombinationstherapie aus einem CDK4/6-Inhibitor (Ribociclib, Abemaciclib oder Palbociclib) und Fulvestrant oder nicht-steroidalem Aromatasehemmer oder Tamoxifen. Bei prämenopausalen Patientinnen wird zudem die Ausschaltung der Ovarfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analoga empfohlen.<sup>21-24</sup>

Ergänzend zur Systemtherapie ist die Indikation einer operativen oder strahlentherapeutischen Metastasenbehandlung insbesondere vor palliativen Gesichtspunkten individuell und interdisziplinär zu prüfen.<sup>10</sup>

## 2.1.8. Übersicht über die in der Erstlinientherapie verwendeten Therapeutika

### Endokrine Therapie

Da das Wachstum der Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome in hohem Maß von der Anwesenheit von, je nach Rezeptorstatus, Östrogen und/oder Progesteron abhängt, bildet die antihormonelle Therapie die Grundlage der Therapie der Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome. Verschiedene Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen stehen in der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms zur Verfügung.<sup>25-27</sup>

Selektive Östrogenrezeptor Modulatoren (SERMs), wie Tamoxifen, hemmen spezifisch die Östrogenrezeptorwirkung an den Zellen der Brustdrüsen, während die Östrogenwirkung an anderen Zellen erhalten bleibt. Hieraus ergibt sich ein vergleichsweise geringes Nebenwirkungsprofil. Tamoxifen hemmt den Östrogenrezeptor dabei kompetitiv und wird oral in einer Dosis von 20 mg/ Tag eingenommen. Die Entwicklung von Resistenzen nach 2-3 Jahren ist jedoch häufig, die Einnahme von Tamoxifen kann dann sogar agonistisch wirken und das Tumorwachstum fördern.<sup>25-27</sup>

Fulvestrant, ein Östrogen-Rezeptor-Antagonist, hemmt den Östrogenrezeptor der Brustdrüsenzellen ebenfalls kompetitiv. Die Therapie mit Fulvestrant führt zudem zu einer Reduktion der Östrogenrezeptordichte im Karzinomgewebe. Es wird einmal monatlich in einer Dosis von 500 mg intramuskulär verabreicht und wird beim metastasierten Mammakarzinom in Zweitlinie nach vorheriger Therapie mit Tamoxifen eingesetzt.<sup>25-27</sup>

### Aromatasehemmer

Aromatase ist ein Enzym, das unter anderem in Brustdrüsenzellen die Biosynthese von Östrogenen aus Androgenen katalysiert.<sup>28</sup>

Durch Blockade der Aromatasebindungsstelle in Mammakarzinomzellen kann die Synthese von Östrogen gehemmt und das Tumorwachstum so verlangsamt werden. Nicht-steroidale Aromatasehemmer, wie Anastrozol oder Letrozol, gehen mit einer reversiblen Hemmung einher, steroidale Aromatasehemmer, wie Exemestan, führen zu einer dauerhaften Blockade der Aromatase. Dies resultiert in einer Senkung des Östrogenspiegels, der jedoch nur bei postmenopausalen Patientinnen therapeutisch ausreichend ist. Aromatasehemmer werden oral eingenommen.<sup>25,26 S. 219</sup>

Um bei prämenopausalen Patientinnen den Östrogenspiegel suffizient zu senken, ist eine Ausschaltung der Östrogenproduktion in den Ovarien notwendig. Diese kann temporär mittels GnRH-Analoga oder dauerhaft mittels Ovariectomie oder Bestrahlung der Ovarien erfolgen. Die kontinuierliche Gabe von GnRH-Agonisten (subkutan oder nasal) resultiert dabei in einer reduzierten Empfindlichkeit der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse, die daraufhin

runterreguliert werden. Dies führt zu einer geringeren Sekretion von FSH, welches die ovarielle Östrogensynthese induziert.<sup>26 S. 202f, S. 217</sup>

## **Zytostatika**

Die meisten in der klassischen Chemotherapie verwendeten Zytostatika wirken durch Hemmung des Zellwachstums und der Zellteilung sowohl zytostatisch als auch zytotoxisch. Die Angriffsorte zur Störung der Zellteilung sind je nach Substanzklasse unterschiedlich, letztendlich können die verursachten Schäden die Apoptose der Krebszellen induzieren.

Taxane, wie (nab)-Paclitaxel oder Docetaxel, sind Mitosehemmstoffe und hemmen die Zellteilung durch die Bildung nicht funktionsfähiger Mikrotubuli in der Prophase der Mitose. Gemcitabin wird als Pyrimidin-Analogon fälschlicher Weise in die DNA eingebaut und führt so zu DNA-Strangbrüchen.<sup>26 S. 307ff, S. 315f</sup>

Platinderivate, wie Cisplatin oder Carboplatin, zählen zu den alkylierenden Zytostatika und hemmen über falsche DNA-Vernetzung im Rahmen der Zellteilung die DNA-Synthese, wodurch der Zellzyklus zum Stillstand kommt und die Apoptose eingeleitet wird. Sie werden beim TNBC in Kombination mit Taxanen eingesetzt, wenn die Linderung oder Vermeidung klinischer Symptomatik eine schnelle Therapiewirkung erfordert (auch als hoher Remissionsdruck bezeichnet) oder wenn sich ein Erkrankungsrezidiv innerhalb eines Jahres nach Abschluss der vorangegangenen Tumorthherapie zeigt (refraktäre Erkrankung).<sup>26 S. 312, 29</sup>

## **HER2-gerichtete Therapie**

Neben konventionellen Chemotherapeutika, die üblicher Weise mit einem breiten Nebenwirkungsprofil einhergehen, stehen in der onkologischen Therapie mittlerweile zahlreiche Substanzen zur Verfügung, mit denen mehr (oder weniger) zielgenau in die des vorliegenden Tumors gestörten Wachstumssignale eingegriffen werden kann.

Angriffspunkt in der Therapie des Mammakarzinoms ist, neben diversen Wachstumsfaktoren und zellwachstumsfördernden Tyrosinkinase, insbesondere HER2. HER2, Human Epidermal growth Receptor 2, auch HER-2, HER2/neu oder Erb/B2<sup>14,30</sup> ist ein transmembranöser Wachstumsfaktorrezeptor. Eine Überexpression führt zu einer Liganden-unabhängigen Aktivierung eines intrazellulären Signalweges, der die Gentranskription induziert und somit das Zellwachstum fördert.<sup>14</sup>

Beim HER2-überexprimierenden Mammakarzinom ergibt sich die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab.<sup>12</sup>

Trastuzumab bindet als monoklonaler Antikörper an die extrazelluläre Domäne des HER2 und inhibiert dadurch die Zellproliferation. Es ist zur intravenösen Anwendung beim HER2 positiven, metastasierten Mammakarzinom als Monotherapie nach vorangegangener Chemotherapie, und als Kombinationstherapeutikum mit Docetaxel oder Paclitaxel zugelassen und wird, je nach Therapieschema, wöchentlich oder dreiwöchentlich verabreicht. Insbesondere nach einer Anthrazyklin-haltigen Vortherapie ist auf eine erhöhte Kardiotoxizität zu achten.<sup>12</sup>

Pertuzumab, ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, richtet sich gegen eine extrazelluläre Domäne des HER2, die zur Bindung mit anderen Wachstumsfaktoren (EGFR, HER3 und 4) benötigt wird. Hieraus resultiert eine Hemmung zweier intrazellulärer Signalwege, die zu einem zellulären Wachstumstop und der Apoptose der Zelle führt. Es wird intravenös alle 3 Wochen verabreicht und ist nur in Kombination mit Trastuzumab zur Therapie des HER2 positiven Mammakarzinoms zugelassen.<sup>13,14,31</sup>

## **Immuntherapien**

Aufgabe des menschlichen Immunsystems ist die Erkennung und Vernichtung nicht nur körperfremder Strukturen, sondern auch körpereigener entarteter Zellen, die eine Bedrohung für den Organismus darstellen können. T-Zellen vermitteln durch Auslösung von Signalkaskaden eine Immunantwort auf körperfremde Krankheitserreger, aber auch auf entartete körpereigene Zellen, also Tumore. Um eine überschießende Immunantwort zu verhindern, wird diese Effektorfunktion an sogenannten Checkpoints durch die Bindung co-inhibitorischer Oberflächenrezeptoren, PD-1 und CTL-4A, an ihre entsprechenden Liganden reguliert. Krebszellen können durch Expression von PD-1 und CTL-4A diese Immuncheckpoints umgehen. Durch gezielte medikamentöse Blockade der Liganden oder Rezeptoren kann die Immunantwort auf die Krebszelle wiederhergestellt werden.<sup>32,33</sup>

Die Expression von PD-1/PD-L1 wird anhand des CPS (Combined Positive Score) angegeben und ergibt sich aus der Summe aller PD-L1 positiven Tumor- sowie gesunden Zellen (Makrophagen, Lymphozyten) geteilt durch die Anzahl aller Tumorzellen im Präparat, multipliziert mit 100.<sup>34</sup>

Pembrolizumab, ein PD-1/PD-L1-Inhibitor, ist in Kombination mit konventionellen Zytostatika zur Therapie des metastasierten/nicht resektablen TNBC mit einer PD-L1 Expression CPS >10 zugelassen. Es bindet als monoklonaler Antikörper an den PD-1-Rezeptor und hemmt die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Es steigert dadurch die T-Zell-Aktivität und deren Reaktion auf die Tumorzellen. Pembrolizumab ist von der EMA zur intravenösen

Applikation mit 200 mg alle 3 Wochen in Kombination mit nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Gemcitabin und Cisplatin zugelassen (KEYNOTE-355).<sup>35</sup>

Atezolizumab bindet als monoklonaler Antikörper an PD-L1 und reaktiviert dadurch die durch PD-1/PD-L1 gehemmte antitumorale Immunantwort. Es kann zwei-, drei- oder vierwöchentlich intravenös in Kombination mit Nab-Paclitaxel in der Erstliniensystemtherapie des metastasierten TNBC verabreicht werden.<sup>36</sup>

Bevacizumab, ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, ist von der EMA, der europäischen Arzneimittelbehörde, in Kombination mit Capecitabin oder Paclitaxel zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen und wird alle 2 oder 3 Wochen intravenös verabreicht. Es bindet an VEGF und hemmt dadurch die Angiogenese.<sup>37</sup>

CDK4/6 Inhibitoren, wie Palbociclib oder Ribociclib, werden oral eingenommen und reduzieren durch Inhibition der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 die Zellproliferation Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinomzellen.<sup>38</sup>

## **2.2. Onkologische Qualitätssicherung: das Zertifizierungssystem der DKG**

Um die Versorgung der durch den demografischen Wandel bedingten, seit Jahren steigenden Anzahl an Krebspatienten zu optimieren,<sup>39</sup> S.3f wurde in Deutschland im Jahr 2008 der Nationale Krebsplan initiiert. Unter Federführung von Bundesministerium für Gesundheit, Deutscher Krebshilfe, Deutscher Krebsgesellschaft und Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren wurden, vier Handlungsfelder betreffend, 13 Ziele und > 40 Teilziele niedergeschrieben. Dies erfolgte in Zusammenarbeit mit den Bundesländern, Krankenkassen, Rentenversicherung, Wissenschaft sowie Patientenverbänden und soll die Versorgung onkologischer Patienten fördern.<sup>39</sup> Diese sind Tabelle 16 im Anhang zu entnehmen.

Die in den Zielen 5, 7 und 8 vorgesehene Zertifizierung onkologischer Zentren wird durch das unabhängige Institut OnkoZert vorgenommen, welches die 2013 harmonisierten Maßstäbe der Deutschen Krebshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft zu Grunde legt.<sup>40</sup> Der Zertifizierungskatalog beinhaltet dabei unter anderem den Aspekt der „interdisziplinären Zusammenarbeit“ mit einer obligaten Besprechung aller Patientenfälle in Tumorkonferenzen.<sup>41</sup> Diese ist auch Bestandteil zahlreicher S3-Leitlinien onkologischer Erkrankungen.

### **2.2.1. Interdisziplinäre Tumorkonferenz**

Erste Fallberichte über die interdisziplinäre Diskussion von nicht nur onkologischen Patientenfällen stammen aus den 1920er Jahren. Wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Tumorkonferenzen entwickelten sich in den späten 1960er und frühen 1970er Jahren in den USA und fanden in Europa in den 1990er Jahren Einzug in den klinischen Alltag.<sup>42</sup>

Die Notwendigkeit interdisziplinärer Tumorkonferenzen verdeutlicht der rasante Anstieg onkologischer Therapiemöglichkeiten. Insbesondere im vergangenen Jahrzehnt hat sich das Grundlagenwissen vervielfältigt und die diagnostischen und therapeutischen Verfahren entsprechend an Komplexität gewonnen. Neben zahlreicher neuer lokaler Therapieverfahren hat sich insbesondere das Feld der medikamentösen Tumortherapie kaum überblickbar vergrößert. Dass sich die interdisziplinäre Diskussion der Fälle dabei auf die Behandlung auswirkt, konnte wissenschaftlich nachgewiesen werden. So unterscheiden sich die Therapieentscheidungen, die in solchen Tumorkonferenzen getroffen wurden, in bis zu 50 % von jenen, die auf der Entscheidung eines einzelnen Facharztes basieren.<sup>42</sup>

Die regelmäßige Durchführung und Teilnahme an Tumorkonferenzen kann die Leitlinienadhärenz erhöhen und in einer besseren Verfügbarkeit diagnostischer Maßnahmen für Patienten resultieren. Interdisziplinäre Tumorboards können darüber hinaus die interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie die onkologische Nachsorge verbessern und die Rate an Therapiestudieneinschlüssen erhöhen.<sup>42</sup>

Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben von Patienten konnte jedoch bislang nicht beobachtet werden. Die Durchführung von Tumorboards ist Zeit- und kostenintensiv und die Qualität der Therapieempfehlungen stark abhängig von der vor Ort ansässigen Expertise sowie der Strukturierung der Tumorkonferenz.<sup>43,44</sup>

Die Qualität der Empfehlungen wird durch das Fehlen therapierelevanter Informationen oft vermindert. Zudem birgt eine obligate Besprechung aller Fälle im Tumorboard das Risiko einer verzögerten Therapieeinleitung, da die Tumorkonferenzen in der Regel nicht täglich stattfinden.<sup>42</sup>

Am Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) der Uniklinik Köln, das aktuell 24 zertifizierte organspezifische Krebszentren umfasst, werden die Fälle onkologischer Patienten in 24 zumeist wöchentlich stattfindenden Tumorkonferenzen besprochen.<sup>45,46</sup>

### **2.3. Digitalisierung in der Medizin**

Die Digitalisierung in der Medizin reicht von Klinikinformationssystemen und elektronischer Patientenakte über mobile Applikationen, „Mobile/Digital Health“, Big Data Analysen bis hin zu Roboter-gestützten Verfahren.<sup>47</sup>

Digitale Medien können als Nachschlagewerk fungieren, zunehmend treten aber auch Therapieentscheidungsunterstützungen auf, die insbesondere als Smartphone-Applikation und Software-Lösungen Anwendung finden.

### **2.3.1. Digitale Unterstützungssysteme**

Die Notwendigkeit digitaler Unterstützungssysteme ist in der steigenden Informationsflut begründet.<sup>48</sup> Um einen Überblick über die publizierten wissenschaftlichen Beiträge in der Medizin zu behalten, wären monatlich 627,5 Stunden Literaturlektüre notwendig - das entspricht einem nicht leistbaren täglichen Einsatz von etwa 20 Stunden.<sup>49</sup> Insbesondere in der Onkologie finden sich unzählige neue diagnostische und therapeutische Optionen, die für den einzelnen Onkologen kaum mehr überschaubar sind.<sup>50</sup>

Digitale Systeme können Ärzte auf mehreren Ebenen unterstützen. Als Systeme zum Informationsmanagement dienen sie der alleinigen benutzerfreundlichen Informationsbereitstellung, so zum Beispiel im Rahmen von digitalen Krankenhausinformationssystemen oder Enzyklopädie-artigen Nachschlagewerken. Daneben gibt es „Systeme zur patientenbezogenen Konsultation“, die den Arzt durch Eingabe von Patientendaten bei Diagnose- und / oder Therapiefindung unterstützen.<sup>48</sup>

Die in diesen Konsultationssystemen hinterlegten Daten und Algorithmen können dabei auf im Wesentlichen drei verschiedenen Prinzipien beruhen.<sup>50</sup>

#### **Crowd-Sourced Solutions**

„Crowd-Sourced solutions“ stellen hierbei mitunter die kostengünstigste Methode dar. Sie beruhen auf dem Wissen vieler, einzelne Beiträge werden von Freiwilligen gegen eine allenfalls geringe finanzielle Aufwandsentschädigung verfasst und zur Verfügung gestellt. Problematisch ist insbesondere die hohe Variabilität der Qualität der Beiträge, sodass sie keine verlässliche Grundlage für Diagnose- und Konsultationssysteme darstellen können.<sup>50</sup> Bekanntestes Beispiel einer solchen „crowd-sourced solution“ ist die Online Enzyklopädie *Wikipedia*.

