

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

Qualitätssicherung uro-onkologischer Tumorboards durch ein digitales decision support System

-

Validierung der Entscheidungssicherheit zur Therapie des Prostatakarzinoms durch den Abgleich von Einzelfallentscheidungen beteiligter Kliniken

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

vorgelegt von
Dina Sahi
aus Vreden

promoviert am 19. Januar 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Gereon R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Th. Elter
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. A. Heidenreich

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.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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.

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

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden von mir selbst erhoben.

Die dafür notwendigen Basisdaten wurden ohne meine Mitarbeit im Heilig Geist-Krankenhaus Köln, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Köln, generiert.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch mich selbst mit der Software Excel (Microsoft® Excel für Mac, Version 16.61) und IBM SPSS Statistics (Version 28).

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 15.08.2022

Unterschrift:



¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Mitdoktorandin Frau Christina Weiß, die mir während der gesamten Arbeit zur Seite stand und mich stets aufs Neue motiviert hat.

Meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. Thomas Elter danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit und für die Begleitung bei der Erstellung Promotionsschrift.

Von ganzem Herzen möchte ich vor allem Frau Dr. Petra Stamm danken, die mir die Arbeit durch das zur Verfügung stellen der Daten überhaupt erst ermöglicht hat und mich stets auf meinem beruflichen Weg unterstützt hat.

*Gewidmet
meinen Nichten Anna, Frida, Elsa und
meinem Neffen Joe.*

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1. THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS	13
2.1.1. RADIKALE PROSTATEKTOMIE	14
2.1.2. PERKUTANE STRAHLENTHERAPIE	14
2.1.3. BRACHYTHERAPIE	14
2.1.4. PROSTATASPEZIFISCHES ANTIGEN (PSA)	15
2.1.5. GESCHICHTE DER (CHEMO-)HORMONALEN THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS	15
2.1.6. ZIELGERICHTETE KREBSTHERAPIE	19
2.1.7. IMMUNTHERAPIE	20
2.1.8. RADIOPHARMAZEUTIKA	20
2.1.9. AUSSICHTEN UND LAUFENDE STUDIEN	20
2.2. ZERTIFIZIERUNG UND ZENTRIFIZIERUNG IN DEUTSCHLAND	22
2.2.1. ENTWICKLUNG VON S3-LEITLINIEN	23
2.2.2. NATIONALER KREBSPLAN	24
2.2.3. DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT (DKG)	25
2.2.4. ONKOZERT	25
2.3. KÜNSTLICHE INTELLIGENZ UND DECISION SUPPORT SYSTEMS (DSS)	26
2.4. EASY ONCOLOGY	28
2.5. FRAGESTELLUNGEN UND ZIEL DER ARBEIT	29
3. MATERIAL UND METHODEN	31
3.1. MATERIAL	31
3.2. METHODEN	31
4. ERGEBNISSE	35
4.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	36
4.1.1. ALTER	36
4.1.2. ECOG STATUS	37
4.1.3. STADIUM NACH UICC	37
4.1.4. RISIKOKLASSIFIKATION NACH D'AMICO	38
4.1.5. HISTOLOGIE UND GLEASON-SCORE	39
4.1.6. ISUP (INTERNATIONAL SOCIETY OF UROLOGICAL PATHOLOGY)	40
4.1.7. PSA-WERT	40
4.2. KONKORDANZRATEN	43
4.2.1. GESAMTKONKORDANZ	44
4.2.2. KONKORDANZ NACH TUMORSTADIUM	47
4.3. VALIDIERUNG DER ENTSCHEIDUNGSSICHERHEIT DURCH ABGLEICH VON EINZELFALLENTSCHEIDUNGEN BETEILIGTER KLINIKEN	49
4.3.1. VERGLEICH DER PATIENTENCHARAKTERISTIKA	49
4.3.2. VERGLEICH DER GESAMTKONKORDANZ	50
4.3.3. VERGLEICH DER KONKORDANZ NACH TUMORSTADIUM	51

5. DISKUSSION	52
6. LITERATURVERZEICHNIS	56
7. ANHANG	67
7.1. TABELLENVERZEICHNIS	67
7.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	67

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
APP	Application
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AUA	American Urological Association
BRCA	BReast CAncer
CAB	Kombinierte Hormonblockade
CDSS	Clinical Decision Support System
DELBI	Deutsche Leitlinien Bewertungsinstrument
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialist
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HDR	High-Dose-Rate
HGK	Heilig Geist-Krankenhaus
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Künstliche Intelligenz
LDR	Low-Dose-Rate
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
MDT	Multidisziplinäre Teams
mHSPC	Metastatic hormone-sensitive prostate cancer
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer
PARP	Poly ADP Ribose Polymerase

PCA	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifische Antigen
RPE	Radikale Prostatektomie
UICC	Union international contre le cancer
UKK	Uniklinik Köln
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group
WfO	Watson for Oncology
WHO	World Health Organisation

1. Zusammenfassung

Interdisziplinäre Tumorboards stellen einen integrativen Bestandteil der modernen Krebsbehandlung dar und sollen in der Theorie die Behandlung und das Outcome von Patienten verbessern. In der Praxis werden Effizienz und Nutzen jedoch sehr kontrovers diskutiert. Tumorboards binden eine Menge Personal und sind zudem sehr zeitintensiv, ohne dass die Qualität der Entscheidungen in irgendeiner Art validiert wird. Standardfälle werden ebenso diskutiert wie komplexe Fälle, und man muss sich fragen, ob wirklich jeder an Krebs erkrankte Patient vorgestellt und diskutiert werden muss. Sollte die kostbare Zeit nicht besser für die Diskussion der komplexeren Fälle genutzt werden? Kann die Entscheidungsfindung unter Umständen durch ein klinisches Entscheidungssystem unterstützt und zugleich qualitätsgesichert werden?