#### **AI – Artificial Intelligence**

Die Idee verlässlich arbeitender künstlicher Intelligenzen ist so alt wie die Menschheit selbst. „AI-Solutions“, also künstliche Intelligenzen oder maschinelles Lernen in der Medizin haben mit dem in vielen Science-Fiction Romanen und Filmen dargestellten Bild der „AI“ jedoch wenig

zu tun. AI-Solutions in der Medizin basieren auf Computer-Algorithmen, die trainiert wurden, beispielsweise Diagnosen eigenständig zu stellen und ihr Wissen, also den hinterlegten Datensatz, durch Screening von Publikationen und Artikeln zu definierten Themen eigenständig zu erweitern. Was in der Theorie durchaus erstrebenswert klingt, scheint in der Praxis problembehaftet und insbesondere auf dem Feld der Tumorboard-Unterstützung bislang nicht zu den erwünschten Ergebnissen zu führen.<sup>50</sup> Als Pionier-AI im onkologischen Bereich gilt *Watson for Oncology* von IBM, das anhand von Spracherkennungs- und maschinellen Lernalgorithmen Patientendaten und aktuelle Literatur auswertet und Therapieempfehlungen erteilen kann. Je nach Tumorentität und -Stadium erreicht *Watson for Oncology* eine Konkordanz der Therapieempfehlungen mit Tumorboards von 40 bis 95 %, <sup>51</sup> wobei sich insbesondere für das Mammakarzinom niedrigere Übereinstimmungsraten zeigten.<sup>52</sup> Studien zu Anwendungsversuchen von *Watson for Oncology* im deutschsprachigen Raum wurden aufgrund schlechter Ergebnisse vorzeitig abgebrochen.<sup>53</sup> Die Entwicklung entsprechender deutschsprachiger Systeme ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten unter anderem von Philips oder Roche.<sup>54;55</sup> Neben hohen Kosten scheint auch die Notwendigkeit einer sorgfältigen Auswahl der Literatur, mit der der AI-Algorithmus „gefüttert“ wird, limitierend, da diese Auswahl (noch) von Menschen getroffen werden muss und somit der Vorteil der Zeitersparnis, der mit der Grundidee der AI einhergeht, hinfällig ist.<sup>50</sup>

### **Experten-kuratierte Systeme**

Experten-kuratierte Systeme beruhen auf der Lektüre, Aufarbeitung und Bewertung wissenschaftlicher Artikel von geschulten Experten. Die von diesen Experten gelieferten Ergebnisse werden in einem zweiten Schritt von Klinikern auf ihre Anwendbarkeit überprüft. Um ein hohes Maß an Qualität der Daten zu gewährleisten, unterliegen die Prozesse dabei einem Qualitätsmanagement. Hierdurch können Experten-kuratierte Systeme von allen zuvor genannten die höchste Genauigkeit und Korrektheit erreichen und stellen daher aktuell den Goldstandard solcher Systeme dar.<sup>50</sup>

Dass Algorithmen auf der Grundlage solcher Expertensystemen eine Möglichkeit bieten, Diagnose- und Therapiefindungsprozesse zu unterstützen und zu optimieren, wurde vom Bundesgesundheitsministerium erkannt. Die Forschung in diesem Bereich wird als Modul 3 „Smarte Algorithmen und Expertensysteme“ des Forschungsschwerpunktes „Digitale Innovation“ gefördert.<sup>56</sup>

Das Bundesgesundheitsministerium erhofft sich zudem von der Digitalisierung in der Medizin die Optimierung von ambulanter, stationärer und sektorenübergreifender Versorgung, Pflege sowie personalisierter Medizin,<sup>57</sup> um so die mit dem demografischen Wandel verbundene,

stets zunehmende Anzahl an zu behandelnden Patienten und hieraus resultierenden Kosten, ebenso wie Versorgung strukturschwacher Gebiete, optimieren zu können.<sup>58</sup> Den in Deutschland jedoch bestehenden Nachholbedarf der medizinischen Digitalisierung betonte der Wissenschaftsrat dabei erst jüngst bei der Vorstellung des Positionspapiers „Digitalisierung und Datennutzung für Gesundheitsforschung und Versorgung“.<sup>59</sup> Als einer der Hauptgründe für die in Deutschland schleppend verlaufende medizinische Digitalisierung wird der strenge Datenschutz angesehen, der mit dem geplanten Gesundheitsdatennutzungsgesetz einen neuen gesetzlichen Rahmen bekommen soll.<sup>60</sup>

Von 2017 bis 2022 fanden sich in PubMed 32.821 Publikationen mit dem Stichwort „Digital Health“, was den Stellenwert dieses Feldes nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch der Forschung verdeutlicht und auf weitere Entwicklungen hoffen lässt.

### **2.3.2. Smartphone-Applikationen**

Das Smartphone ist aus dem Alltag kaum mehr wegzudenken. Es ist seit der Markteinführung des ersten Apple iPhone im Jahr 2007 täglicher Begleiter vieler geworden und bietet dem Nutzer eine rasant zunehmende Anzahl von Applikationen mit scheinbar unbegrenzten Anwendungsmöglichkeiten. Entsprechend verbrachten die Deutschen im Jahr 2019 rund 3,7 Stunden pro Tag am Smartphone, dessen tägliche Nutzungsdauer sich damit seit dem Jahr 2017 fast verdoppelt hat.<sup>61</sup> Weltweit belegen die Deutschen damit Platz 16 in der Nutzungsdauer, wobei das Smartphone in Brasilien, Indonesien und Südkorea mit mehr als 5 Stunden täglich am meisten verwendet wird. Zumeist wird das Smartphone dabei für Kommunikation und Social Media sowie Spiele genutzt.<sup>62</sup>

Unter der Vielzahl nahezu ubiquitär verfügbarer Applikationen finden sich auch immer mehr gesundheitsbezogene Applikationen, die sich an die verschiedenen Zielgruppen im Gesundheitsbereich richten und inhaltlich ein Spektrum von einfachen Fitness- oder Wellnessanwendungen bis zu komplexen diagnostischen Werkzeugen bieten. Problematisch sind hierbei jedoch die meist intransparente Qualität und daraus resultierende Vertrauenswürdigkeit gesundheitsbezogener Applikationen.<sup>63,64</sup>

So waren Ende 2017 über 318.000 Applikationen mit Bezug auf Gesundheit weltweit verfügbar, mit täglich mehr als 200 neuen Gesundheits-Applikationen im Apple App – und Google Play Store nimmt ihre Anzahl rasant zu. Dabei sind nur etwa 40 Applikationen für nahezu die Hälfte aller Downloads verantwortlich. Applikationen, die sich mit Krankheiten befassen, machten 2017 40% der Applikationen aus, etwa ein Viertel dieser waren Krankheitsspezifisch aufgebaut, wobei 5% einen Bezug zur Onkologie hatten.<sup>65 S.4ff</sup>

„Mobile Health“ macht auch vor der Ärzteschaft keinen Halt. Das Smartphone dient dabei einer Umfrage von Coliquio, einem Netzwerk für Ärztinnen und Ärzte, zufolge rund 58 % der befragten Ärzte zur fachlichen Informationsgewinnung. 70 % der Befragten, insbesondere Klinikärzte, gaben an, regelmäßig medizinische Applikationen zu nutzen. Die Verfügbarkeit aktueller Inhalte und die Zeitersparnis werden dabei als Vorteil angesehen.<sup>66</sup>

Die Applikationen widmen sich der Dokumentation von Gesundheitsdaten, Prävention oder Diagnostik von Erkrankungen sowie deren Therapie. Darüber hinaus stehen Enzyklopädieartige Nachschlagewerke im Kitteltaschenformat immer und überall zur Verfügung.<sup>67</sup> Aufgrund seiner breiten Einsetzbarkeit in diagnostischen Prozessen bezeichnete F. Bartmann in der Fachzeitschrift „Internist“ das Smartphone sogar als das Stethoskop des 21. Jahrhunderts.<sup>68</sup> Insbesondere in der Onkologie bieten Smartphone Applikationen eine gute Möglichkeit, die mannigfaltigen Therapiemöglichkeiten einfach und schnell zu überblicken und die für den Patienten geeignete Therapie zu finden. So sind beispielsweise die onkologischen S3-Leitlinien seit 2019 als Applikation verfügbar, die den vollständigen Leitlinientext und die zu Grunde liegenden Literatur umfasst und bei Aktualisierung oder Vorliegen neuer Leitlinien über eine Push-Mitteilung hierüber informiert. Einzelne Empfehlungen oder Tabellen können zudem in einer Favoritenliste gespeichert und die Leitlinien individuell durchsucht werden.<sup>69</sup> Dadurch wird die unter anderem im Nationalen Krebsplan geforderte angemessene Verbreitung und Anwendung onkologischen Leitlinienwissens (Ziel 8) grundsätzlich ermöglicht.<sup>38</sup> Flächendeckend eingesetzt können sie ein Hilfsmittel sein, um standardisierte onkologische Behandlungsstrukturen zu schaffen und eine qualitativ hochwertige Behandlung sicherzustellen. Grundlegend ist aber zu beachten, dass die Leitlinienentwicklung der rasanten Neuzulassung insbesondere zielgerichteter Therapien kaum hinterherkommt.<sup>70</sup>

2019 waren in Deutschland 9 verschiedene Applikationen verfügbar, die notwendige Informationen zur onkologischen Therapiefindung beinhalteten und die teilweise kostenfrei, 1 bis 32 Tumorentitäten umfassten.<sup>70</sup> Von diesen neun Applikationen war einzig EasyOncology als Medizinprodukt registriert und beinhaltete mit seinen „Therapiefindern“ ein Expertenkuratiertes Support Decision System. Diese können, nach Eingabe von Daten und auf der Basis hinterlegten Wissens, medizinisches Personal in Diagnosefindung oder Therapieentscheidung unterstützen.<sup>71</sup>

### **2.3.3. Etablierte Software Systeme**

#### **KIS-Systeme**

Neben den bereits beschriebenen mobilen Applikationen und klinischen Unterstützungssystemen, stellen digitale Krankenhausinformationssysteme (KIS) die Basis der Digitalisierung in der Medizin dar. Ihre Aufgabe liegt in der digitalen Bündelung und übersichtlichen Bereitstellung aller zur Patientenbehandlung notwendigen Informationen – von abrechnungsrelevanten Daten bis hin zu medizinischen Informationen und Untersuchungsergebnissen sowie einer elektronischen Patientenkurve.<sup>48</sup>

KIS können zudem zumeist über Schnittstellen mit anderen Programmen dem Anwender auch deren Informationen zur Verfügung stellen.<sup>72</sup> An der Uniklinik Köln wird Orbis von Daedalus als KIS verwendet.

#### **DKG-zertifizierte Tumorboardsoftware**

Neben digitalen Patientenkurven, Laboranforderungen oder Radiologieprogrammen, können Krankenhausinformationssysteme auch Schnittstellen mit Tumorboardsoftware bilden, die die Möglichkeit zur einheitlichen Anforderung und Dokumentation der Tumorboards bieten. Marktführer in der Dokumentation des Mammakarzinoms ist ODSeasy von Asthenis, die seit 1998 onkologische Dokumentationssysteme entwickeln.<sup>73</sup>

ODSeasy bietet neben der genannten Dokumentation von Tumorboards auch die Möglichkeit, die von der DKG geforderten Informationen zur Zertifizierung als Krebszentrum digital zu erfassen und aufzuarbeiten, und lässt eine elektronische Meldung an das Krebsregister zu.<sup>73</sup>

### **2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit untersucht im ersten Schritt die Empfehlungssicherheit eines neu entwickelten, digitalen Algorithmus zur Therapie metastasierter Mammakarzinome. Hierzu werden die digitalen Empfehlungen zur Therapie konkreter Patientenfälle mit den realen Empfehlungen interdisziplinärer Tumorkonferenzen abgeglichen.

Im zweiten Schritt sollen systemische Fehler und Limitationen der dem Algorithmus zugrundeliegenden Logik identifiziert und nachfolgend verbessert werden. Abschließend erfolgt eine erneute Validierung der Empfehlungssicherheit mit einem zweiten Datensatz.

Die Ergebnisse der Arbeit dienen als Grundlage zur Entwicklung eines automatisierten Systems zur Unterstützung interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Material

#### 3.1.1. Smartphone Applikation „EasyOncology“

„EasyOncology“ ist eine seit 2012 verfügbare, als CE-zertifiziertes Medizinprodukt zugelassene Smartphone-Applikation, die umfangreiche Informationen über Diagnostik, Stadieneinteilung, Therapie und Nachsorge von insgesamt 27 verschiedenen Tumorentitäten und zahlreichen Subentitäten beinhaltet.<sup>70</sup> Die Informationen wurden aus Leitlinien, Empfehlungen etablierter Fachgesellschaften und Zulassungstexten onkologischer Therapien zusammengestellt und werden regelmäßig dem aktuellen Zulassungsstatus neuer Medikamente entsprechend von Fachärzten angepasst. EasyOncology ist also als Expertenkuratiertes System einzuordnen. Die Menüführung der Applikation ist in Abbildung 1 dargestellt.

Neben einem reinen Nachschlagewerk bietet die Applikation als „Therapiefinder“ bezeichnete Abfragealgorithmen für aktuell 11 Tumorentitäten (Stand 05/2022). Nach vollständiger Angabe der abgefragten, Entscheidungs-relevanten Informationen erteilt die Applikation eine Therapieempfehlung. Diese gehen mit einer Empfehlungssicherheit von bis zu 99,6 % einher.<sup>74-76</sup>

Die Therapiealgorithmen unterliegen als Medizinprodukt einem strengen Qualitätsmanagement.

Der gesetzliche Rahmen für Medizinprodukte ist von der EU in mehreren Verordnungen vorgegeben und wurde in Deutschland durch das Medizinproduktegesetz umgesetzt. Ziel ist die Gewährleistung von Sicherheit und Nutzen für Patienten und Anwender solcher Medizinprodukte, die zur Zulassung einer CE-Zertifizierung bedürfen. Diese CE-Zertifizierung, CE steht für „Communauté Européenne“, bescheinigt, dass ein Produkt den europäischen Produktvorschriften genügt. Um diese zu erhalten, müssen Medizinprodukte „grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen“ erfüllen, die sich je nach Risikoklasse (I, IIa/b, III) des Produktes unterscheiden. Hierzu zählt, im Rahmen des Qualitätsmanagements, die Belegung eines klinischen Nutzens sowie eine dauerhafte und regelmäßige Risikobewertung, die für den gesamten Lebenszyklus des Produktes zu erfolgen hat.

Nach Zulassung als CE-zertifiziertes Medizinprodukt unterliegt die Überwachung des Produktes einer national zuständigen Behörde, in Deutschland den Bundesoberbehörden BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) und PEI (Paul-Ehrlich-Institut).<sup>77-</sup>

<sup>80</sup> Um das geforderte Qualitätsmanagement zu gewährleisten, werden die den „Therapiefindern“ von EasyOncology zugrundeliegenden Therapiealgorithmen regelmäßig an

aktuelle Therapieempfehlungen angepasst und mit Tumorboardempfehlungen onkologischer Zentren verglichen.

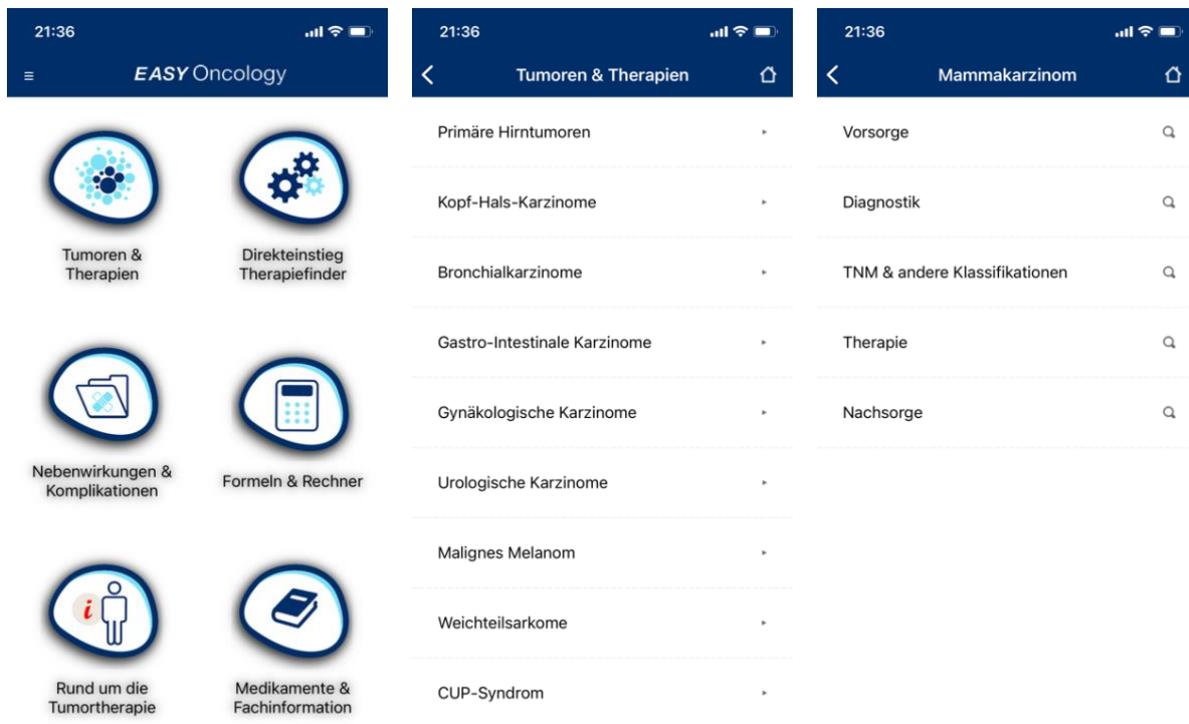


Abb. 1 Menüführung EasyOncology, Version 5.07 vom 22.04.2022 für iOS

### 3.1.2. Therapiealgorithmus metastasiertes Mammakarzinom

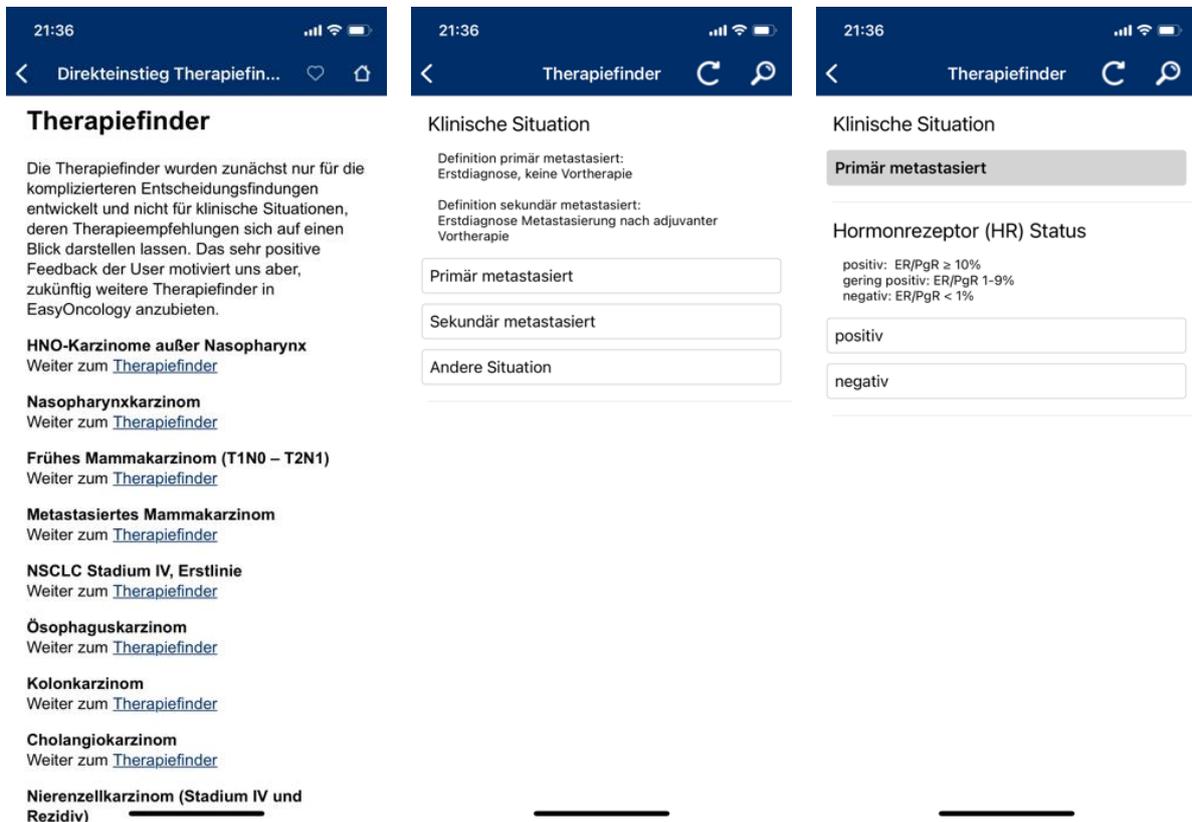
Der Algorithmus zur Erteilung einer Therapieempfehlung bei metastasierten Mammakarzinomen wurde von mehreren qualifizierten Fachärzten erstellt (PD Dr. Thomas Elter, PD Dr. Wolfram Malter, Dr. Cristin Selck und Dr. Simone Dräger) und in die Software der Applikation EasyOncology implementiert.