Die Applikation EasyOncology setzt hier an und hat sich als Ziel gesetzt, onkologisch tätigen Kollegen die Arbeit zu erleichtern und klare Handlungsempfehlungen bei der Erstlinientherapie zu geben, um Raum für die Besprechung komplexer Patientenfälle zu schaffen. Um die Qualität der Leitlinien-basierten Applikation zu sichern, werden die Empfehlungen regelmäßig mit den Entscheidungen führender Zentren abgeglichen.

Die folgende Arbeit evaluiert die Qualitätssicherung uro-onkologischer Tumorboards durch ein klinisches Entscheidungssystem mittels Validierung der Entscheidungssicherheit zur Therapie des Prostatakarzinoms durch den Abgleich von Einzelfallentscheidungen beteiligter Kliniken. Durch den retrospektiven Vergleich von Tumorboardentscheidungen konnte gezeigt werden, dass EasyOncology insbesondere bei Standardfällen ein sicheres Instrument zur Qualitätssicherung von Handlungsempfehlungen darstellt. Es findet sich eine Übereinstimmungsrate von 94% bzw. 99%. Je geringer die Komplexität der Fälle, desto höher die Übereinstimmungsrate. Im Vergleich mit beteiligten Kliniken zeichnet sich zudem ab, dass gerade in kleineren, nicht universitären Krankenhäusern auch weniger komplexe Fälle behandelt werden, und gerade hier ergibt sich die Möglichkeit einer optimierten Handlungsempfehlung durch Integration der Applikation in den klinischen Alltag, da vielen Häusern nicht die nötigen Fachdisziplinen und Experten im Vergleich zu onkologischen Spitzenzentren zur Verfügung stehen.

2. Einleitung

Krebs gilt als eine der häufigsten Todesursachen und ein wichtiges Hindernis für eine Steigerung der Lebenserwartung in allen Ländern der Welt.¹ Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2019 ist Krebs in 112 von 183 Ländern die häufigste Todesursache vor dem 70. Lebensjahr und in weiteren 23 Ländern an dritter oder vierter Stelle. Dabei stellt das Prostatakarzinom (PCA) im Jahr 2020 mit fast 1,4 Millionen Neuerkrankungen und 375.000 Todesfällen weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung und die fünfhäufigste Krebstodesursache bei Männern dar.² In Deutschland ist der Prostatakrebs die häufigste Krebserkrankung mit ungefähr 25 Prozent neben Lungenkrebs und Darmkrebs mit je 13 Prozent. Rund 124.000 Männer starben in Deutschland im Jahr 2018 an den Folgen einer Krebserkrankung.³ Ungefähr 40% der Männer in westlichen Industrienationen laufen Gefahr, im Alter an Prostatakrebs zu erkranken, 1/10 hiervon wird symptomatisch und bei etwa 3% führt die Erkrankung zum Tod.^{4,5}

Trotz der Häufigkeit ist doch wenig über die Ätiologie des Prostatakarzinoms bekannt. Etablierte Risikofaktoren beschränken sich auf fortschreitendes Alter, Familienanamnese, bestimmte genetische Mutationen (z. B. BRCA1 und BRCA2) und Erkrankungen (Lynch-Syndrom). Schwarze Männer in den Vereinigten Staaten und der Karibik haben weltweit die höchsten Inzidenzraten, was die Rolle der westafrikanischen Abstammung bei der Modulation des Prostatakrebsrisikos unterstreicht.⁶ Bisher wurden nur wenige Lebensgewohnheiten und Umweltfaktoren identifiziert, für die die Beweislage überzeugend ist. Rauchen, Übergewicht und bestimmte Ernährungsfaktoren können das Risiko für fortgeschrittenen Prostatakrebs erhöhen.^{7,8}

Seit Mitte der 90er Jahre lässt sich ein Rückgang der Sterblichkeitsrate in den Industrienationen verzeichnen⁹⁻¹¹, was die stetigen Fortschritte in der Behandlung und Früherkennung widerspiegelt.^{12,13} In den letzten fünf Jahren wurde eine Rekordzahl an neuen Tumormedikamenten zugelassen¹⁴, was zur wiederholten Anpassung der Leitlinie und Änderung des therapeutischen Vorgehens geführt hat. Die deutsche S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wurde allein seit 2018 fünfmal überarbeitet und angepasst.¹⁵

Das Prostatakarzinom ist zudem ein Thema von sehr hohem Forschungsinteresse, neue Biomarker und Behandlungsmodalitäten werden stetig und in hoher Frequenz getestet.¹⁶

Patienten nun bei der Fülle der therapeutischen Möglichkeiten eine optimale, personalisierte Tumorbehandlung zukommen zu lassen, stellt Onkologen vor eine große Herausforderung, da das Wissen über Diagnose, Staging und Behandlung einem permanenten Wandel unterliegt.^{17,18} Dieses stetig wachsende Wissen und die hohe Menge an Daten sind überwältigend, und es wird immer schwieriger, aus den hochqualitativen Forschungsergebnissen eine bestmögliche Therapieentscheidung für den Patienten herauszufiltern¹⁹, das Risiko eines Behandlungsfehlers steigt.^{20,21}

Der folgende Abschnitt gibt eine Übersicht über die Entwicklung der Tumorthherapie am Beispiel des Prostatakarzinoms. Nachdem es über fast 75 Jahre keine wirkliche Änderung des Vorgehens gab, sind seit Anfang der 2010er Jahre eine Fülle an neuen Medikamenten zugelassen worden, und die Geschwindigkeit, mit der neue Medikamente entwickelt werden, nimmt nicht ab.