Der Therapiealgorithmus für das metastasierte Mammakarzinom beruht auf den Empfehlungen der S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms,<sup>10</sup> den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO),<sup>6</sup> sowie dem aktuellen Zulassungsstatus der Therapeutika und der klinischen Behandlungsroutine (best clinical practice).

Der Therapiealgorithmus wurde entwickelt, um nach Abfrage der entscheidungsrelevanten Informationen eine Empfehlung zur Erstlinientherapie erstmalig metastasierter Mammakarzinome erteilen zu können.

Als zur Therapieempfehlung notwendigen Informationen gelten die klinische Situation (primäre oder sekundäre Metastasierung), der Hormonrezeptor- und HER2-Status, Angaben zu eventuellen Vortherapien, weitere tumorbiologische Eigenschaften (PD-L1, PIK3CA, BRCA), sowie Angaben zum Menopausenstatus und zur Ausprägung der Tumorsymptomatik.

Die abfragerelevanten Angaben können durch Auswahl der vorgegebenen Auswahloption ausgewählt werden. Liegen alle notwendigen Informationen vor, generiert die Applikation eine zuvor im Algorithmus hinterlegte Therapieempfehlung. Die Abfrageführung des Therapiefinders ist in Abbildung 2 dargestellt.



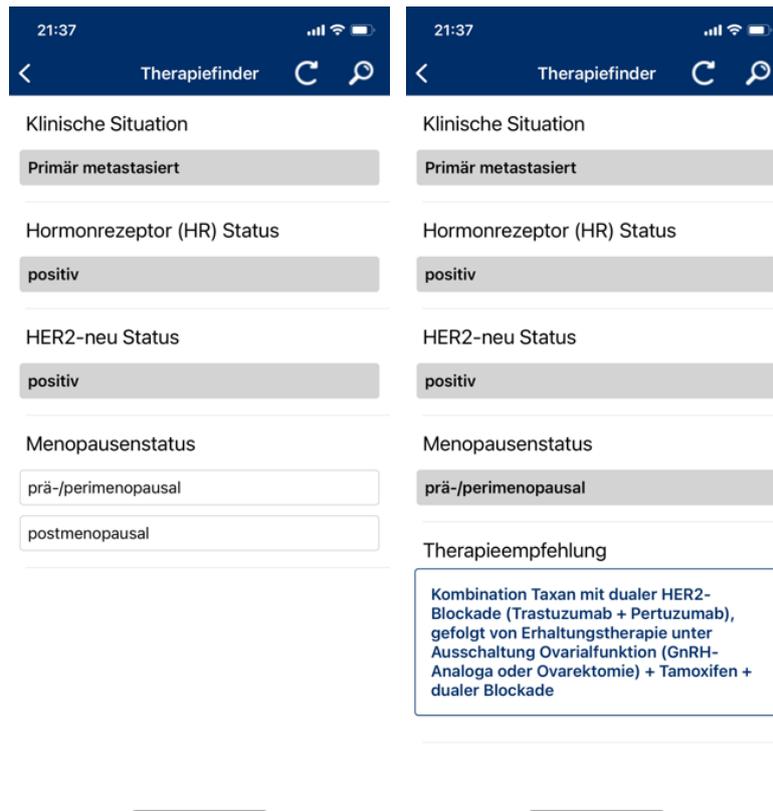


Abb. 2 Menüführung Therapiefinder metastasiertes Mammakarzinom, EasyOncology Version 5.07 vom 22.04.2022 für iOS

### 3.1.3. Tumorboard metastasierte Mammakarzinome

Das unter Leitung von Prof. Dr. Mallmann als „M1 Mammakarzinom“ bezeichnete Tumorboard ist eines von insgesamt 24 zumeist wöchentlich stattfindenden Tumorboards am CIO der Uniklinik Köln.<sup>46</sup>

Unter Beteiligung der Klinik I für Innere Medizin, dem Gynäkologischen Krebszentrum, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie sowie Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie werden interdisziplinär Empfehlungen zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms abgegeben.<sup>81</sup>

Als Grundlage für den ersten Arbeitsschritt dienten die Tumorboardempfehlungen des Jahres 2018, zur Validierung des modifizierten Algorithmus die Empfehlungen aus dem Zeitraum Januar 2021 bis April 2022.

## **3.2. Methodik**

### **3.2.1. Studienablauf**

Die Ethikkommission der Uniklinik Köln stimmte der Durchführung der Studie mit der in der Arbeit beschriebenen Methodik ohne weitere Auflagen in ihrem Schreiben vom 16.06.2020 mit der Antragsnummer 20-1116 zu.

#### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien für die weiterführende Analyse sind in Tabelle 5 dargestellt. Eingeschlossen wurden nur Fälle, deren Fragestellung die Erstliniensystemtherapie einer erstmalig metastasierten Erkrankung betraf. Zulässig waren Fälle mit Vortherapien bei nicht metastasierter Erkrankung. Die M1-Situation musste gesichert sein. Um Dopplungen in den Fällen zu vermeiden, wurde nur die erste Vorstellung im Tumorboard berücksichtigt.

Nicht in die Analyse eingeschlossen wurden atypische Histologien, wie neuroendokrine Karzinome oder Sarkome. In einem letzten Schritt wurden jene Fälle ausgeschlossen, in denen nicht alle zur Therapiefindung vom Algorithmus abgefragten Informationen vorlagen.

#### **Tab.5 Ein- und Ausschlusskriterien**

##### **Einschlusskriterien**

---

Gesicherte M1 Situation  
Erstliniensystemtherapie der M1 Situation  
Histologisch „klassisches“ Mammakarzinom  
Erstvorstellung im Tumorboard

##### **Ausschlusskriterien**

---

M1 nicht gesichert  
Vorangegangene Systemtherapie der M1 Situation  
Andere Histologie  
Mehrfachvorstellungen  
Fehlende Angaben zur Therapieempfehlung

#### **Datenextraktion und -aufbereitung**

Die im Krankenhausinformationssystem ORBIS der Uniklinik Köln dokumentierten Einträge für die im Untersuchungszeitraum stattgefundenen Tumorboards wurden im Excel-Tabellenformat extrahiert und zur weiteren Auswertung pseudonymisiert.

Aus den als Freitext vorliegenden Informationen zur Diagnose wurden die notwendigen Informationen zu Metastasierungsmuster, Vortherapien, Tumorbiologie und Patientinnen-eigenen Faktoren entnommen und als Variablen in Excel kodiert.

### **Erstellung einer Algorithmus-basierten Therapieempfehlung**

Die zur Therapieentscheidung notwendigen Informationen jedes einzelnen Therapiefalles wurden in die Benutzeroberfläche der Applikation eingeben, um eine digitale Therapieempfehlung zu erstellen. Um eine Beeinflussung zu vermeiden, waren die im Tumorboard erteilten Behandlungsempfehlungen nicht ersichtlich.

Abgefragt wurden:

- Klinische Situation: primäre, also bereits bei Erstdiagnose vorhandene, oder sekundäre Metastasierung, die nach kurativ intendierter Therapie eines lokalen Tumorstadiums im Sinne eines Rezidivs auftritt
- etwaige Vortherapie des lokalen Stadiums
- Hormonrezeptorstatus
- HER2-Status
- Menopausenstatus
- Schwere der Tumorsymptomatik: ist mit erkrankungsbedingten Komplikationen zu rechnen?
- Weiterführende Tumorbiologie (BRCA, PD-L1, PIK3CA)

Konnte der Therapiealgorithmus aufgrund fehlender Informationen keine Therapie empfehlen, wurde dies kodiert und begründet.

### **Prüfung auf Übereinstimmung der Therapieempfehlungen**

Nach Erstellung einer digitalen Therapieempfehlung lagen somit für jeden Tumorboardfall zwei Therapieempfehlungen vor; im Weiteren als originale und digitale Therapieempfehlung benannt.

Die digitale Empfehlung wurde dann zunächst verblindet mit der von der Tumorkonferenz abgegebenen Empfehlung verglichen und in eine von drei Kategorien eingeteilt, die analog zu den Vorarbeiten mit *Watson for Oncology*<sup>53</sup> definiert wurden. Diese sind in Abbildung 3 dargestellt.

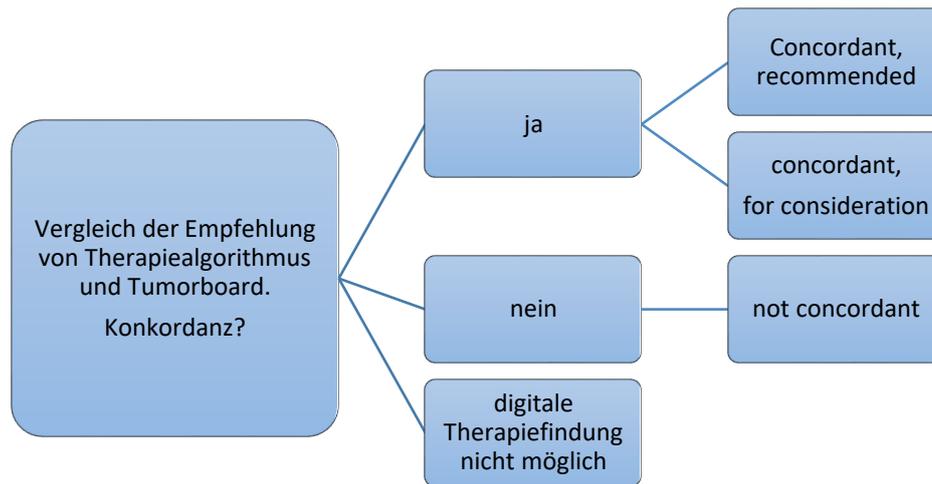


Abb. 3 Kategorien der Übereinstimmung

„Concordant, recommended“: Es fand sich eine gänzliche Übereinstimmung der vorgeschlagenen Therapie.

„Concordant, for consideration“: Es fand sich eine teilweise Übereinstimmung in der vorgeschlagenen Therapie. Die Ursachen für die Differenz wurden dokumentiert, betrachtet und begründet.

„Not concordant“: Eine Übereinstimmung konnte nicht festgestellt werden. Gründe hierfür wurden ebenfalls dokumentiert, betrachtet und bewertet.

In der nachfolgenden Auswertung wurden die Kategorien „Concordant, recommended“ und „Concordant, for consideration“ als Übereinstimmung gewertet.

### **Bestimmung der Empfehlungssicherheit**

Nach Feststellung des Übereinstimmungsgrades beider Therapieempfehlungen wurde die Verblindung aufgehoben.

Zur Bestimmung der Empfehlungssicherheit des Algorithmus wurden die Rate an Übereinstimmungen beider Empfehlungen berechnet. Die zu einer abweichenden Empfehlung führenden Gründe wurden dokumentiert und ausgewertet.

Die Auswertung erfolgte für das Gesamtkollektiv und als Subgruppenanalyse nach Metastasierungssituation und Tumorbiologie.

### **Verbesserung und Validierung des Abfragealgorithmus**

Im Rahmen der Auswertung wurden Limitationen des Therapiealgorithmus identifiziert, Optimierungen erarbeitet und in den Therapiealgorithmus implementiert.

Die überarbeitete Version des Therapiealgorithmus wurde im Anschluss anhand der Tumorboardempfehlungen des M1 Tumorboard Mammakarzinom des CIO der Uniklinik Köln von 01/2021 bis 04/2022 validiert. Die Validierung erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Im Anschluss wurden die Ergebnisse beider Einzelauswertungen miteinander verglichen.

### **3.2.2. Statistik**

Die Datenerhebung und deskriptive statistische Datenanalyse erfolgten mittels Excel (Microsoft® Excel für Mac, Version 16.16.27) und IBM SPSS Statistics (Version 28.0.1 für Mac). Mittels exaktem CHI2 (Fisher-Test) wurden die Unterschiede zwischen den beiden Versionen des Algorithmus auf statistische Signifikanz überprüft. Durch bivariate logistische Regressionsanalysen wurden mögliche Zusammenhänge zwischen den erfragten Parametern, klinischer Konstellation und Konkordanz ermittelt.

Die Datendarstellung erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeiten und Kreuztabellen. Grafiken, Abbildungen und Tabellen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel und Power Point (Microsoft® Powerpoint für Mac, Version 16.16) erstellt.

## 4. Ergebnisse

Von insgesamt 391 im Jahr 2018 im M1 Tumorboard Mammakarzinom besprochenen Fällen erfüllten 24 (6 %) alle Einschlusskriterien. Von den von 01/2021 bis 04/2022 im M1 Tumorboard Mammakarzinom 645 besprochenen Fällen, wurden 47 (7 %) in die Validationsanalyse eingeschlossen. Die Gründe für den Studienausschluss sind in Tabelle 6 erfasst.

**Tab. 6 Gründe für den Studienausschluss**

	2018		2021/22	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Gesamtvorstellungen	391	100 %	645	100 %
Einschlusskriterien erfüllt	24	6 %	47	7 %
Ausschlusskriterien erfüllt (gesamt)	367	94 %	598	93 %
Folgevorstellung / keine Erstvorstellung	179	49 %	372	62 %
Nicht Primärtherapie der M1-Situation	147	40 %	185	31 %
Keine vorliegende Metastasierung (M0)	19	5 %	22	4 %
Fehlende Angaben zur Therapiefindung	22	6 %	19	3 %
Histologisch kein Mamma CA	4	1 %	0	

### 4.1. Patientencharakteristika

Die erste Analyse zur Einschätzung der digitalen Empfehlungsqualität basiert auf der Auswertung von 24 Patientenfällen aus dem Jahr 2018.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 7 aufgeführt. Alle eingeschlossenen Fälle waren Frauen. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 36 und 85 Jahren, im Median bei 58 Jahren. 29 % der Patientinnen waren als prä- oder perimenopausal zu werten, 71 % postmenopausal oder unter Therapie.

29 % der Karzinome waren Hormonrezeptor- und HER2 positiv (HR+/HER2+), 58 % HR+ und 13 % waren Triple negative Karzinome (HR-/HER2-; TNBC). Es ging kein HR-/HER2+ Karzinom in die Auswertung ein.

In 42 % der Fälle wurde die Metastasierung bei Erstdiagnose der Erkrankung beschrieben, bei 58 % der Fälle zeigte sich eine sekundäre Metastasierung nach zuvor kurativ intendierter Erstlinienbehandlung einer initial nicht metastasierten Erkrankung. Die meisten Patientinnen waren nicht systemisch vortherapiert (58 %).

4 % erhielten eine endokrine Vortherapie, 17 % eine kombinierte Chemo- und endokrine Vortherapie und 17 % eine Dreifachkombination von Chemo-Hormontherapie mit zusätzlicher HER2 Blockade. Eine Patientin (4 %) hatte eine Polychemotherapie bei triple negativem Mammakarzinom erhalten.

**Tab. 7 Patientencharakteristika**

	2018	2021/22
<b>Gesamtzahl</b>	24	47
<b>Alter</b>		
von/bis	39 - 83	33 - 87
Median	58	62

<b>Menopausenstatus</b>	<b>n</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>	<b>Prozent*</b>
prä/peri-menopausal < 60 Jahre	7	29 %	15	32 %
postmenopausal > 60 Jahre oder unter Therapie	17	71 %	31	66 %
Männliches Geschlecht	0		1	2 %

<b>Rezeptorstatus</b>	<b>n</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>	<b>Prozent*</b>
HR+/HER2 +	7	29 %	5	11 %
HR-/HER2 +	0	0 %	7	15 %
HR+/HER2 -	14	58 %	33	70 %
TNBC	3	13 %	2	4 %

<b>Metastasierungsmuster</b>	<b>n</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>	<b>Prozent*</b>
primär	10	42 %	16	34%
Sekundär	14	58 %	31	66 %

<b>Vortherapie</b>	<b>n</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>	<b>Prozent*</b>
keine	14	58 %	17	36 %
Endokrine Therapie	1	4 %	8	17 %
Chemo + endokrine Therapie	4	17 %	13	28 %
Chemo + endokrine Therapie + HER2- Blockade	4	17%	3	6 %
Chemotherapie bei TNBC	1	4 %	1	2 %
Chemotherapie + HER2-Blockade			5	11 %

\*Durch Rundung Ungenauigkeiten in Addition zu Gesamtwert.

HR = Hormonrezeptor; + = positiv, - = negativ; TNBC = Triple Negative Breast Cancer

Der zur Validierung des verbesserten Abfragealgorithmus verwendete zweite Datensatz von Tumorboardprotokollen der Jahre 2021 und 2022 wies, abgesehen von einer männlichen Brustkrebserkrankung, vergleichbare Patientencharakteristika auf.

Die Patientinnen waren im Median 62 Jahre alt und überwiegend postmenopausal (66 %). Die HR+/HER2- Karzinome machten mit 70 % die größte Gruppe aus, gefolgt von den HR-/HER2+

Karzinomen (15 %). HR+/HER2- beziehungsweise TNBC waren mit 11 % respektive 4 % vertreten.

In 66 % der Fälle lag eine sekundäre Metastasierung vor, in 34 % lag eine primäre Metastasierung bereits bei Erstdiagnose vor.

Anamnestisch waren 36 % der vorgestellten Fälle noch nicht systemisch vortherapiert (Therapie-naiv), 17 % der Patientinnen erhielten eine rein endokrine Vorbehandlung. 2 % der Patientinnen erhielten zuvor eine (Poly-)Chemotherapie, 28 % eine kombinierte Chemo- und Hormontherapie, weitere 6 % eine zusätzlich gegen HER2- gerichtete Therapie und in 11 % der Fälle war eine kombinierte Chemo- und HER2-gerichtete Therapie verabreicht worden.

## 4.2. Validierung der Initialversion des Therapiealgorithmus

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf den Abgleich der Initialversion des Therapiealgorithmus vor Modifikation mit den Tumorboardempfehlungen des M1 Tumorboard Mammakarzinom aus dem Jahr 2018.

### 4.2.1. Empfehlungssicherheit

Die Übereinstimmungsraten von digitaler zu originaler Therapieempfehlung sind in Tabelle 8 dargestellt. Es fand sich eine vollständige Übereinstimmung in 54 % (13) der Fälle, weitere 17 % (4) der Fälle waren als „concordant, for consideration“ zu werten. In 3 dieser Fälle forderte das Tumorboard zunächst eine erneute Histologie, vorbehaltlich derer war die Therapieempfehlung jedoch äquivalent. In einem Fall ergänzte das Tumorboard eine besser verträgliche Therapieoption als Alternative.

**Tab. 8 Gesamtübereinstimmungsraten des initialen Therapiealgorithmus**

Übereinstimmungsgrad	Absolut	Prozent
concordant, recommended	13	54 %
concordant, for consideration	4	17 %
non-concordant	7	29 %
	24	100 %

### 4.2.2. Diskonkordanz

Bei 29 % fand sich keine Übereinstimmung zwischen Therapiealgorithmus und Tumorboardempfehlung. Die Gründe hierfür sind in Tabelle 9 aufgeführt.

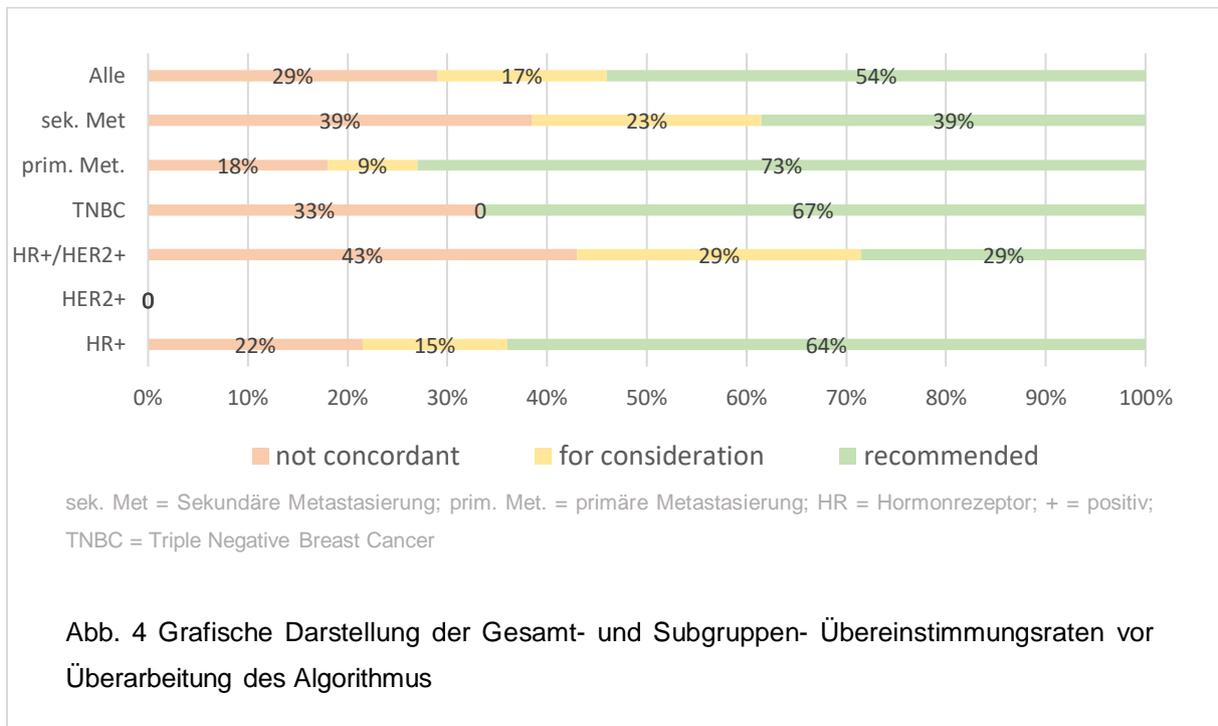
**Tab. 9 Gründe für Diskonkordanz bei Nutzung des initialen Therapiealgorithmus**

	n	Prozent vom Gesamtanteil
Not concordant	7	29 %
Histologie-Änderung (Rezeptorswitch)	4	16 %
Keine Tumorboardempfehlung	3	13 %

In 4 Fällen (16 %) beruhte die Diskrepanz auf einer Änderung der Histologie mit Rezeptorswitch, also Änderung der molekularbiologischen Marker (Hormonrezeptor- und HER2-Ausprägung), die vom Algorithmus nicht erfasst und abgefragt wird. In weiteren 3 Fällen (13 %) konnte das Tumorboard ohne vorherige weitere Diagnostik, Komplettierung des Stagings oder Einholen von Vorbefunden keine Therapieempfehlung abgeben.

#### 4.2.3. Subgruppenanalysen

Abbildung 4 und Tabelle 10 stellen die Übereinstimmungsraten der Initialversion des Algorithmus für das Gesamtkollektiv und die Subgruppen dar.



**Tab. 10 Übereinstimmungsraten des initialen Therapiealgorithmus**

	Not concordant	Concordant for consideration	recommended
Gesamt	7	4	13
%	29 %	17 %	54 %
Primär metastasiert	2	1	8
%	18 %	9 %	73 %
Sekundär metastasiert	5	3	5
%	38,5 %	23 %	38,5 %
HR+	3	2	9
%	21,5 %	14,5 %	64 %
HER2 +	0	0	0
%	%	%	%
HR+/HER2+	3	2	2
%	43 %	28,5 %	28,5 %
TNBC	1	0	2
%	33 %	0 %	67 %

HR = Hormonrezeptor; + = positiv; TNBC = Triple Negative Breast Cancer

### Metastasierungsmuster

Die Übereinstimmungsraten zwischen digitaler und originaler Therapieempfehlung lagen für das primär metastasierte Mammakarzinom bei 82 %, wobei 73 % vollständig übereinstimmten. In einem Fall (9 %) empfahl das Tumorboard ergänzend zur übereinstimmenden Systemtherapie die histologische Sicherung der Metastasierung zur Beurteilung des Rezeptorstatus.

Zwei Fälle (18 %) waren als nicht übereinstimmend zu werten. In einem Fall war dies auf eine fehlende Therapieempfehlung des Tumorboards zurückzuführen, die im Fehlen von Vorbefunden begründet war. Im zweiten Fall wurde das Karzinom im Freitext der Tumorboardanmeldung als Hormonrezeptor positiv, HER2 negativ beschrieben und vom Tumorboard nach Diskussion mit der Pathologie als Triple negatives Karzinom bewertet. Hieraus resultierte eine differente Therapieempfehlung des Tumorboards.

Für das sekundär metastasierte Mammakarzinom lag die Übereinstimmungsrate bei 61,5 %, wobei 38,5 % der Fälle vollständig konkordant waren. 3 Fälle, 23 %, waren als „concordant, for consideration“ zu werten:

- Das Tumorboard gab in einem Fall ergänzend zur übereinstimmenden Systemtherapie eine weniger toxische Therapiealternative an.
- In zwei Fällen forderte das Tumorboard vor Durchführung der mit dem Therapiealgorithmus übereinstimmend vorgeschlagenen Systemtherapie die Erneuerung der Histologie.

In 38,5 % (5 Fälle) stimmte die Empfehlung des Therapiealgorithmus nicht mit der des Tumorboards überein:

- 2 fehlende Therapieempfehlungen des Tumorboards, das zunächst eine Erneuerung der Histologie forderte.
- In 3 Fällen erfasste die Abfragelogik eine Änderung der Tumorbiologie (Rezeptorstatus, HER2 Status) nicht, was zu falschen Empfehlungen des Therapiealgorithmus führte.

### **Tumorbiologie**

Das isoliert Hormonrezeptor-positive Mammakarzinom machte mit 14 Fällen in der vorliegenden Auswertung einen Großteil der Karzinome aus (58 %).

Nach erfolgreicher Therapiefindung fand sich eine Übereinstimmung in 78,5 % der Fälle, davon zeigten sich 64 % vollständige Übereinstimmung, 14,5 % (2) waren als „concordant, for consideration“ zu werten. Das Tumorboard forderte in beiden Fällen eine Erneuerung der Histologie vor Einleitung der in Übereinstimmung mit dem Therapiealgorithmus empfohlenen Therapie.

Die beiden Fälle der Diskonkordanz kamen durch fehlende Therapieempfehlungen des Tumorboards zustande, das in einem Fall eine komplette Erneuerung der Histologie forderte. Im zweiten Fall war die fehlende Tumorboardtherapieempfehlung in einer Diskrepanz der vorliegenden Radiologiebefunden begründet, die zunächst geklärt werden sollte.

Für das Hormonrezeptor- und HER2 positive Mammakarzinom lag die Übereinstimmungsrate bei 57 %. Dabei waren 28,5 % als „concordant, for consideration“ einzustufen, das Tumorboard ergänzte der Therapieempfehlung:

- Die Forderung nach einer Erneuerung der Histologie.
- Eine weniger toxische Therapiealternative für die betagte Patientin.

In 43 % kam keine Übereinstimmung zwischen Therapiealgorithmus und Tumorboard zustande:

- Es fand sich eine fehlende Therapieempfehlung des Tumorboards aufgrund eines unvollständigen Stagings.
- In zwei Fällen erfasste die Abfragelogik eine Änderung der Tumorbiologie seit Erstdiagnose nicht und gab eine falsche Therapieempfehlung ab.

Das triple negative, also Hormonrezeptor negative und HER2 negative Mammakarzinom ging mit drei Fällen in die Auswertung ein.

In zwei Fällen (67 %) gab es vollständige Übereinstimmungen. Die nicht übereinstimmende Therapieempfehlung resultierte aus einer von der Abfragelogik nicht erfassten Änderung der Tumorbiologie, die zu einer fehlerhaften Empfehlung des Algorithmus führte.

Die Auswertung umfasste kein HER2 positives, Hormonrezeptor-negatives Mammakarzinom.

#### **4.3. Validierung des überarbeiteten Therapiealgorithmus**

Nach Modifizierung der dem Therapiealgorithmus zu Grunde liegenden Abfragelogik erfolgte die Validation anhand der Tumorboardbeschlüsse des M1 Tumorboard Mammakarzinom des CIO der Universitätsklinik Köln von 01/2021 bis 04/2022.

Von 645 Fällen wurden 47 in die Analyse eingeschlossen. Die Gründe für den Studienausschluss sowie die Charakteristika des Datensatzes sind in den Tabellen 6 und 7 und aufgeführt und vergleichbar mit jenen des Datensatzes von 2018.

##### **4.3.1. Empfehlungssicherheit des modifizierten Therapiealgorithmus**

Die Übereinstimmungsrate zwischen Empfehlung des modifizierten Therapiealgorithmus und des Tumorboards sind in Tabelle 11 dargestellt.

Nach erfolgreicher Therapiefindung lag die Übereinstimmungsrate auf alle Fälle bezogen bei 85 % (45 % recommended, 40 % for consideration), für das HR+/HER2- Mammakarzinom bei 88% (36 % bzw. 52 %), für HR-/HER2+ 57 % (alle recommended), für HR+/HER2+ 100 % (60 % bzw. 40 %) und TNBC 100 % (alle recommended).

Das primär metastasierte Mammakarzinom wies eine Übereinstimmungsrate von 94 % (75 % bzw. 19%) auf. Für das sekundär metastasierte Mammakarzinom fand sich eine Übereinstimmung in 81 % (29 % bzw. 52%) der Fälle.

**Tab. 11 Übereinstimmungsraten des modifizierten Therapiealgorithmus**

	Not concordant	Concordant	
		for consideration	recommended
Gesamt	7	19	21
%	15 %	40 %	45 %
Primär metastasiert	1	3	12
%	6 %	19 %	75 %
Sekundär metastasiert	6	16	9
%	19 %	52 %	29 %
HR+/HER2-	4	17	12
%	12 %	52 %	36 %
HER2 +/HR-	4	0	3
%	57 %	0 %	43 %
HR+/HER2+	0	2	3
%	0 %	40 %	60 %
TNBC	0	0	2
%	0 %	0 %	100 %

HR = Hormonrezeptor; + = positiv; - = negativ; TNBC = Triple Negative Breast Cancer

#### 4.3.2. Diskonkordanz

Die Ursachen für Diskonkordanzen sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Fehlende Übereinstimmungen waren in 8% auf fehlende Therapieempfehlungen des Tumorboards zurückzuführen. Die fehlenden Tumorboardempfehlungen waren in unklaren Radiologie- oder Histologiebefunde begründet, die es zunächst zu klären galt.

Zudem wurden in 2 Fällen (4 %) vollständig andere Therapien empfohlen. In beiden Fällen handelte es sich um ein unter HER2-Blockade sekundär metastasiertes, HER2-positives Mammakarzinom. Die Abfragelogik empfahl in beiden Fällen die Umstellung der Therapie auf T-DM1, wohingegen das Tumorboard die Fortführung der dualen HER2- Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab vorsah.

In einem Fall konnte aufgrund eines Rezeptorswitches eines sekundär metastasierten Karzinoms, welches initial HR+ und TNBC war, keine digitale Therapieempfehlung abgegeben werden. Der Algorithmus empfahl jedoch die Vorstellung und Diskussion mit einem erfahrenen Brusttumorzentrum.

**Tab. 12.1 Gründe für Diskonkordanz bei Nutzung des modifizierten Therapiealgorithmus**

	n	Prozent vom Gesamtkollektiv
Not concordant	7	15 %
Andere Therapie empfohlen	2	4 %
Tumorboard empfiehlt zunächst Befundklärung	4	9 %
Keine digitale Empfehlung	1	2 %
Concordant, for consideration	19	41 %
TuBo Erneuerung Histologie, sonst idem	9	19 %
TuBo: umfassendere Therapieempfehlung, ergänzende Alternative	5	11 %
Andere, korrekte Therapie empfohlen	5	11 %

Sofern sich eine teilweise Übereinstimmung („concordant, for consideration“) zeigte, waren die Differenzen beider Empfehlungen zumeist auf eine vom Tumorboard geforderte Erneuerung der Histologie beim sekundär metastasierten Mammakarzinom zurückzuführen (19%). Die empfohlene Systemtherapie stimmte dabei überein.

In 5 Fällen (11 %) ergänzte das Tumorboard eine weitere Therapiealternative:

- Aromataseinhibitor + CDK4/6 Inhibitor oder Alpelisib/Fulvestrant (original) vs. AI/CDK4/6 Inhibitor (digital)
- Deruxetan oder T-DM1 (original) vs. T-DM1 (digital)
- In der Originalen Empfehlung ergänzende HER2 gerichtete Therapie empfohlen, für den Fall, dass die (noch ausstehende Histologie) den Nachweis einer HER2 Überexpression erbringt
- Antihormonelle Therapie + CDK4/6 Inhibitor oder Verlaufskontrolle in 3 Monaten (original) vs. Antihormonelle Therapie + CDK4/6 Inhibitor (digital)
- Capecitabine + Bevacizumab oder Olaparib (original) vs. PARP Inhibitor mono (digital)

In 5 Fällen (11 %) empfahl das Tumorboard eine korrekte Therapiealternative, die vom Therapiealgorithmus empfohlene Therapie fand keine Erwähnung.

- Duale HER2-Blockade (original) vs. T-DM1 (digital)

- In 4 Fällen empfahl das Tumorboard eine antihormonelle Therapie mit Letrozol, der Therapiealgorithmus empfahl Fulvestrant

#### 4.4. Vergleich beider Therapiealgorithmen

Abbildung 5 zeigt einen Vergleich der Übereinstimmungsraten des ursprünglichen und des modifizierten Therapiealgorithmus.