2.1. Therapie des Prostatakarzinoms

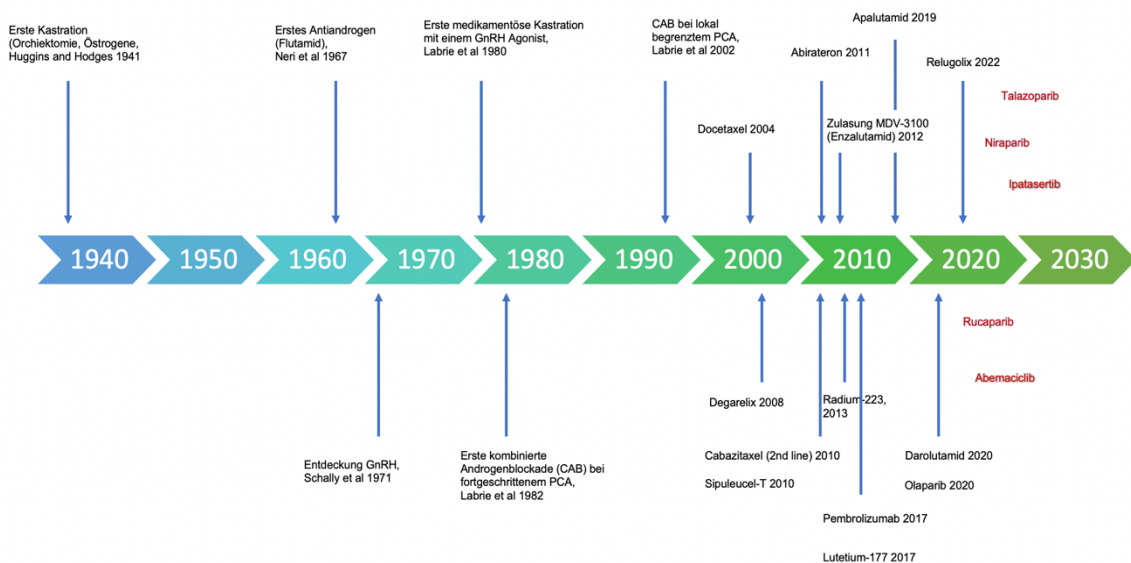


Abbildung 1: Timeline Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom im lokal begrenzten Stadium konnte zwar früh operativ behandelt werden, im Falle einer fortgeschrittenen Erkrankung stagnierte die Tumorthherapie jedoch über viele Jahrzehnte, und es gelang erst in den 2010er mit Entwicklung des Testosteronsyntheseinhibitors die Überlebensrate bei metastasiertem Karzinom signifikant zu verbessern.^{22,23}

Anhand der Entwicklung der Tumorthherapie des Prostatakarzinoms lässt sich aufzeigen, in was einem Tempo in den letzten Jahren neue Tumormedikamente entwickelt und in die Leitlinien implementiert wurden und vor welche Schwierigkeiten dies onkologisch tätige Mediziner stellt.

1853 beschrieb J. Adams, ein Chirurg am London Hospital, den ersten Fall von Prostatakrebs, den er durch histologische Aufarbeitung entdeckte.²⁴ Adams stellte in seinem Bericht fest, dass dieser Zustand eine sehr seltene Krankheit sei. 150 Jahre später ist das Prostatakarzinom zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem geworden und stellt die am häufigsten diagnostizierte Krebsart bei Männern dar.²⁵

Die Behandlung des Prostatakarzinoms ist abhängig vom Tumorstadium. Je nachdem, ob der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose noch auf die Prostata begrenzt ist oder bereits ein lokal fortgeschrittenes Wachstum zeigt und/ oder Absiedlungen in Lymphknoten oder anderen Organen bestehen, werden unterschiedliche Behandlungsmethoden eingesetzt.¹⁵

2.1.1. Radikale Prostatektomie

Bereits 1867 führte Theodor Billroth die erste Teilentfernung der Prostata über einen Dammschnitt durch. Problem war von Anfang an der operative Zugangsweg. Die tiefe pelvine Lage der Drüse stellte eine große Herausforderung dar. 1904 führten Hugh Hampton Young und William Stewart Halsted am Johns Hopkins Hospital in Baltimore/ USA die erste erfolgreiche Totalentfernung der Prostatektomie durch, ein neues Zeitalter begann hiermit. Der operative Zugang wurde weiter optimiert, und etwa 40 Jahre später führte T. Millin die erste Serie retropubischer Prostatektomien durch. 1991 war mit der ersten laparoskopischen Prostatektomie ein weiterer Meilenstein getan. Ihren Höhepunkt erreichte diese Entwicklung 2001 mit der Präsentation der laparoskopischen DaVinci-Prostatektomie durch Binder. Ursprünglich aufgrund der Schwierigkeit und Komplikationen ein Stiefkind der urologischen Chirurgie, hat sich die Prostata im Laufe der Zeit doch zum favorisierten Organ entwickelt.²⁶

Heute ist die Prostatektomie Therapie der Wahl im lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Tumorstadium.^{27,28}

2.1.2. Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie stellt bei organbegrenztem oder lokal fortgeschrittenem Karzinom ohne Fernmetastasen eine Alternative zur Operation dar. Voraussetzung ist eine Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren. Retrospektive Vergleiche zeigen ähnliche Ergebnisse bei insgesamt schwacher Datenlage.^{15,29-31}

Es sollte nach Möglichkeit eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) durchgeführt werden.³² Hierbei ist es durch eine optimale Dosisverteilung möglich, empfindliche Organe besser zu schützen. Je nach Risikoprofil wird zusätzlich eine adjuvante hormon-ablative Therapie durchgeführt.^{15,29,30}

2.1.3. Brachytherapie

Hier wird unterschieden zwischen low-dose und high-dose Brachytherapie (LDR vs. HDR). Bei der low-dose Therapie erfolgt eine Implantation von ¹²⁵Jod- (145Gy) oder ¹⁰³Palladium-Seeds (125Gy) über einen perinealen Zugang in die Prostata. Diese verbleiben in situ, und es kommt zur kontinuierlichen Bestrahlung über mehrere Monate.¹⁵

Diese Therapie wird bei niedrigem Risikoprofil und geringem Prostatavolumen (< 50 ml) eingesetzt.³²⁻³⁵

Bei der HDR-Brachytherapie (Afterloading-Technik) werden hochradioaktive Nuklide (Iridium Ir-192) benutzt, die nur sehr kurz mit einer Hohnadel eingebracht und kurz danach wieder entfernt werden.

Diese Therapie wird mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert und eignet sich für Patienten im mittleren Risikoprofil.^{34,36-38}

2.1.4. Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Der PSA-Wert wurde Ende der 70er Jahre erstmals entdeckt und hat sich seitdem zu einem der wichtigsten Screening- und Prognosefaktor entwickelt.^{39,40} Hierbei lässt sich jedoch festhalten, dass der Nutzen des PSA-Screenings in Hinblick auf die prostatakrebs-spezifische Mortalität sehr fraglich ist. Retrospektive klinische Studien zeigten eher eine Überdiagnose, und eine Intention-to-screen Analyse ergab eine Number needed to screen von 781 (95% CI 490–1929).⁴¹⁻⁴³

Als Prognosemarker eines Prostatakarzinoms und Einschätzung der Langzeitentwicklung der Erkrankung eignet sich der PSA-Wert umso mehr. Die Ergebnisse konnten retrospektiv sowie prospektiv bestätigt werden.^{44,45} Diese Erkenntnisse können zu einer personalisierten Strategie bei der Früherkennung führen.⁴⁶

2.1.5. Geschichte der (chemo-)hormonalen Therapie des Prostatakarzinoms

Erste Daten zur Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms wurden 1941 in Las Vegas auf dem Kongress der AUA von Charles B. Huggins vorgestellt und etablierten die wissenschaftliche Basis für einen Androgenentzug und damit für die first-line Therapie metastasierter Prostatakarzinome über fast 75 Jahre bis etwa 2015.^{47,48}

Huggins zeigte, dass eine Injektion von Testosteron Prostatakrebs stimulieren kann und Testosteron für das Wachstum von Prostatatumoren unerlässlich ist. Eine Senkung des Testosteronspiegels (Androgenentzug) durch chirurgische Kastration (Orchiektomie) oder

Östrogenbehandlung führte zu einer Verbesserung der Aktivität der alkalischen Phosphatase und einer Linderung der Symptome.^{47,49-52}

Charles Huggins wurde für seine Erkenntnisse 1966 mit dem Nobel Preis in Physiologie und Medizin ausgezeichnet.⁵³

Seine Ergebnisse führten zu größeren klinischen Studien bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Eine der wichtigsten randomisierten Studien begann in den 60er Jahren in den USA initiiert von der Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group (VACURG). Die Studie verglich die Östrogenbehandlung mit der chirurgischen Kastration und kam zu der Erkenntnis, dass beide Behandlungen gleichermaßen effektiv sind.^{54,55}

Ein wichtiges Problem stellten jedoch die schweren therapiebedingten Nebenwirkungen dar.⁵⁴ Zudem wurde schnell deutlich, dass eine Östrogenbehandlung oder Orchiektomie alleine zu keiner vollständigen Heilung bei fortgeschrittenen Karzinomen führt.⁵⁶

Wissend, dass auch die Nebenniere geringe Mengen an Androgenen produziert und gestützt auf Berichte über einen Anstieg der Urinkonzentration von 17-Ketosteroiden nach Kastration wurde geschlossen, dass ein Rezidiv vermutlich durch eine Androgensekretion aus den Nebennieren verursacht wird.⁵⁷ Zudem wurde nach Orchiektomie eine Vergrößerung der Nebennieren beobachtet.⁵⁸ Die erste bilaterale Adrenalectomie bei einem an Prostatakrebs erkrankten Mann wurde 1945 von Huggins und William Wallace Scott durchgeführt.⁵⁹

Das Verfahren konnte sich jedoch aus vielen Gründen (z.B. Hypokortisolismus) nicht durchsetzen. Es wurden darüber hinaus Versuche unternommen, die Androgenproduktion auf Hypophysenebene zu unterdrücken, und auch dieses Verfahren konnte sich nicht durchsetzen. Der therapeutische Erfolg war sehr kurz, und nach wenigen Monaten verstarben die Patienten.⁶⁰