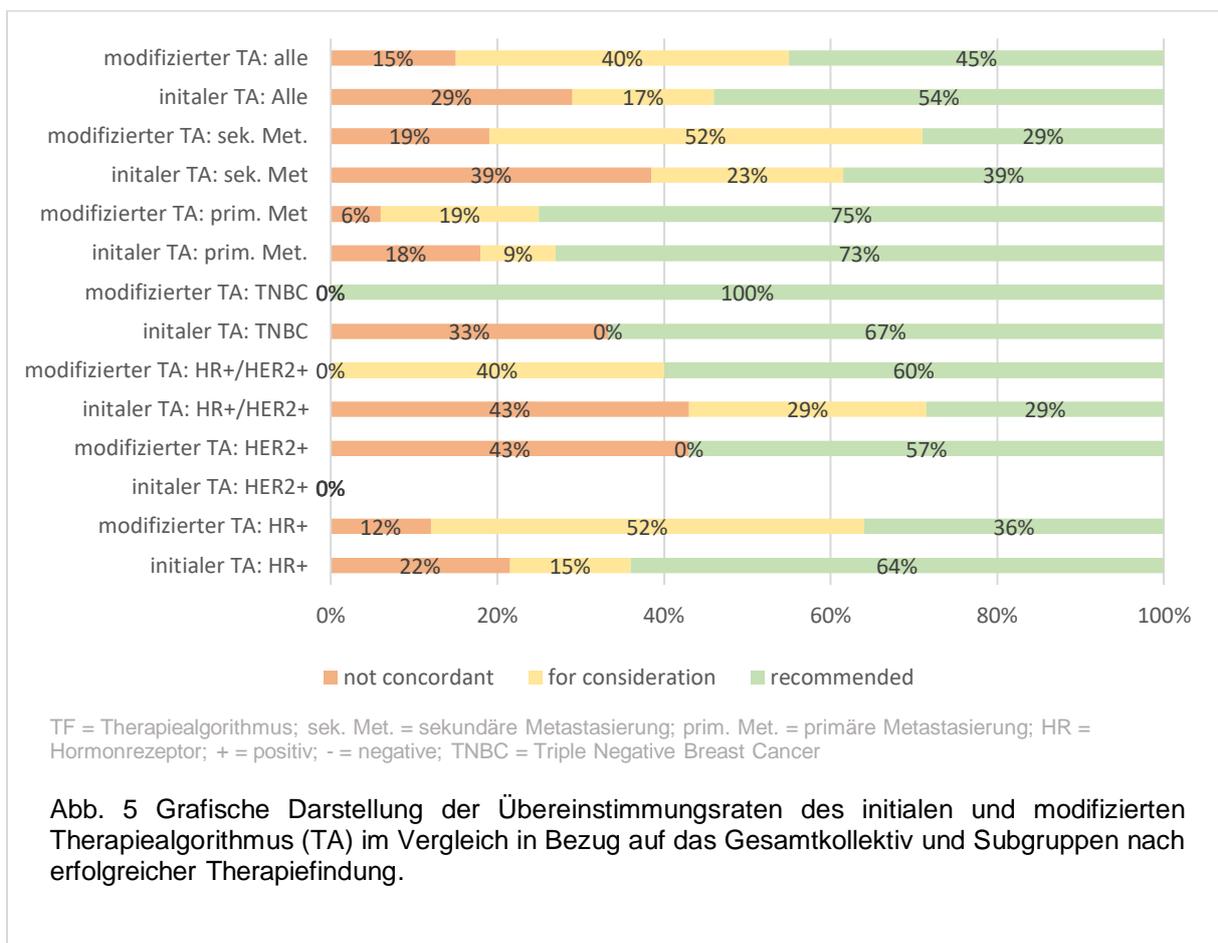


Tabelle 13 führt den statistischen Vergleich der Übereinstimmungen digitaler und originaler Therapieempfehlung beider Algorithmusversionen mittels Fisher Test auf.

Das Gesamtkollektiv betrachtet gelang durch die Optimierung der Abfrage-logik eine Steigerung der Übereinstimmungs-raten von 71 % auf 85 %, wobei sich mit einem p-Wert von 0,209 keine statistische Signifikanz zeigte. Ein Anstieg der Übereinstimmungs-raten konnte dabei für alle Subgruppen beschrieben werden. In zwei Subgruppen (HR+/HER2+, TNBC) fand sich eine 100% Übereinstimmungs-rate (concordant, for consideration und recommended). Statistisch signifikante Unterschiede der beiden Algorithmen hinsichtlich der Empfehlungssicherheit fanden sich dabei jedoch auch in den Subgruppen nicht.

**Tab. 13 statistischer Vergleich der Übereinstimmunsraten zwischen Algorithmus und Tumorboard mittels exaktem Fisher Test beider Algorithmusversionen**

Klinische Charakteristiken	Übereistimmungen n (%) zwischen Algorithmus und Tumorboard		p-Wert
	initiale Version	modifizierte Version	
Gesamtanzahl	24	47	
<b>Gesamtkollektiv</b>	17 (71 %)	40 (85 %)	0.209
<b>Menopausenstatus</b>			0.209
prämenopausal	5 (71 %)	14 (93 %)	0.227
postmenopausal	12 (70 %)	25 (80 %)	0.486
<b>Tumorbiologie</b>			0.209
HR pos, HER2 neg	11 (78 %)	29 (88 %)	0.410
HR pos und HER2 pos	4 (57 %)	5 (100 %)	0.205
HER2 pos, HR neg	0	3 (43 %)	
TNBC	2 (66 %)	2 (100 %)	1.000
<b>Metastasierung</b>			0.209
primär	8 (80 %)	15 (94 %)	0.538
sekundär	9 (64 %)	25 (81 %)	0.247
<b>Systemische Vortherapie</b>			0.133
nein	11 (78 %)	16 (94 %)	0.228
ja	6 (60 %)	24 (80 %)	0.197

HR = Hormonrezeptor; TNBC = Triple Negative Breast Cancer; pos = positiv;

neg = negative; n = Anzahl

Signifikanzniveau  $p < 0,05$

#### 4.5. Regressionsanalyse

Mittels binärer logistischer Regression konnten, unter Betrachtung des Gesamtkollektivs, Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung zwischen digitaler und originaler Therapieempfehlung ermittelt werden. Regressionskoeffizient B, Signifikant und Odds-Ration (EXP B) sind in Tabelle 14 aufgetragen.

**Tab. 14 Logistische Regression mit AV Konkordanz**

	Regressions- koeffizient B	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	,007	,852	1,007	,934	1,086
Therapiefinder	1,204	,154	3,333	,637	17,426
Metastasierung	-,139	,923	,870	,052	14,683
systemische Vortherapie	-1,271	,391	,280	,015	5,109
Konstante	1,991	,312	7,322		

R<sup>2</sup>=,142

Eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Übereinstimmung fand sich bei höherem Alter der Patientinnen, sowie bei Nutzung des modifizierten Therapiefinders. Eine geringere Wahrscheinlichkeit konnte für jene mit sekundärer Metastasierung und/oder systemischer Vortherapie beobachtet.

Für keine der genannten Charakteristiken waren die ermittelten Werte signifikant.

## 5. Diskussion

### 5.1. Modifikation des Therapiealgorithmus

Die Grundlage der weiteren Arbeit lieferte in einem ersten Schritt die Betrachtung der Gründe für Diskonkordanzen, also fehlende Übereinstimmung zwischen originaler und digitaler Therapieempfehlung der Initialversion des Algorithmus und die hieraus resultierende, eigenständig durchgeführte Anpassung des Algorithmus.

Ein Grund für Diskonkordanzen fand sich in einer von der Abfragelogik zunächst nicht erfassten Änderung der Tumorbiologie. So empfahl das Tumorboard in mehreren als „concordant, for consideration“ bewerteten Fällen des primär metastasierten Mammakarzinoms die Ergänzung der Histologie aus den Metastasen, vorbehaltlich derer war die Therapieempfehlung jedoch äquivalent. Dies erscheint nach klinischen Maßstäben sinnvoll, da ein Rezeptorswitch im Vergleich zum Primarius durchaus möglich und in 5 bis 30 % der Fälle zu beobachten ist.<sup>82-84</sup>

Die Erfassung der Tumorbiologie der sekundär metastasierten Mammakarzinome erfolgte im Therapiealgorithmus lediglich durch Abfrage der Vortherapie des lokalen Krankheitsstadiums. Ob eine erneute Histologie angefertigt wurde, und ob sich in der nun aufgetretenen sekundären Metastasierung Änderungen der Tumorbiologie ergeben haben, wurde nicht abgefragt und konnte nicht eingegeben werden. Dabei treten Änderungen im Hormonrezeptor- und HER2 Status bei sekundärer Metastasierung oder Erkrankungsprogress in etwa 30% der Fälle auf. Zumeist zeigt sich ein Verlust des Progesteronrezeptors, möglich ist jedoch auch, dass initial HER2 negative Karzinome im Rezidiv eine HER2 Überexpression aufweisen.<sup>85,86</sup>

Die Analyse der Therapieempfehlungen der Initialversion des Therapiefinders zeigte also, dass dieser nicht erfasste Rezeptorswitch, der in bis zu 30% der sekundär metastasierten oder progredienten Mammakarzinome beobachtet werden kann,<sup>82-86</sup> zu einer relevanten Rate an Diskonkordanzen führt und insbesondere auch schwerwiegende Fehler in der Therapieempfehlung mit entsprechenden Folgen für nicht korrekt behandelten Patientinnen mit sich bringt.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die Abfragelogik, auf der der Therapiealgorithmus basiert, optimiert. Als dritte Kategorie der klinischen Situation, die die erste Abfrage darstellt, wurde „sekundär metastasiert mit Änderung Rezeptorstatus“ ergänzt. Bei Auswahl dieser Kategorie wird nun der Hinweis gegeben, dass die angegebene klinische Situation nicht dargestellt werden kann. Entsprechend wird keine Therapieempfehlung erteilt, es wird aber angeraten,

den klinisch möglicherweise komplexen Fall interdisziplinär und mit einem Brustzentrum zu besprechen.

Die ergänzende Betrachtung des Ausschlusskriteriums „fehlende Vorinformationen“ zeigte zudem, dass diese in einer relevanten Anzahl an Fällen (35 % der unvollständigen Informationen zur Tumorbiologie) auf fehlende Angaben zum PIK3CA Status zurückzuführen sind. Diesen benötigt die Abfragelogik zur Festlegung der Therapie des sekundär metastasierten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Eine PIK3CA-gerichtete Therapie mit Alpelisib wird in der S3-Leitlinie dabei aber erst in der Zweitlinientherapie der Metastasierung empfohlen und spielt in der Erstlinientherapie des metastasierten Stadiums nur in Einzelfällen eine Rolle.<sup>10</sup> Die Abfrage dieses Parameters wurde entsprechend ausgesetzt.

Durch die Modifikation konnte die Empfehlungssicherheit von 71 % auf 85 % Gesamtübereinstimmung gesteigert werden. Diese Ergebnisse fanden sich nicht nur in der Gesamtanalyse, sondern auch in den Subgruppenanalysen, in denen bis zu 100 % Übereinstimmung erzielt werden konnten. Die Regressionsanalyse konnte einen positiven Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung für die modifizierte Version des Algorithmus feststellen. Limitierend muss erwähnt werden, dass die statistischen Berechnungen keine signifikanten Werte erbrachten.

Die Modifikation der Abfragelogik führte also zu einer breiteren und sicheren Anwendbarkeit des Therapiealgorithmus und ist als eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit herauszustellen.

Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass digitale Entscheidungshilfen nur dann als „Decision Support System“ eingesetzt werden können, wenn sie regelmäßig gegen die Wirklichkeit abgeglichen und bei Bedarf an Neuerungen angepasst werden.

## **5.2. Limitationen**

### **5.2.1. Limitationen der Studie**

Die kleine Fallzahl und die möglicherweise hieraus resultierende fehlende statistische Signifikanz stellt die größte Limitation der vorliegenden Studie dar.

Es stellt sich daher die Frage, worauf die geringen Studieneinschlussraten zurückzuführen sind. Eine Annahme ist, dass die Krebszentren der Unikliniken durch die Vielzahl der vor Ort ansässigen Behandlungsdisziplinen sowie aufgrund der Möglichkeit zur Durchführung

experimenteller Krebstherapien nicht selten der Behandlungsort vielfach vorerkrankter oder mehrfach rezidivierter Patienten darstellt. Ihr Case Mix Index, ein Maß für die durchschnittliche Fallschwere,<sup>87</sup> lag im Jahr 2018 mit 1,57 deutlich über dem Durchschnitt der deutschen Krankenhäuser von 1,19.<sup>88,89</sup>

Oft stellt nicht nur die Therapiefindung, sondern schon die Diagnostik der Erkrankung selbst die Behandler auch an den Unikliniken vor große Herausforderungen. So gilt es in den Tumorkonferenzen nicht selten die Frage zu klären, ob die extern angefertigte bildgebende Diagnostik, die von Patienten mitgebracht wurde, ausreichend ist, welcher Metastasenherd einer Biopsie sinnvoll zugänglich ist oder welches molekularbiologische Panel angefordert werden soll. Auch die unzureichende Dokumentation von mutmaßlich bereits vorhandenen Informationen wird in Tumorboards oft bemängelt und stellt einen Grund zur Wiedervorstellung dar. Dies führt in den Tumorkonferenzen zu einer großen Zahl an Patientenfällen, die schon während des Diagnostikprozesses teilweise mehrfach vorgestellt werden, ohne dass eine Therapieempfehlung erteilt wird. Dies verdeutlicht auch der Ausschluss von insgesamt 94 % (2018) bzw. 93 % (2021/22) der Fälle aus der Primärauswertung, die je in etwa Häufig auf Mehrfachvorstellungen und rezidierte/ progrediente metastasierte Mammakarzinome zurückzuführen waren.

### **5.2.2. Limitationen des Therapiealgorithmus**

Die Vielzahl an Therapieoptionen bereits vorthesapierter Karzinome, die sich neben Tumorbiologie und Genetik auch nach Patientinnen-eigenen Faktoren wie Alter, Menopausenstatus und Vorerkrankungsprofil richten muss, und die oft auch einer klinischen Einschätzung bedarf, scheint von computergestützten Systemen kaum erfassbar. Dies verdeutlicht auch die durchgeführte Regressionsanalyse, die eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Übereinstimmung bei sekundärer Metastasierung oder systemischer Vortherapie fand.

Die Betrachtung der Ursachen für abweichende Empfehlungen zeigt weitere Limitationen des Therapiealgorithmus auf.

Die Unvollständigkeit der zur Therapiefindung notwendigen Informationen wurde als letztes Ausschlusskriterium definiert und resultierte in einem Ausschluss von 6 % (n = 22) der Fälle von 2018 sowie 3 % (n = 19) der Fälle von 2021 und 2022.

Sie war zumeist in der lückenhaften Dokumentation der Tumorboardanmeldung begründet, die für das M1 Tumorboard Mammakarzinom am CIO der Uniklinik Köln im Wesentlichen als Freitext erfolgt. Vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Analyse konnten auch Kim et al.<sup>90</sup> 2018 feststellen, dass *Watson for Oncology* deutlich geringere Übereinstimmungsdaten mit

den klinisch getroffenen Therapieentscheidungen aufwies, wenn entscheidende Informationen, im Fall der genannten Studie zum Gene Expression Assay, fehlten.<sup>90</sup> Für die Arbeit mit digitalen Algorithmen ist also das Vorhandensein einer vollständigen Diagnostik unerlässlich, die im Falle der sekundären Metastasierung des Mammakarzinoms ein über den Hormonrezeptor- und HER2-Status hinausgehendes molekularpathologisches Panel umfasst. Sind diese Informationen nicht gegeben, kann der Therapiealgorithmus, vergleichbar zu anderen digitalen Unterstützungssystemen,<sup>90</sup> keinen Therapievorschlag erteilen.

Berardi et al.<sup>42</sup> beschrieben einen ähnlichen Effekt intransparenter Informationen zu Erkrankung, Diagnostik, Vortherapien und Begleiterkrankung auch auf die Qualität der Tumorboardbeschlüsse. Auch in der vorliegenden Analyse konnte das Tumorboard in einigen Fällen aufgrund unvollständiger Informationen keine Therapieempfehlung erteilen.

Die Anpassung der Eingabemaske für Tumorboardanmeldungen, in der zur optimalen Erfassung therapierrelevante Informationen beispielsweise in Form eines Single- oder Multiple Choice Systems eingegeben werden könnten, scheint erwägenswert. Sie ist jedenfalls dann, wenn digitale Unterstützungssysteme in die Anmeldung implementiert werden sollen, unumgänglich.

Gleich mehrere Kasus, in denen eine Diskrepanz zwischen der Empfehlung des Therapiealgorithmus und Tumorboard auftrat, verdeutlichen den Stellenwert einer gemeinsamen, interdisziplinären Falldiskussion, die mit einem verbesserten Überleben der Patienten einhergeht.<sup>42</sup> Sie ermöglicht die Identifizierung diskrepanter, unklarer Befunde sowie deren Klärung, Interpretation und Einordnung in den klinischen Kontext.

In einem Fall kam die Differenz zwischen Tumorboard und Therapiealgorithmus durch eine andere Wertung des Hormonrezeptor-Status zustande. Im Freitext der Tumorboardanmeldung, der als Quelle für die Eingabe in den Algorithmus diente, wurde das Karzinom als Hormonrezeptor-positiv beschrieben und ging als solches in die Abfrage des Algorithmus ein. Aus der Empfehlung des Tumorboards geht jedoch hervor, dass das Karzinom, nach interdisziplinärer Diskussion mit der Pathologie, aufgrund einer allenfalls schwachen Hormonrezeptorexpression als nahezu Triple Negatives Mammakarzinom zu werten war. Die Therapieempfehlung des Tumorboards wich daher entsprechend und korrekter Weise ab.

Auch durch fehlende Therapieempfehlungen des Tumorboards kamen Diskrepanzen zwischen Therapiealgorithmus und Tumorboard zustande. Dabei wurden in der interdisziplinären Diskussion die vorliegenden, dem Therapiealgorithmus ausreichenden Informationen nicht als genügend empfunden, um eine Therapieempfehlung zu erteilen. In einem Fall ergab sich eine Diskrepanz zwischen dem schriftlichen Befund der externen Bildgebung und der Befundung durch die Radiologie im Rahmen des Tumorboards, die es

zunächst zu klären galt. In den anderen beiden Fällen fehlten entweder Staginguntersuchungen oder Vorbefunde zu anderen Therapien, die ebenfalls zunächst eingeholt werden sollten.

### 5.3. Vergleich mit Vorarbeiten

Mit 87 % Gesamtübereinstimmung nach Modifikation des Therapiealgorithmus lagen die Übereinstimmungsraten des Algorithmus zur Therapiefindung des metastasierten Mammakarzinoms unter denen, die mit für andere Tumorentitäten entwickelten Therapiealgorithmen erreicht werden konnten. So lagen die Übereinstimmungsraten für gastrointestinale Karzinome (Ösophagus, Magen, Pankreas, Kolon, Rektum) meist bei ca. 95 % (90,4 % - 95,4 %).<sup>75</sup> Beim Prostatakarzinom erreichte der Therapiealgorithmus über alle Stadien hinweg Übereinstimmungsraten von nahezu 100 %, <sup>74</sup> beim Nierenkarzinom 98,4 %.<sup>76</sup>

Somashekhar et al.<sup>52</sup> überprüften in einer 2018 publizierten Studie die Anwendbarkeit von IBMs *Watson for Oncology* auf die Therapiefindung für Mammakarzinome in Indien. Die Arbeit stellt eine der größten Vergleichsarbeiten dar. Sie fanden in Bezug auf das metastasierte Mammakarzinom einen statistisch signifikant höheren Anteil an fehlenden Therapieempfehlungen und Diskonkordanz als in früheren Stadien, in denen sich bis zu 97% Übereinstimmung zwischen *Watson for Oncology* und klinisch gefällten Therapieentscheidungen zeigten. Die Übereinstimmung im Gesamtkollektiv lag bei 93 %, in 5 % waren die Empfehlungen divergent. Vergleichbar mit dieser Studie konnten im Stadium IV 86 % Übereinstimmung beschrieben werden (61 % recommended, 25 % for consideration), in 8 % wichen die Empfehlungen voneinander ab (Tabelle 15 im Anhang).

Auch Xu et al., die 2019 die Übereinstimmungsraten zwischen *Watson for Oncology* und der Therapieempfehlung von Ärzten in China analysierten, fanden für die metastasierten Mammakarzinome deutlich niedrigere Therapieübereinstimmungsraten als für die frühen Karzinomstadien. In Abhängigkeit der Tumorbiologie konnten im Stadium IV Übereinstimmungsraten von 36 – 67 % erreicht werden, wobei eine Verbesserung der Ergebnisse nach Modifikation des Algorithmus beobachtet werden konnte. Die Diskonkordanzen kamen zumeist durch eine abweichende klinische Einschätzung zu Stande, die ein digitales Unterstützungsmedium nicht geben kann. Weiterhin führten die Autoren die geringen Konkordanzraten auf die hohe biologische, genomische und klinische Komplexität des metastasierten Mammakarzinoms zurück, die auch als Erklärung der Ergebnisse dieser Arbeit dienen kann.<sup>91</sup>

Ob komplexe Fälle metastasierter Mammakarzinome anhand der Übereinstimmungen der Empfehlungen eines KI-basierten Decision Support System und eines Tumorboards erkannt werden können, untersuchten Thien et al.<sup>92</sup> an der Sorbonne Paris, mit dem Ziel, in der Tumorboardvorbereitung ein besseres Augenmerk auf solche Fälle legen zu können. Mit Übereinstimmungsraten von unter 40 % zwischen OncoDoc, dem genutzten Decision Support System auf Basis einer künstlichen Intelligenz, und Tumorboard wurden diese jedoch als bei weitem nicht ausreichend erachtet, um Tumorboards zu entlasten.<sup>92</sup>

Der Vergleich mit Decision Support Systemen, die auf künstlichen Intelligenzen basieren, weist der hier getestete Algorithmus also höhere Übereinstimmungsraten auf.

#### **5.4. Einordnung der Ergebnisse in den Gesamtkontext**

Durch substantielle Erkenntnisse in der molekularbiologischen Grundlagenforschung hat sich das Verständnis für die Entstehung von Tumorerkrankungen in den vergangenen Jahrzehnten erheblich vertieft. Entsprechend haben sich hieraus neben neuen Diagnostikansätzen zahlreiche Neuerungen insbesondere in der medikamentösen Tumorthherapie ergeben, die sich stetig weiterentwickeln und die aufgrund ihrer Vielzahl für den einzelnen Onkologen kaum mehr überschaubar sind. So lag die Anzahl an in Deutschland neu zugelassenen onkologischen Therapeutika von 2019 bis 2021 bei 34, neue Supportivmedikamente zur Linderung der Nebenwirkungen nicht mitgezählt.<sup>93</sup> Weitere 23 befanden sich, Stand 31.3.22, im Zulassungsverfahren.<sup>94</sup>

Von 2017 bis 2022 wurden europaweit 58 neue aktive Substanzen in der Krebstherapie zugelassen, in den vergangenen 20 Jahren lag diese Zahl bei 144 Neuzulassungen. Ein Großteil der Substanzen ist für den Einsatz in der Behandlung solider Tumor vorgesehen. Zuletzt waren insbesondere Immuntherapeutika Gegenstand von Entwicklung und Forschung, wobei aktuell mehr als 5.500 Studien weltweit den Einsatz von PD-1/L1 Inhibitoren untersuchen.<sup>95</sup>

Gleichzeitig steigt die Anzahl an Krebspatienten aufgrund einer geringeren altersbereinigten Sterblichkeit sowie aufgrund des demografischen Wandels bei gleichbleibender Neuerkrankungsrate merklich an.<sup>96</sup> Dies macht sich sowohl in der ambulanten als auch der stationären Versorgung der Patienten bemerkbar. Lag 1991 die Fallzahl an Krankenhausbehandlungen bei 14,5 Millionen, fand sich 2019 eine Fallzahl von 19,5 Millionen. Indes ist die Zahl belegbarer Betten im gleichen Zeitraum um mehr als 150.000 gesunken.<sup>97</sup> Dies resultiert im Arbeitsalltag in einer deutlichen Mehrbelastung der Ärzte, die mehr und insbesondere kränkere Patienten mit weniger verfügbaren Betten behandeln müssen.<sup>92</sup> Dabei ist insbesondere der Anteil der über 70-jährigen Krebspatienten, die ein mutmaßlich breiteres Vorerkrankungsprofil mitbringen, in den vergangenen Jahren angestiegen. Die Anzahl an

ambulant behandelten Tumorpatienten ist im Zeitraum von 2008 bis 2013 um 17,8-18,5 % gewachsen.<sup>98 S.97-99</sup>

Am CIO der Uniklinik Köln werden die Fälle onkologischer Patienten in insgesamt 24 zumeist wöchentlich stattfindenden Tumorkonferenzen besprochen.<sup>46</sup> Bei 24.000 jährlich behandelten Patienten<sup>99</sup> entspricht das einer Fallzahl von 19,23 PatientInnen pro Tumorkonferenz, die je für 30-60 Minuten angesetzt sind. Mehrfachvorstellungen, die aufgrund langwieriger und rezidivierender Erkrankungsverläufe anfallen, wurden hier nicht mitgerechnet. Es bleiben pro Patientenfall im Durchschnitt also bestenfalls circa 1,5 bis 3 Minuten, in denen anhand oft komplexer Krankengeschichten, klinischer, histologischer und radiologischer Befunde inklusive Vorbefunde, eine auf den neuesten Stand der Wissenschaft angepasste Therapieentscheidung getroffen werden muss.

Die im nationalen Krebsplan festgelegte, obligate Vorstellung aller Patienten in Tumorkonferenzen - die Anzahl der Patienten nimmt dabei wie oben genannt stetig zu und die möglichen Therapieoptionen werden zunehmend komplexer - stellt aufgrund fehlender Zeit im klinischen Alltag also ein Dilemma dar. Um dieses in Bezug auf metastasierte Mammakarzinome zu adressieren, wurde der Therapiealgorithmus „metastasiertes Mammakarzinom“ entwickelt, der perspektivisch die Grundlage einer digitalen Entscheidungsunterstützung bieten soll.

Die hohe Rate an Therapiefindungen und Übereinstimmung insbesondere der klinisch unkomplizierten Fälle der primär metastasierten Mammakarzinome verdeutlicht dabei die Anwendbarkeit in Bezug auf Standardfälle, in denen der vorliegende Therapiealgorithmus als Experten-kuratiertes System im Vergleich mit den Vorarbeiten zu KI-basierten Systemen wie Watson for Oncology und OncoDoc überlegen ist.<sup>52,87-89</sup>

Die Betrachtung der Anzahl an Studienausschlüsse zeigt auch, dass der vorliegende Therapiealgorithmus aktuell einen Großteil der klinischen Situationen der an der Uniklinik Köln behandelten Fälle nicht erfasst. Dies betrifft insbesondere die Rezidivtherapie des metastasierten Mammakarzinoms, die in der vorliegenden Studie nahezu die Hälfte aller Fälle ausmachte. Limitationen ergeben sich weiter in der Entscheidungsfindung klinisch komplexerer Situationen wie sekundärer Metastasierung oder bei Veränderung der Tumorbiologie. Die Behandlung dieser Situationen stellt nicht selten eine diffizile Herausforderung dar. Ebenso wie die Auswertung entsprechender Vorarbeiten, veranschaulichen die Ergebnisse dieser Studie die Überlegenheit einer interdisziplinären Fallbesprechung insbesondere komplizierterer Fälle. Sie gibt die Möglichkeit zur Diskussion diagnostischer und therapeutischer Optionen unter Beachtung patienteneigener Faktoren, wie Vor- und Begleiterkrankungen, Vortherapien, möglicher Therapieunverträglichkeiten und

klinischer Fitness, und kann Raum zur mündlichen Ergänzung und interdisziplinären Interpretation von vorliegenden Informationen und Befunden schaffen.

## **5.5. Abschließende Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Frage, ob die Implementierung digitaler Entscheidungshilfen in die Therapieplanung metastasierter Mammakarzinome eine Möglichkeit zur Qualitätssicherung bieten kann.

Diese Studie verdeutlicht zunächst die Limitationen digitaler Entscheidungshilfen in der häufig komplexen klinischen Situation metastasierter Mammakarzinome. Sie bestätigt dadurch den Stellenwert und die Notwendigkeit einer ausführlichen interdisziplinären Falldiskussion mit entsprechend ausreichender Zeit, die für jeden einzelnen Fall zur Verfügung stehen muss.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen dennoch, dass eine digitale Entscheidungsunterstützung auch in der Therapieplanung metastasierter Mammakarzinome Unterstützung bieten kann. Nach Freigabe der digitalen Empfehlungen durch qualifizierte Fachärzte vorab der Tumorkonferenz kann die interdisziplinäre Diskussion definierter, unkomplizierter Standardfälle entfallen und somit wertvolle Zeit zur ausführlichen Diskussion komplexer, nicht eindeutiger Fälle generiert werden.

Die Implementierung digitaler Therapieentscheidungshilfen in die Anmeldemasken von Tumorboards kann also eine wertvolle Option zur Qualitätssicherung der Tumorkonferenzen darstellen.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1: Bundesgesundheitsministerium. Der Nationale Krebsplan stellt sich vor. Berlin. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/der-nationale-krebsplan-stellt-sich-vor.html> (Zuletzt abgerufen am 20.02.2022).
- 2: Krebs in Deutschland 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin, 2021. S. 24f, 88.
- 3: Rhiem K, Schmutzer RK. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. In: Onkologie 2015; Band 21: S.202-210.
- 4: Onko-Internetportal. Brustkrebs, Mammakarzinom. <https://www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs.html> (Zuletzt abgerufen am 25.05.2022).
- 5: Onko-Internetportal. Ursachen und Risikofaktoren für Brustkrebs. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html> (Zuletzt abgerufen am 25.05.2022).
- 6: AGO e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Guidelines Breast Version 2022.1D. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien\\_Literatur/AGO\\_2022D\\_02\\_Brustkrebsrisiko\\_Genetik\\_und\\_Praevention\\_REF.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien_Literatur/AGO_2022D_02_Brustkrebsrisiko_Genetik_und_Praevention_REF.pdf) (Zuletzt abgerufen am 26.05.2022).
- 7: Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.
- 8: Wörmann, B., et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. Kapitel 3.2. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau> (Zuletzt aufgerufen am 26.05.2022).
- 9: GBA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen in Bundesanzeiger. Berlin, Bundesanzeiger Verlag. Veröffentlicht am 08.07.2016.

10: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, S. 58. AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom> (Zuletzt abgerufen am: 31.05.2022).

11: Bonnie N Joe. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. UpToDate 2022. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer> (Zuletzt abgerufen am 31.05.2022).

12: Roche Pharma AG. Herceptin Produkt Information. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 28.05.22).

13: Hudis CA. Trastuzumab - mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39-51.

14: Olayioye MA. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Res.* 2001;3(6):385-9.

15: Penault-Llorca F, Bilous M, Dowsett M. Emerging technologies for assessing HER2 amplification. *Am. J. Clin. Pathol.*, October 2009;132(4):539–48.

16: Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:151.

17: Osoba D. Health-related quality of life as a treatment endpoint in metastatic breast cancer. *Can J Oncol* 1995; 5 Suppl 1:47.

18: Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2395.

19: Swain SM, et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724.

20: Rimawi M, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive an Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2826-2835.

21: Turner NC, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:1926-1936.

22: Rugo HS, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 174:719-729.

23: Im SA, et al. Overall survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381:307-316.

24: Tripathy D, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):904-915.

25: Fehm et al. Hormontherapie bei Brustkrebs. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/therapie/hormontherapie.html> (Zuletzt aufgerufen am 31.05.2022).

26: Herdegen, T., *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage; Thiemeverlag, 2010.

27: AstraZeneca AB. Produktinformation Faslodex. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 28.05.2022).

28: Corbin, C.J., et al. Isolation of a full-length cDNA insert encoding human aromatase system cytochrome P-450 and its expression in nonsteroidogenic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988; 85:8948-8952.

29: Pandy JCP, et al. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019 Nov8;19(1):1065.

30: Gene symbol report | HUGO Gene Nomenclature Committee.  
<https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/symbol/ERBB2> (Zuletzt abgerufen am 15.07.2022).

31: Roche Pharma AG. Perjeta Produkt Information.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 28.05.2022).

32: Checkpoint-Inhibitoren, Gelbe Liste. <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/checkpoint-inhibitoren> (Zuletzt abgerufen am 15.07.2022).

33: DKG. Immunonkologie: mit dem Immunsystem den Krebs bekämpfen.  
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/immunonkologie-mit-dem-immunsys.html>  
(Zuletzt abgerufen am 15.07.2022).

34: de Ruyter, E. et al. Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Modern Pathology*, 2020; 34:10.

35: MSD Sharp & Dohme GmbH. EMA Keytruda Produkt Information.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 28.05.2022).

36: Roche Pharma AG. EMA Tecentriq Produkt Information.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 28.05.2022).

37: Roche Pharma AG. EMA Avastin Produkt Information.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 28.05.2022).

38: Pfizer. EMA Ibrance Produkt Information.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 02.06.2022).

39: Bundesministerium für Gesundheit. Referat 315 „Nicht übertragbare Krankheiten“. Broschüre: Nationaler Krebsplan. Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und

Ergebnisse. Bonn, 2017.  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere\\_Nationaler\\_Krebsplan.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan.pdf) (Zuletzt abgerufen am 31.05.2022).

40: Deutsche Krebsgesellschaft. Das Zertifizierungsprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft. <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung.html> (Zuletzt abgerufen am 20.02.2022).

41: Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs. Erhebungsbogen für onkologische Spitzenzentren und onkologische Zentren. 2018. [https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/12/eb\\_oz-l1\\_181129.pdf](https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/12/eb_oz-l1_181129.pdf) (Zuletzt abgerufen am 20.02.2022).

42: Berardi, R. et al. Benefits and Limitations of a Multidisciplinary Approach in Cancer Patient Management. *Cancer Management and Research* 2020:12.

43: Hodayounfar, K., Lordick, F., and Ghadimi, M. (2014). Qualitätssicherung: Multidisziplinäre Tumorboards – trotz Problemen unverzichtbar. *Dtsch Arztebl*, 111(22(A):998–1001.

44: Keating, N.L. et al. Tumor Boards and the Quality of cancer care. *NCI: Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105(2).

45: Uniklinik Köln. Krebszentren – CIO Köln. <https://cio.uk-koeln.de/cio-koeln/krebszentren> (Zuletzt abgerufen am 31.05.2022).

46: Uniklinik Köln. CIO. Wochenplan Tumorboards März. <https://webstatic.uk-koeln.de/im/dwn/pboxx-pixelboxx-201086/tumorboard-wochenplan.pdf> (Zuletzt abgerufen am 28.05.2022).

47: Vogelmeier, F. Digitalisierung in der Inneren Medizin – aktuelle Entwicklungen. *Internist*, 2022.63:243-233.

48: Gamper, J., Steimann, F. Medizinische Expertensysteme - Eine kritische Betrachtung. *APIS — Zeitschrift für Politik, Ethik, Wissenschaft und Kultur im Gesundheitswesen* 1996; 32–40.

49: Alper, BS et al. How much effort is needed to keep up with the literature relevant for primary care? J Med Libr Assoc. 2004 Oct;92(4):429-37.

50: Bungartz, K., Lalowski, K. & Elkin, S. Making the right calls in precision oncology. Nat Biotechnol 2018; 36: 692–696.

51: Jie, Z., Zhiying, Z. & Li, L. A meta-analysis of Watson for Oncology in clinical application. Sci Rep 2021; 11(1):5792.

52: Somashekhar S.P., et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. Annals of Oncology 2018; 29: 418–423.

53: Wagner, S. et al. Digitale Medizin in der Onkologie: Clinical Decision Support, Real World Data und Patient Involvement. Dtsch Med Wochenschr 2019; 144(07): 430-434.

54: Tumorboard 4.0: Digitales Arbeiten in der Onkologie. <https://www.philips.de/healthcare/produkte-loesungen/leitartikel/digitales-arbeiten-in-der-onkologie> (Zuletzt abgerufen am 16.07.2022).

55: Roche: NAVIFY® Tumor Board Clinical Decision Support Apps. <https://www.roche.de/diagnostik-produkte/produktkatalog/digitale-loesungen/navify/#anchor-navify> (Zuletzt abgerufen am 16.07.2022).

56: Modul 3 „Smarte Algorithmen und Expertensysteme“ - Bundesgesundheitsministerium. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung-1/handlungsfelder/forschungsschwerpunkte/digitale-innovation/modul-3-smarte-algorithmen-und-expertensysteme.html> (Zuletzt abgerufen am 25.07.2022).

57: Chancen der Digitalisierung für Medizin und Pflege nutzen. <https://sozialministerium.baden-wuerttemberg.de/de/gesundheit-pflege/digitalisierung-in-medizin-und-pflege/> (Zuletzt abgerufen am 25.07.2022).

58: E-Health: Digitalisierung im Gesundheitswesen – Bundesgesundheitsministerium. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/e-health-initiative.html> (Zuletzt abgerufen am 25.07.2022).

59: Richter-Kuhlmann, E. Digitalisierung des Gesundheitswesens: Wissenschaftsrat beklagt Defizite. Dtsch Arztebl 2022; 119(29-30): A-1299 / B-1090.

60: Datennutzung für Forschungszwecke braucht eindeutige Regeln. Bundesärztekammer, 27.05.2022. <https://www.bundesaerztekammer.de/presse/aktuelles/detail/datennutzung-fuer-forschungszwecke-braucht-eindeutige-regeln> (Zuletzt abgerufen am 25.07.2022).