1971 beschrieb Andrew Schally erstmals die Struktur des hypothalamischen Hormons, das als luteinisierendes (LH)-Releasing-Hormon (LHRH; auch bekannt als Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bekannt ist und entwickelte Möglichkeiten, es zu synthetisieren.^{61,62}

Die Freisetzung von LHRH aus dem Hypothalamus veranlasst die Hypophyse, LH zu produzieren. LH bindet an einen testikulären Rezeptor und aktiviert die Testosteronproduktion. Vorübergehend kommt es zu einem Anstieg des Serumtestosteronspiegels, eine langfristige Gabe hingegen führt zur Unterdrückung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und LH, was wiederum zu einem erniedrigten Serumtestosteronspiegel führt, welcher dem einer Kastration entspricht.^{63,64} Dadurch, dass sie supraphysiologisch und nicht pulsatil gegeben werden, führen sie zur chemischen Kastration.⁶⁵⁻⁶⁸

Schally belegte, dass Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, welche mit einer täglichen Gabe eines LHRH-Agonisten behandelt wurden, einen 75%igen Abfall des Serumtestosteronspiegels erlebten, einen Abfall oder Normalisierung des alkalischen Phosphatasespiegels, und am wichtigsten eine signifikante Reduktion tumorbedingter Knochenschmerzen.⁶³ In der Folge wurden einige synthetische LHRH-Agonisten für den klinischen Gebrauch entwickelt.⁶⁹ Hierunter waren u.a. Leuprorelin (Enantone[®], Trenantone[®]), Buserelin (Profact[®]) und Goserelin (Zoladex[®]). LHRH zeigten sich gleichermaßen effektiv im Vergleich mit Östrogenen bei gleichzeitig weniger vital gefährdendem Nebenwirkungsspektrum.⁷⁰

Fast 20 Jahre später als die Agonisten wurden erst die LHRH-Antagonisten entwickelt (Degarelix[®], Abarelix[®]). Die Wirkung ist ähnlich, im Unterschied zu den Agonisten kommt es jedoch initial nicht zur Stimulation der Testosteronfreisetzung, sondern sehr zügig zur Down Regulation mit Erreichen von Kastrationswerten.⁷¹⁻⁷⁵

Die Zulassung dieser Medikamente erfolgte Anfang der 2000er in den USA und 2008 bzw. 2009 in Deutschland.⁷⁶⁻⁷⁸

Die Entdeckung des Androgenrezeptors in den späten 60er Jahren führte zur Entdeckung von Cyproteronacetat.⁷⁹⁻⁸¹ Dieses steroidale Antiandrogen hat antagonotrope Effekte und führt dadurch zum Absinken des Testosterons.⁸²⁻⁸⁵

Eine Reihe weiterer Forscher arbeiteten zudem an einer alternativen Möglichkeit, die adrenale Steroidproduktion zu unterdrücken.

Ketokonazol, ein Antimykotikum und Androgensyntheseinhibitor, war eine der ersten untersuchten Substanzen und wurde lange zur Zweitlinientherapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms eingesetzt, wobei nie eine Zulassung für die Therapie des fortgeschrittenes Prostatakrebs bestand.^{55,86,87}

Es wurde schnell deutlich, dass keiner der Therapieansätze (Orchiektomie, LHRH-Agonisten, Antiandrogene) allein in der Lage war, Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs zu heilen.⁸⁰ Es erfolgten verschiedene Studien zur kombinierten Androgenblockade⁸⁸, und Meta-Analysen wiederum zeigten, dass es keinen statistisch auffälligen Überlebensvorteil unter kombinierter Androgenblockade gibt.⁸⁹

Die erste Phase der Hormontherapie erfolgte als reine Monotherapie, ab Anfang der 80er Jahre etablierte sich beim fortgeschrittenen Karzinom die kombinierte Hormontherapie (CAB).^{90,91}

Lange konnte für metastasierte, asymptomatische Patienten jedoch kein Überlebensvorteil unter früher Androgendeprivationstherapie (ADT) nachgewiesen werden.⁹² Dies ist vor allem zurückzuführen auf das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter ADT, Testosteron ist das Schutzhormon des männlichen Herzens.^{93,94}

Erst durch die 2005 aufgesetzte, englische Plattform STAMPEDE konnten repräsentative Daten zur Hormontherapie bzw. Therapie des fortgeschrittenen Karzinoms gesammelt werden. Hier wurden Patienten randomisiert in verschiedene Therapiearme eingespeist. Das Trial konnte unter anderem ein Versagen der ADT im Sinne einer kastrationsrefraktären Situation nach knapp einem Jahr (11,2 Monate) nachweisen.^{95,96}

Durch die Einführung der chemohormonalen Therapie (ADT plus Docetaxel) konnte das Überleben signifikant verlängert werden.⁹⁷ Lange Zeit galt der Prostatakrebs als chemoresistent, erst der Einsatz von Taxanen führte zum Durchbruch mit verlängertem Überleben beim fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinom.⁹⁸⁻¹⁰²

Die alleinige Hormontherapie, insbesondere für jüngere und ausgedehnt metastasierte Patienten, war ab diesem Zeitpunkt nicht mehr standard of care.¹⁰³