61: Frankfurter Allgemeine Zeitung. STUDIE ZUR HANDY NUTZUNG: Nutzer verbringen im Schnitt 3,7 Stunden am Smartphone. 15.01.2020. <https://www.faz.net/aktuell/wirtschaft/digitec/nutzer-verbringen-im-schnitt-3-7-stunden-am-smartphone-16582432.html> (Zuletzt abgerufen am 31.05.2022).

62: Friedrich, G. Datenanalyse: Deutsche über drei Stunden täglich am Smartphone. Heise Online, 11. Februar 2022. <https://www.heise.de/news/Datenanalyse-Deutsche-ueber-drei-Stunden-taeglich-am-Smartphone-6369952.html> (Zuletzt abgerufen am 15.07.2022).

63: Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA); engl. Chances and Risks of Mobile Health Apps (CHARISMHA), Albrecht, U.-V. (Hrsg.), Medizinische Hochschule Hannover, 2016.

64: Brochüre: Research2Guidance 2017 – mHealth Economics 2017/2018.

65: IQVIA Institute. The Growing Value of Digital Health Evidence and Impact on Human Health and the Healthcare System. November 2017.

66: Haidlauf, N. Infografik: Smartphones und Apps im Arzt-Alltag. <https://www.coliquio-insights.de/infografik-mobile-geraete-und-apps/> (Zuletzt abgerufen am 28.05.22).

67: Long,S et al. Apps in der Inneren Medizin. Internist 2019; 60:324–330.

68: Bartmann, F. Smartphone – das Stethoskop des 21. Jahrhunderts. Internist 2019; 60:319–323.

69: Leitlinienprogramm Onkologie: APP. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app> (Zuletzt abgerufen am 31.05.2022)

70: Theurich, S. et al: Künstliche Intelligenz und Smartphone-Applikationen zur Entscheidungsfindung in der Onkologie. Trillium Krebsmedizin 2019; 28(4).

71: Kullak-Ublick, Gerd A. et al. Arzneimitteltherapie. Thiemeverlag, 2012. S. 44.

72: Czap, H. Krankenhausinformationssystem/Klinisches Arbeitsplatzsystem. April 2019. <https://wi-lex.de/index.php/lexikon/inner-und-ueberbetriebliche-informationssysteme/sektorspezifische-anwendungssysteme/gesundheitswesen-anwendungssysteme-im/krankenhausinformationssystem-klinisches-arbeitsplatzsystem/> (Zuletzt abgerufen am 16.07.2022).

73: ODSeasy® - Überblick. <https://www.asthenis.de/astjoomla3/odseasyueberblick/ueberblick> (Zuletzt abgerufen am 16.07.2022)

74: Yasmin Ural Y, et al. Validation and implementation of a mobile app decision support system for quality assurance of tumor boards. Analyzing the concordance rates for prostate cancer at a multidisciplinary tumor board of a Tertiary Referral Centre. American Urological Association (AUA), Virtual Conference 2020. Abstract ID: 20-7766.

75: Edanackaparampil, D.. Validierung einer digitalen Applikation zur Qualitätssicherung von Tumorboards. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2021.

76: Yilmaz, Y. et al.: Tumor board: how to maintain quality of treatment decision by focusing on complex cases while using digital decision support for standard cases. Experience of a university uro-oncology multidisciplinary cancer board with digital support in renal cell carcinoma. University Hospital Cologne, 2022. Unpublished poster.

77: Bundesministerium für Gesundheit. Medizinprodukte – Marktzugang. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/medizinprodukte/marktzugangsvoraussetzungen.html> (Zuletzt abgerufen am 16.07.2022).

78: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Basisinformationen. [https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Ueberblick/Regulatorischer-Rahmen/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Ueberblick/Regulatorischer-Rahmen/_node.html) (Zuletzt abgerufen am 16.07.2022).

79: VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017. Anhang I, Kapitel 1. Punkt 3. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02017R0745-20170505&from=EN> (Zuletzt abgerufen am 16.07.2022).

80: TÜV Rheinland. CE-Kennzeichnung. <https://www.tuv.com/germany/de/ce-kennzeichnung.html> (Zuletzt abgerufen am 16.07.2022).

81: Uniklinik Köln. Tumorboards – CIO Köln. <https://cio.uk-koeln.de/informationenkontakt/tumorboards/> (Zuletzt abgerufen am 31.05.2022).

82: Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2015; 33:2695.

83: Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010; 15:1164.

84: Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 2014; 50:277.

85: Stueber TN, Weiss CR, Woeckel A, Haeusler S. Influences of adjuvant treatments in hormone receptor positive breast cancer on receptor conversion in recurrent breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):533-541.

86: Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, Hatschek T, Skoog L, Bergh J. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2601-8.

87: CMI – Case Mix Index. Reimbursement Institut. <https://reimbursement.institute/glossar/case-mix-index/> (Zuletzt abgerufen am 27.07.2022).

88: Verband der Deutschen Universitätsklinika e.V.: Politikbrief 2/2020. [https://www.uniklinika.de/fileadmin/user\\_upload/VUD\\_PB\\_02\\_2020\\_final.pdf](https://www.uniklinika.de/fileadmin/user_upload/VUD_PB_02_2020_final.pdf) (Zuletzt abgerufen am 30.05.2022).

89: Reimbursement Institute: Case Mix Index in Deutschland. <https://reimbursement.institute/statistiken/case-mix-index-in-deutschland/> (Zuletzt abgerufen am 30.05.2022).

90: Kim, YY. et al. Gene expression assay and Watson for Oncology for optimization of treatment in ER-positive, HER2-negative breast cancer. PLoS One. 2018 Jul 6;13(7):e0200100.

91: Xu F, et al. Artificial Intelligence Treatment Decision Support For Complex Breast Cancer Among Oncologists With Varying Expertise. JCO Clin Cancer Inform. 2019;3:1-15.

92: Thien et al. Using Machine Learning on Imbalanced Guideline Compliance Data to Optimize Multidisciplinary Tumour Board Decision Making for the Management of Breast Cancer Patients. Stud Health Technol Inform. 2022;290:787-788

93: Vfa. Die forschenden Pharmaunternehmen: Krebsmedikamente. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-krebs-medikamente.html> (Zuletzt abgerufen am 30.05.2022).

94: Vfa. Die forschenden Pharmaunternehmen: Neue Krebsmedikamente im EU-Zulassungsverfahren sowie zugelassene Krebsmedikamente, die noch nicht auf den deutschen Markt gebracht wurden. Berlin, 2022. <https://www.vfa.de/download/krebsmedikamente-im-zulassungsverfahren-in-der-eu-oder-vor-der-markteinfuehrung.pdf> (Zuletzt abgerufen am 30.05.2022).

95: IQVIA Institute. Global Oncology Trends 2022: Outlook to 2026.

96: Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut: Krebs gesamt. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html) (Zuletzt abgerufen am 30.05.2022).

97: Statistisches Bundesamt: Krankenhäuser -Einrichtungen, Betten und Patientenbewegungen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/gd-krankenhaeuser-jahre.html;jsessionid=9031AE6EC44BA8C3CD69560501C642C6.live722> (Zuletzt abgerufen am 30.05.2022).

98: Barnes, B. et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch Institut (Hrsg.), Berlin. <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf> (Zuletzt abgerufen am 03.06.2022).

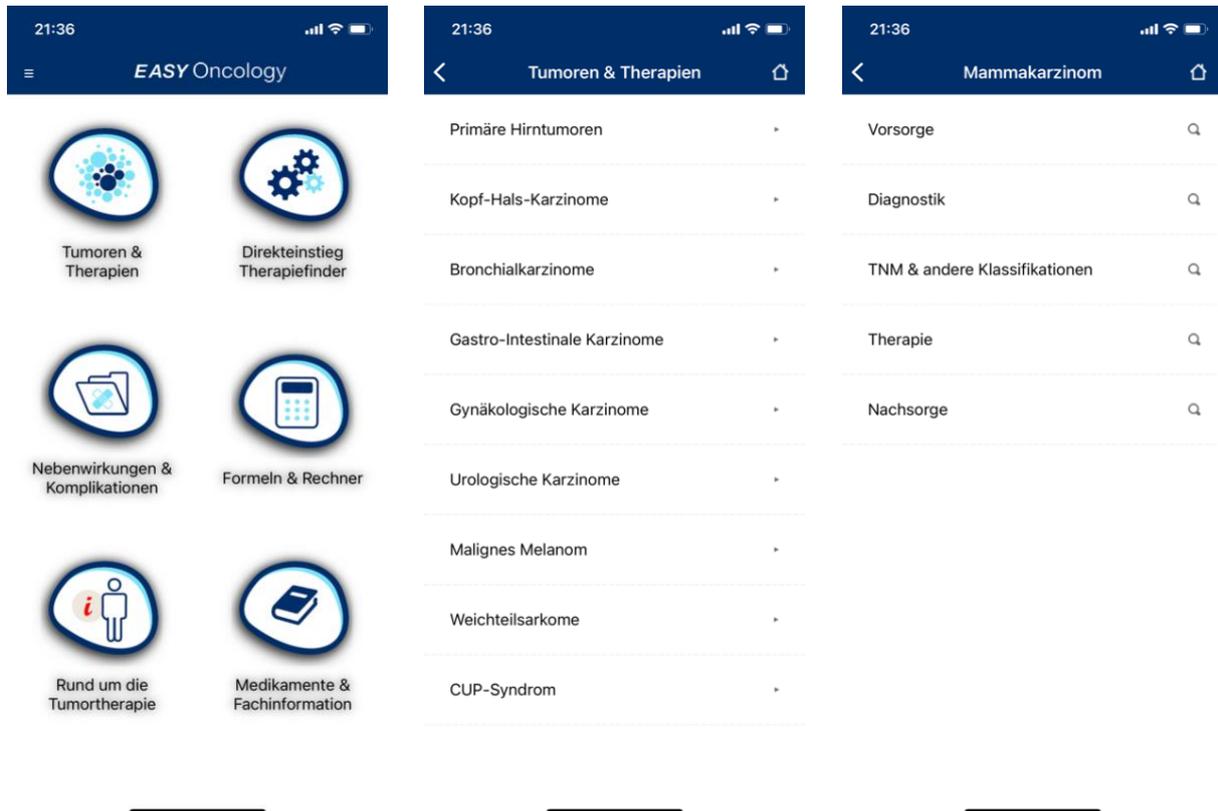
99: Uniklinik Köln: CIO. <https://cio.uk-koeln.de>. (Zuletzt abgerufen am 20.02.2022).

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

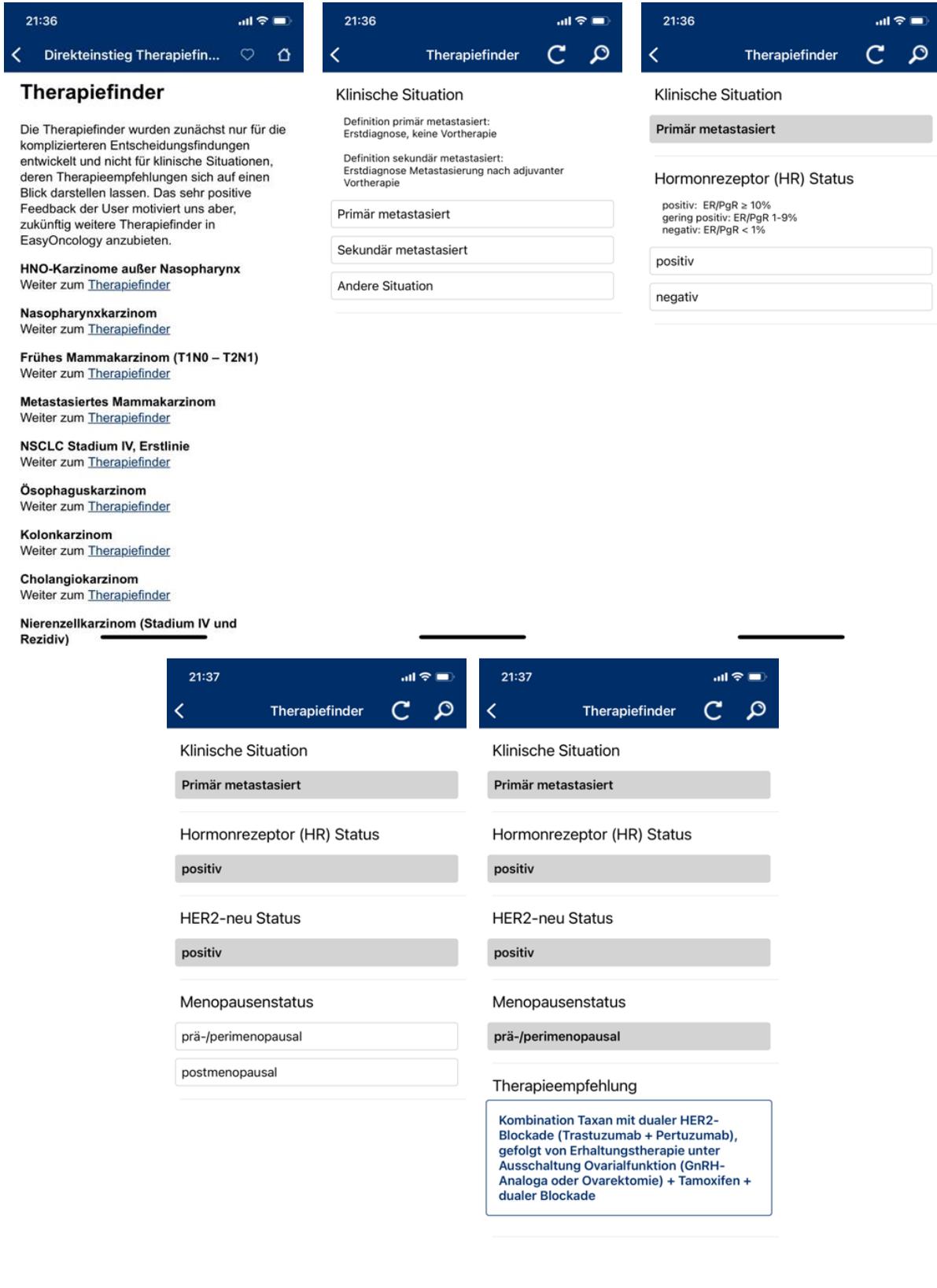
#### 7.1.1. Abb. 1 Menüführung EasyOncology

Version 5.07 vom 22.04.2022 für iOS

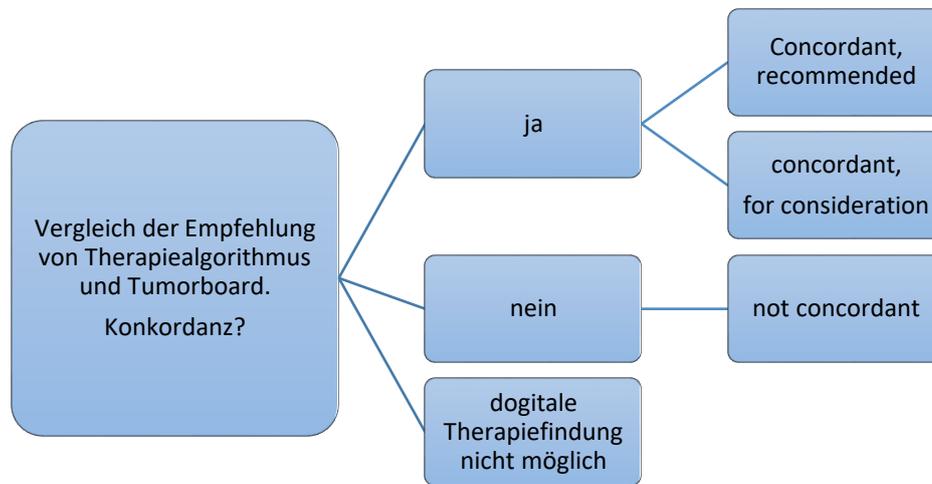


## 7.1.2. Abb. 2 Menüführung Therapiefinder metastasiertes Mammakarzinom, EasyOncology

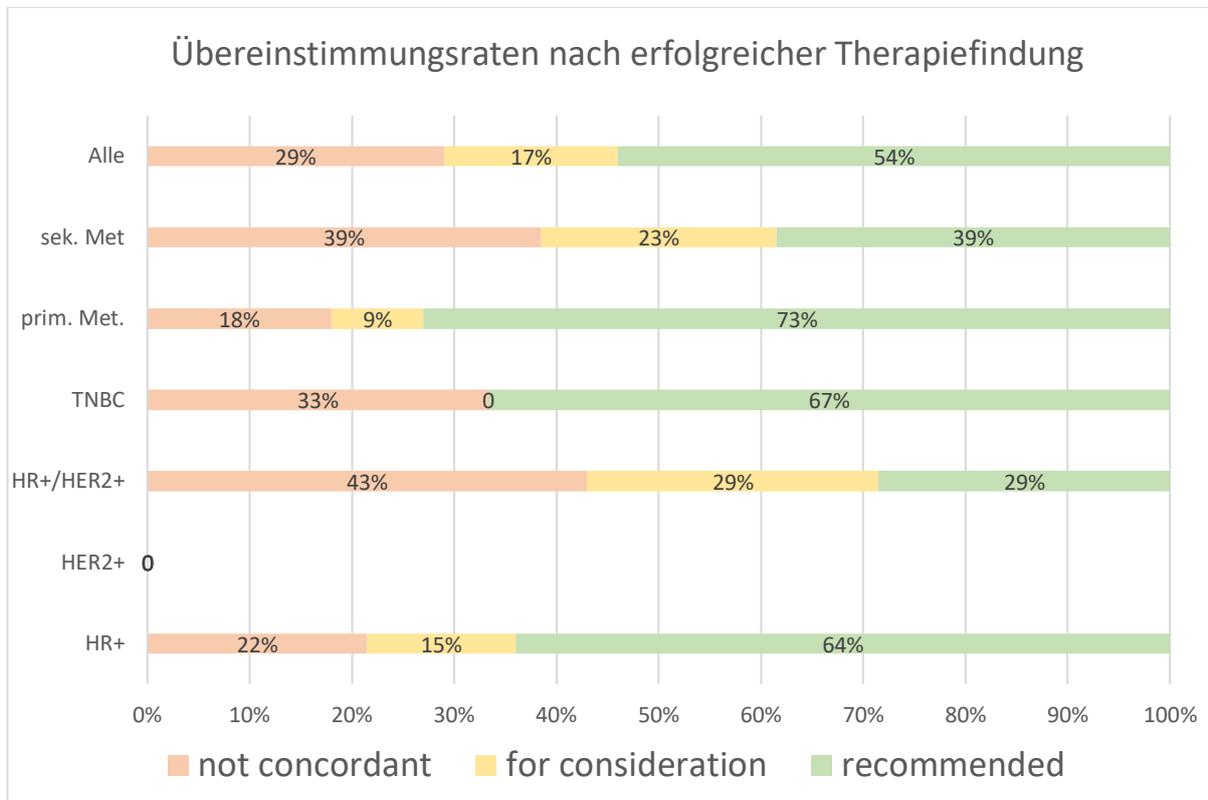
Version 5.07 vom 22.04.2022 für iOS



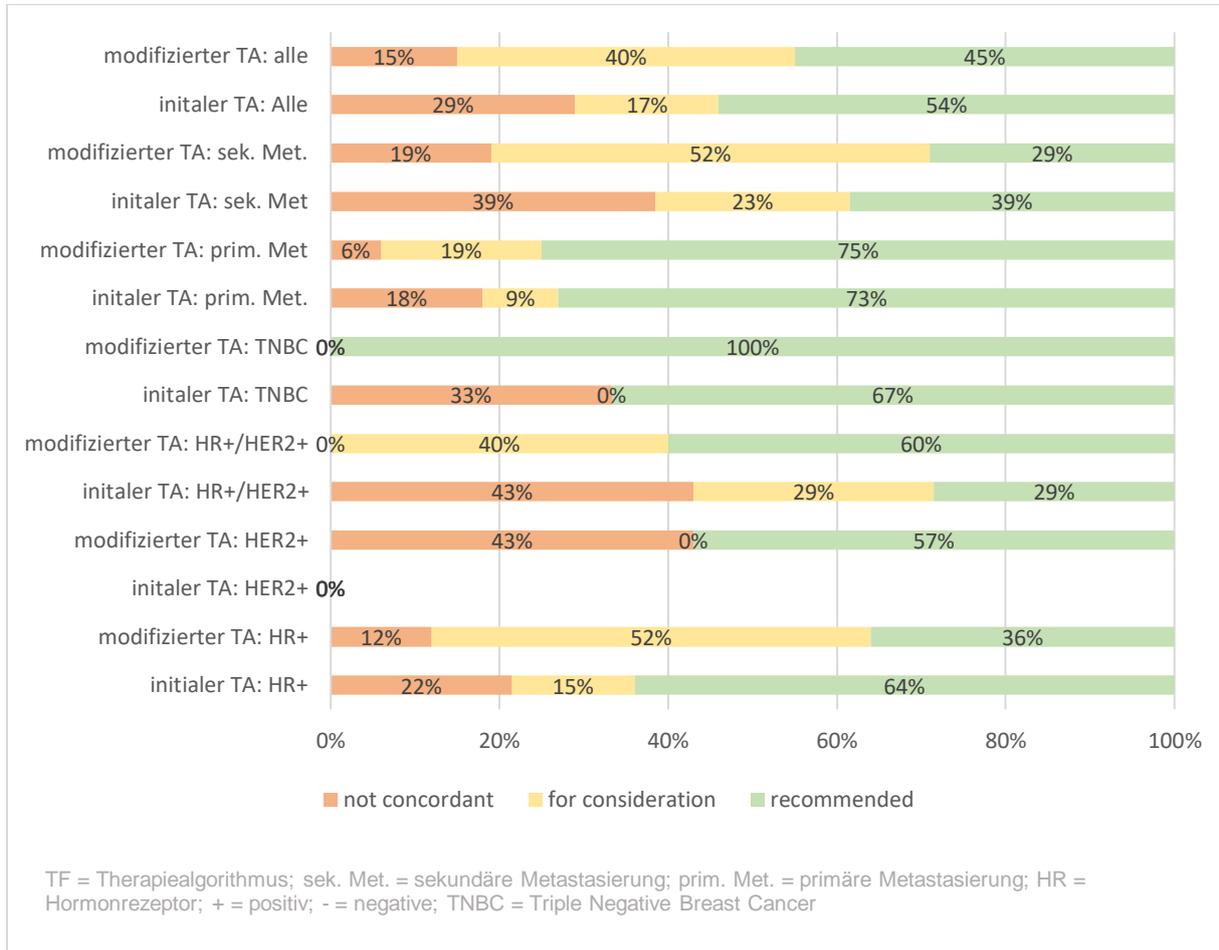
### 7.1.3. Abb. 3 Kategorien der Übereinstimmung



**7.1.4. Abb. 4 Grafische Darstellung der Gesamt- und Subgruppen-Übereinstimmungsraten nach erfolgreicher Therapiefindung**



**7.1.5. Abb. 5 Grafische Darstellung der Übereinstimmungsraten des initialen und modifizierten Therapiealgorithmus (TA) im Vergleich in Bezug auf das Gesamtkollektiv und Subgruppen nach erfolgreicher Therapiefindung.**



## 7.2. Tabellenverzeichnis

### 7.2.1. Tab. 1 Vorsorgeleistungen der gesetzlichen Krankenkassen

Risikogruppe	Untersuchung	Alter (Lebensjahr)	Häufigkeit
alle	Tastuntersuchung durch einen Arzt	ab 30	jährlich
	Mammographie	50 und 69	zweijährlich
BRCA2, BRCA2- oder RAD51C Mutation	Tastuntersuchung	ab 25	halbjährlich
	Ultraschall	25 bis 70	halbjährlich
		Ab 70	jährlich
	Magnetresonanztomographie	25 bis Menopause	jährlich
	Mammographie	ab 40	jährlich
Nach Mediastinalbestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- oder Jugendalter	Tastuntersuchung	ab 25	halbjährlich
	Ultraschall	25 bis Menopause	halbjährlich
		Ab Menopause	jährlich
	Magnetresonanztomographie	a25 bis Menopause	jährlich
	Mammographie	ab 40	ein- bis zweijährlich
	Übergang in die Regelversorgung (d. h. Mammographie-Screening)	ab 50	zweijährlich

Aus Onkopedia<sup>8</sup>

## 7.2.2. Tab.2 TNM Klassifikation<sup>10</sup>

### T – Primärtumor

---

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d'orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

### N – Lymphknotenstatus

---

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

### **M – Fernmetastasierung**

---

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

### 7.2.3. Tab. 3 UICC Stadieneinteilung<sup>10</sup>

<b>UICC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1*	N0	M0
Stadium IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stadium IIIA	T0, T1*, T2 T3	N2	M0 M0
		N1, N2	
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

## 7.2.4. Tab.4 Erstliniensystemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms<sup>6,10</sup>

	prämenopausal	postmenopausal
HER2 pos, HR pos	Taxan + Duale HER2 Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab, endokrine Erhaltungstherapie + Trastuzumab +/- Pertuzumab + Ausschaltung Ovarfunktion (Ovarektomie oder GnRH-Analoga)	Taxan + Duale HER2 Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab, endokrine Erhaltungstherapie + Trastuzumab +/- Pertuzumab
HER2 pos, HR neg	Taxan + Duale HER2 Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab, Erhaltungstherapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab	
HER2 neg, HR pos	CDK4/6 Inhibitor + Fulvestrant oder Aromatasehemmer oder Tamoxifen + Ausschaltung Ovarfunktion (Ovarektomie oder GnRH-Analoga)	CDK4/6 Inhibitor + Fulvestrant oder Aromatasehemmer oder Tamoxifen
TNBC	PD-L1 Expression > 1 %: Nab-Paclitaxel + Atezolizumab, CPS > 10: Pembrolizumab + Chemotherapie  PD-L1 Expression < 1 %: Monochemotherapie (Paclitaxel oder Capecetabin) + Bevacizumab, gefolgt von Bevacizumab Erhaltung Bei BRCA Mutation: Carboplatin bevorzugt	

## 7.2.5. Tab. 5 Ein- und Ausschlusskriterien

### **Einschlusskriterien**

---

Gesicherte M1 Situation  
Erstliniensystemtherapie der M1 Situation  
Histologisch „klassisches“ Mammakarzinom  
Erstvorstellung im Tumorboard

### **Ausschlusskriterien**

---

M1 nicht gesichert  
Vorangegangene Systemtherapie der M1 Situation  
Andere Histologie  
Mehrfachvorstellungen  
Fehlende Angaben zur Therapieempfehlung

### 7.2.6. Tab. 6 Gründe für den Studienausschluss

	2018		2021/22	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Gesamtvorstellungen	391	100 %	645	100 %
Einschlusskriterien erfüllt	24	6 %	47	7 %
Ausschlusskriterien erfüllt (gesamt)	367	94 %	598	93 %
Folgevorstellung / keine Erstvorstellung	179	49 %	372	62 %
Nicht Primärtherapie der M1-Situation	147	40 %	185	31 %
Keine vorliegende Metastasierung (M0)	19	5 %	22	4 %
Fehlende Angaben zur Therapiefindung	22	6 %	19	3 %
Histologisch kein Mamma CA	4	1 %	0	

## 7.2.7. Tab. 7 Charakteristika der Patientenkollektive

	2018	2021/22
<b>Gesamtzahl</b>	24	66
<b>Alter</b>		
von/bis	39 - 83	33 - 87
Median	58	62

<b>Menopausenstatus</b>	<b>n</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>	<b>Prozent*</b>
prä/peri-menopausal < 60 Jahre	7	29 %	15	32 %
postmenopausal > 60 Jahre oder unter Therapie	17	71 %	31	66 %
Männliches Geschlecht	0		1	2 %

<b>Rezeptorstatus</b>	<b>n</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>	<b>Prozent*</b>
HR+/HER2 +	7	29 %	5	11 %
HR-/HER2 +	0	0 %	7	15 %
HR+/HER2 -	14	58 %	33	70 %
TNBC	3	13 %	2	4 %

<b>Metastasierungsmuster</b>	<b>n</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>	<b>Prozent*</b>
primär	10	42 %	16	34%
Sekundär	14	58 %	31	66 %

<b>Vortherapie</b>	<b>n</b>	<b>Prozent</b>	<b>n</b>	<b>Prozent*</b>
keine	14	58 %	17	36 %
Endokrine Therapie	1	4 %	8	17 %
Chemo + endokrine Therapie	4	17 %	13	28 %
Chemo + endokrine Therapie + HER2- Blockade	4	17%	3	6 %
Chemotherapie bei TNBC	1	4 %	1	2 %
Chemotherapie + HER2-Blockade			5	11 %

\*Durch Rundung Ungenauigkeiten in Addition zu Gesamtwert.

HR = Hormonrezeptor; + = positiv, - = negativ; TNBC = Triple Negative Breast Cancer

### 7.2.8. Tab.8 Gesamtübereinstimmungsraten des initialen Therapiealgorithmus

Übereinstimmungsgrad	Absolut	Prozent
concordant, recommended	13	54 %
concordant, for consideration	4	17 %
non-concordant	7	29 %
	24	100 %

**7.2.9. Tab. 9 Gründe für Diskonkordanz bei Nutzung des initialen Therapiealgorithmus**

	n	Prozent vom Gesamtanteil
Not concordant	7	29 %
Histologie-Änderung (Rezeptorswitch)	4	16 %
Keine Tumorboardempfehlung	3	12,5 %

### 7.2.10. Tab. 10 Übereinstimmungsraten des initialen Therapiealgorithmus

	Not concordant	Concordant	
		for consideration	recommended
Gesamt	7	4	13
%	29 %	17 %	54 %
Primär metastasiert	2	1	8
%	18 %	9 %	73 %
Sekundär metastasiert	5	3	5
%	38,5 %	23 %	38,5 %
HR+	3	2	9
%	21,5 %	14,5 %	64 %
HER2 +	0	0	0
%	%	%	%
HR+/HER2+	3	2	2
%	43 %	28,5 %	28,5 %
TNBC	1	0	2
%	33 %	0 %	67 %

HR = Hormonrezeptor; + = positiv; TNBC = Triple Negative Breast Cancer

### 7.2.11. Tab. 11 Übereinstimmungsraten des modifizierten Therapiealgorithmus

	Not concordant	Concordant	
		for consideration	recommended
Gesamt	7	19	21
%	15 %	40 %	45 %
Primär metastasiert	1	3	12
%	6 %	19 %	75 %
Sekundär metastasiert	6	16	9
%	19 %	52 %	29 %
HR+	4	17	12
%	12 %	52 %	36 %
HER2 +	3	0	4
%	43 %	0 %	57 %
HR+/HER2+	0	2	3
%	0 %	40 %	60 %
TNBC	0	0	2
%	0 %	0 %	100 %

HR = Hormonrezeptor; + = positiv; TNBC = Triple Negative Breast Cancer

**7.2.12. Tab. 12 Diskonkordanz bei Nutzung des modifizierten Therapiealgorithmus**

	n	Prozent vom Gesamtkollektiv
Not concordant	7	15 %
Andere Therapie empfohlen	2	4 %
Keine Tumorboardempfehlung	4	9 %
Keine digitale Empfehlung	1	2 %
Concordant, for consideration	19	41 %
TuBo Erneuerung Histologie, sonst idem	9	19 %
TuBo: umfassendere Therapieempfehlung, ergänzende Alternative	5	11 %
Andere, korrekte Therapie empfohlen	5	11 %

**7.2.13. Tab. 13 statistischer Vergleich der Übereinstimmunsraten zwischen Algorithmus und Tumorboard mittels exaktem Fisher Test beider Algorithmusversionen**

Klinische Charakteristiken	Übereinstimmungen n (%) zwischen Algorithmus und Tumorboard		p-Wert
	initiale Version	modifizierte Version	
Gesamtanzahl	24	47	
<b>Gesamtkollektiv</b>	17 (71 %)	40 (85 %)	0.209
<b>Menopausenstatus</b>			0.209
prämenopausal	5 (71 %)	14 (93 %)	0.227
postmenopausal	12 (70 %)	25 (80 %)	0.486
<b>Tumorbiologie</b>			0.209
HR pos	11 (78 %)	29 (88 %)	0.410
HR pos und HER2 pos	4 (57 %)	5 (100 %)	0.205
HER2 pos	0	3 (43 %)	
TNBC	2 (66 %)	2 (100 %)	1.000
<b>Metastasierung</b>			0.209
primär	8 (80 %)	15 (94 %)	0.538
sekundär	9 (64 %)	25 (81 %)	0.247
<b>Systemische Vortherapie</b>			0.133
nein	11 (78 %)	16 (94 %)	0.228
ja	6 (60 %)	24 (80 %)	0.197

HR = Hormonrezeptor; TNBC = Triple Negative Breast Cancer; pos = positive  
Signifikanzniveau  $p < 0,05$

**7.2.14. Tab. 14 Logistische Regression mit AV Konkordanz**

	Regressions- koeffizient B	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	,007	,852	1,007	,934	1,086
Therapiefinder	1,204	,154	3,333	,637	17,426
Menopausenstatus	-1,188	,226	,305	,045	2,087
Metastasierung	-,139	,923	,870	,052	14,683
systemische Vortherapie	-1,271	,391	,280	,015	5,109
Konstante	1,991	,312	7,322		

R<sup>2</sup>=,142

**7.2.15. Tab. 15 Übereinstimmungsraten zwischen Watson for Oncology und interdisziplinärem Tumorboard nach Somashekhar et al., 2018 <sup>52</sup>**

	Not available	Not recommended	Concordance (For consideration//Recommended)
HR +	10 %	15 %	75 % (20 % // 55 %)
HER2 +	2 %	-	98 % (34 % // 64 %)
TNBC	5 %	10 %	85 % (20% // 65 %)
Stadium IV	6 %	8 %	86 % (25 % // 61 %)
Overall	2 %	5 %	93 % (31 % // 62 %)

## 7.2.16. Tab. 16 Handlungsfelder und Ziele des Nationalen Krebsplan <sup>39, S.4ff</sup>

### Handlungsfeld 1: Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung

---

- 1 Die informierte Inanspruchnahme der im Nutzen belegten Krebsfrüherkennungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen wird gesteigert.
- 2 Die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, die nachweislich in der Lage sind, die Mortalität an der Zielerkrankung zu senken, berücksichtigen die europäischen Empfehlungen an systematische populationsbasierte Screeningprogramme.
- 3 Die Krebsfrüherkennungsprogramme werden hinsichtlich ihres Nutzens (vor allem Mortalitätssenkung) unter Einbindung der epidemiologischen Landeskrebsregister evaluiert.

### Handlungsfeld 2: Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung

---

- 4 Alle Krebspatienten erhalten eine qualitativ hochwertige Versorgung, unabhängig von Alter, Geschlecht, Herkunft, Wohnort und Versichertenstatus
- 5 Es existieren einheitliche Konzepte und Bezeichnungen für die Qualitätssicherung und Qualitätsförderung und Zertifizierung onkologischer Behandlungseinrichtungen
- 6 Für alle häufigen Tumorarten existieren evidenzbasierte Behandlungsleitlinien der höchsten methodischen Entwicklungsstufe (sog. S3-Leitlinien), die von den onkologischen Behandlungseinrichtungen umgesetzt werden
- 7 Eine sektorenübergreifende, integrierte onkologische Versorgung ist gewährleistet
- 8 Es existiert eine aussagekräftige onkologische Qualitätsberichterstattung für Leistungserbringer, Entscheidungsträger und Patienten
- 9 Alle Krebspatienten erhalten bei Bedarf eine angemessene psychoonkologische Versorgung.

### Handlungsfeld 3: Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung (Schwerpunkt: onkologische Arzneimitteltherapie)

---

- 10 Alle Patienten erhalten einen fairen und schnellen Zugang zu nachweislich wirksamen innovativen Krebstherapien.

### Handlungsfeld 4: Stärkung der Patientenorientierung

---

- 11 Es liegen für alle Krebspatienten und ihre Angehörigen niederschwellige, zielgruppengerechte und qualitätsgesicherte Informationsangebote (Ziel 11a) und qualitätsgesicherte Beratungs- und Hilfsangebote (Ziel 11b) vor.

12 Alle in der onkologischen Versorgung tätigen Leistungserbringer verfügen über die notwendigen kommunikativen Fähigkeiten zu einem adäquaten Umgang mit Krebspatienten und ihren Angehörigen (12a)

Und

Stärkung der Patientenkompetenz (12b)

13 Die Patientinnen und Patienten werden aktiv in die Entscheidung über medizinische Maßnahmen einbezogen