Ein weiterer wichtiger Schritt in der Hormontherapie beginnt mit der Zulassung von Abirateron zur Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.²³ Abirateron ist ein Testosteronsyntheseinhibitor und zielt auf das Enzym CYP17 ab und stoppt so die Zellen, Testosteron zu produzieren.¹⁰⁴ Seit Oktober 2011 ist es unter dem Handelsnamen ZYTIGA[®] verfügbar.¹⁰⁵ Unter der Kombination aus ADT und Abirateron konnte ein klarer Überlebensvorteil bei metastasierter Erkrankung dargestellt werden.^{106,107}

Bei den nicht-steroidalen Substanzen gibt es die in der ersten Generation das Flutamid^{83,108}, in zweiter Generation das Bicalutamid¹⁰⁹, in dritter Generation Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid.^{90,110-113} Antiandrogene der 2. Generation senken den Serumtestosteronwert, indem sie verhindern, dass Testosteron an seine Rezeptoren bindet. Enzalutamid (Xtandi[®]), Apalutamid (Erleada[®]) und Darolutamid (Nubeqa[®]) unterscheiden sich im Wesentlichen in ihrer chemischen Struktur.¹¹⁴ Darolutamid hat eine flexiblere Struktur und weist offenbar auch eine erhöhte Penetration der Blut-Hirn-Schranke durch höheren hydrophoben Effekt auf.¹¹⁵ Im Gegensatz zu den Substanzen der ersten Generation wird hier nicht nur die Bindung des Testosterons am Rezeptor verhindert, sondern die nukleäre Translokation in den Zellkern wird verhindert und die transcriptionale Aktivität androgenabhängiger Gene heruntergeregelt.^{112,116} Vergleicht man die Kombinationstherapien miteinander lässt sich festhalten, dass in Bezug auf das Gesamtüberleben die besten Daten für Abirateron vorliegen (Hazard Ratio 0.61).

Apalutamid hat ebenfalls gute Daten (HR 0.67), beim Enzalutamid stellen sich noch sehr unreife und nicht signifikante Daten dar (HR 0.81) während sich die Daten für Docetaxel (HR 0.79) und für die nicht-steroidalen Antiandrogene (HR 1.21) deutlich schlechter darstellen.¹¹⁷

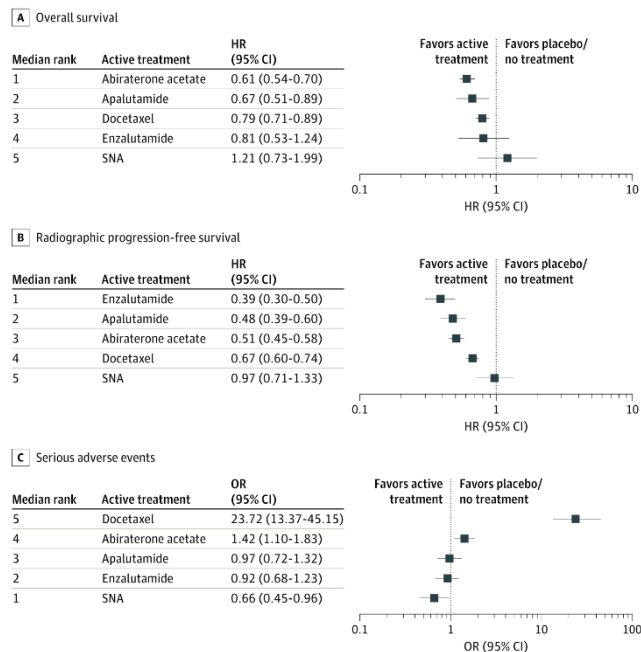


Abbildung 2: Treatment ranking and relative effect; *JAMA Oncol.* 2021;7(3):412-420. doi:10.1001/jamaoncol.2020

Therapeutischer Standard in der Behandlung metastasierter Prostatakarzinome sind zum aktuellen Zeitpunkt also Kombinationstherapien. Ein „head-to-head“ Vergleich der chemohormonalen Therapie und der doppelten Hormontherapie fehlt, dennoch spricht viel für eine doppelte Hormontherapie in der ersten Linie. Die Daten der Kombination aus chemohormonaler Therapie und sekundärer Androgenrezeptorblockade sind aktuell noch nicht ausreichend reif.

2.1.6. Zielgerichtete Krebstherapie

Neben der chemohormonalen Therapie spielt auch zunehmend die zielgerichtete Krebstherapie bei der Behandlung des Prostatakrebs eine Rolle. Die PROfound-Studie, die den PARP-Inhibitor Olaparib (Lynparza®) bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs untersuchte, zeigte ein längeres progressionsfreies Überleben bei Patienten, die Olaparib erhielten, als bei denen, die eine Androgendeprivationstherapie mit Abirateron oder Enzalutamid erhielten. Die Patienten hatten

zuvor einen Tumorprogress unter Androgendeprivationstherapie gezeigt. Alle eingeschlossenen Patienten zeigten eine BRCA1-, 2- oder ATM-Mutation.¹¹⁸

Zudem ist in den USA Rucaparib (Rubraca®) zugelassen für die Behandlung von Patienten mit BRCA-mutierten metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit Androgenrezeptor-gerichteter Therapie und Chemotherapie mit Docetaxel vorbehandelt wurden.^{119,120}

2.1.7. Immuntherapie

Bei der Immuntherapie mit Sipuleucel-T (Provenge®) – ein Immuntherapeutikum, welches die T-Zellimmunität gegen die prostataspezifische Phosphatase hemmt – waren die Ergebnisse zunächst vielversprechend mit einem Überlebensvorteil von 4.1 Monaten im Vergleich zum Placebo.¹²¹ In weiteren Studien zeigte sich jedoch ein schlechtes Ansprechen vom Prostatakrebs auf die Immuntherapie, und die ersten Ergebnisse ließen sich nicht bestätigen.¹²²

2.1.8. Radiopharmazeutika

Radium-223 (Xofigo®) wurde zunächst ab 2013 bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakrebs zugelassen, bei denen es zum Progress unter Hormontherapie gekommen war. Im weiteren Verlauf erfolgte 2018 eine Änderung der Zulassung. Radium-223 ist jetzt nur noch für die Patienten zugelassen, die für eine Systemtherapie nicht in Frage kommen und im Tumorprogress trotz mindestens zwei vorheriger Therapien ist.¹²³

2.1.9. Aussichten und laufende Studien

Aktuell lässt sich keine durchgreifende Änderung der grundsätzlichen Therapiestrategien absehen.

Als jedoch wichtige aktuelle Studien sind zu nennen:

Metastasiertes hormonsensitiven PCA (mHSPC):

- „ARASENS Studie“

Hier wurde die Kombination aus Darolutamid, ADT und Docetaxel versus Placebo plus ADT und Docetaxel untersucht.

Diese randomisierte Phase III Studie konnte eine statistisch auffällige Verlängerung des Gesamtüberleben darstellen und könnte ein „Game Changer“ in der Therapie des Prostatakarzinoms sein.¹²⁴

Metastasiertes kastrationsresistentes PCA (mCRPC):

- „PROpel Studie“

In dieser Phase III Studie wurden Abirateron mit dem PARP-Inhibitor Olaparib gegen Abirateron plus Placebo verglichen, und es fand sich ein Vorteil hinsichtlich des radiographisch progressionsfreien Überleben bei der Kombinationstherapie.¹²⁵

- „MAGNITUDE Studie“

Hier erfolgt bei Erstlinientherapie ein Vergleich des PARP-Inhibitor Niraparib plus Abirateron mit Abirateron plus Placebo. Auch in dieser Phase III Studie zeigte sich die Kombinationstherapie vorteilhaft in Bezug aufs progressionsfreie Überleben.¹²⁶

- „PRESIDE Studie“

Klinische Phase III Studie, bei der die Fortführung von Enzalutamid unter Docetaxel plus Prednisolon untersucht wird, nachdem es unter Enzalutamid allein zur Progression gekommen ist. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Kombinationstherapie.¹²⁷

Biochemisches Rezidiv nach RPE:

- „SPOTLIGHT Studie“

Phase III Studie zum PET-Liganden 18F-rhPSMA-7.3 bei Patienten mit biochemischen Rezidiv nach vorangegangener Therapie. Hier konnte eine sehr hohe Detektionsrate selbst bei niedrigem PSA-Wert bestätigt werden.¹²⁸

Zudem ist Relugolix (Orgovyx®), ein GnRH-Rezeptorantagonist, seit 2020 in den USA zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen, seit April 2022 auch in der EU bei fortgeschrittenem, hormonsensitiven Prostatakarzinom.¹²⁹

2.2. Zertifizierung und Zentrifizierung in Deutschland

Die Zentrumsbildung und -zertifizierung in Deutschland ist geschichtlich gesehen aus verschiedenen Entwicklungen entstanden.¹³⁰ Dabei wird das „krankheitsorientierte Zentrum als Prototyp der modernen Zentrumsbildung“ bewertet.^{131,132} Ambitionierte Bemühungen zur Durchsetzung klar definierter Qualitätsstandards in der Diagnostik und Therapie des Prostatakrebses haben auch hier im vergangenen Jahrzehnt zur Bildung zertifizierter Zentren geführt. Ziel eines Zentrums ist die optimierte Patientenversorgung.¹³³ Diese Entwicklung steht in Analogie zu zertifizierten Brust- und Darmzentren.

Mit Hilfe der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und in Kooperation mit den Berufsverbänden wurde ein Zertifizierungssystem entwickelt, das maßgeblich zur Weiterentwicklung der onkologischen Versorgung beiträgt. Durch interdisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit soll die Patientenversorgung verbessert werden.¹³⁴ Die onkologische Versorgungsstruktur ist seit 2003 von der DKG akkreditiert. Ausgangspunkt war das erste Brustkrebszentrum. Die Entwicklung dieser Initiative wurde durch die Gesundheitspolitik auf europäischer und nationaler Ebene stark unterstützt und gefördert. Hier wurde sich vor allem die Ergebnisse der EUROCARE-Studie berufen, welche signifikante Unterschiede in den Überlebensdaten zwischen den verschiedenen Staaten aufzeigte.¹³⁵⁻¹³⁷ Die Arbeitsgruppe des Europäischen Parlaments kam zu dem Schluss, dass neben anderen möglichen Maßnahmen der Zugang zu hochspezialisierten Brustkrebszentren in allen EU-Ländern erforderlich sei, um die Überlebensdaten für Frauen mit Brustkrebs gesamtheitlich zu verbessern.¹³⁸

Hier reagierte die Deutsche Krebsgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Senologie und entwickelte interdisziplinäre Anforderungen an die Akkreditierung von Brustkrebszentren unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinie sowie den Inhalten des Positionspapiers der EUSOMA. Ein wichtiger Schritt für die Weiterentwicklung des DKG-Zertifizierungssystems war getan.¹³⁸⁻¹⁴¹

Die European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) wurde 1986 in Budapest von einer Gruppe von Brustkrebspezialisten gegründet, um sich mit den Problemen und Anforderungen im Bereich Brustkrebs zu befassen. Im Jahr 2000 veröffentlichte Eusoma „The Requirements of a Specialist Breast Unit“, welches zum europäischen Referenzdokument für Brustkrebszentren wurde.^{141,142} Gleichzeitig mit der Entstehung der Organkrebszentren etablierte sich ein Gesamtkonzept der onkologischen Versorgung.

Ergebnis ist ein dreistufiges Modell der onkologischen Versorgung¹⁴³, welches erstmals 2007 vorgeschlagen und später Grundlage der Arbeitsgruppe des nationalen Krebsplan wurde.^{144,145}

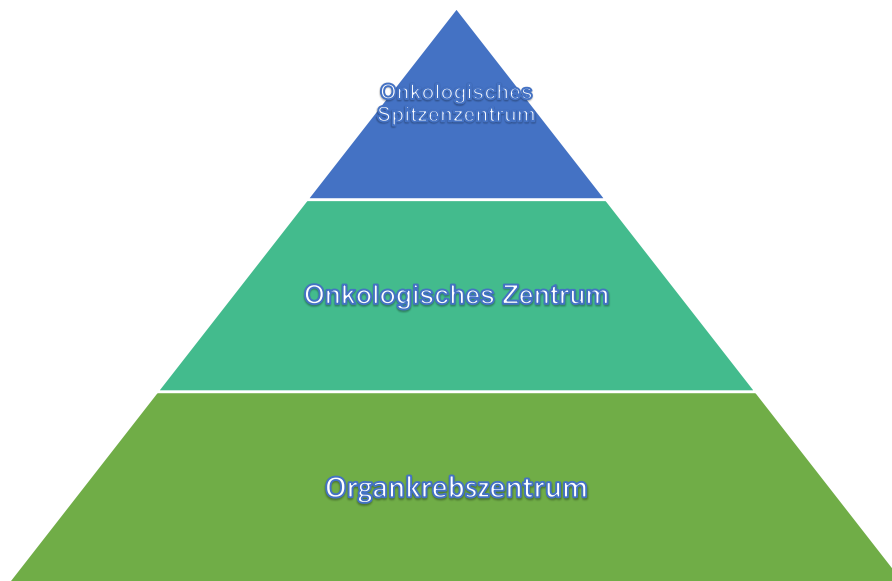


Abbildung 3: 3-Stufenmodell der onkologischen Versorgung

Ein weiterer wichtiger Bestandteil bei der Etablierung des Zertifizierungssystems war die Implementierung evidenzbasierter Leitlinien in die Erhebungsbögen der Zentren. Beim Darmkrebszentren konnte direkt die S3-Leitlinie für das kolorektale Karzinom integriert werden, bei anderen Tumorentitäten konnte vorerst vor allem auf S2-Leitlinien Bezug genommen werden, die Fertigstellung einer S3-Leitlinie stand zum damaligen Zeitpunkt noch aus.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Mit Aufnahme der Leitlinienempfehlungen in die Anforderungskataloge waren Zentren verpflichtet, hiermit zu arbeiten und Abweichungen in der Behandlung zu begründen. Um zertifiziert zu werden, müssen Zentren anhand ihrer Behandlungsdaten nachweisen, dass sie die entsprechenden Qualitätsindikatoren erfüllen. Hierdurch ist es möglich, evidenzbasierte Empfehlungen nachhaltig in den klinischen Alltag zu integrieren. Die konsequente Umsetzung der Leitlinie wird es perspektivisch möglich machen, eine Evaluierung vorzunehmen.¹⁴⁶

Bei der Prostata gibt es im Wesentlichen zwei unterschiedliche Modelle für die Zertifizierung von Zentren. Das Modell „URO-Cert Verband urologischer Kompetenzzentren e.V.“ (ehemals Dachverband der Prostatazentren e. V.) umfasst die häufigsten Erkrankungen der Prostata, nämlich BPH, Prostatakrebs und Prostatitis. Darüber hinaus sind Prostatakrebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert.¹⁵⁰

2.2.1. Entwicklung von S3-Leitlinien

Leitlinien geben den gegenwärtigen Erkenntnisstand wieder und unterstützen medizinisches Personal bei der Entscheidungsfindung. Dabei sollte die Basis gebildet werden durch die

„Bewertung der Evidenz und Abwägung von Nutzen und Schaden“ anderer Behandlungsstrategien.¹⁵¹⁻¹⁵³ Leitlinien tragen wesentlich zur Qualitätsentwicklung im Gesundheitswesen bei und verbessern durch aktuelle Wissensvermittlung die medizinische Versorgung.^{152,154,155} Zudem ergeben sich durch die Formulierungen in der Leitlinie klare Handlungsempfehlungen unter Berücksichtigung klinischer Studienergebnisse.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

Der Aufbau der Leitlinien, deren Forum die AWMF (Arbeitsgemeinschaft für medizinische Fachgesellschaften) ist, entsteht durch die Weiterentwicklung der Handlungsempfehlungen und kann in vier Entwicklungsstufen eingeteilt werden (S1, S2k, S2e, S3), wobei S3 die höchste Stufe darstellt.^{159,160}

S3 verkörpert eine Leitlinie, welche „alle Elemente der systematischen Entwicklung beinhaltet (Logik-, Entscheidungs- und Outcome Analyse, Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und regelmäßige Überprüfung)“ und Evidenz- und Konsensbasiert ist. Die Qualität und Anwendbarkeit der Leitlinie werden in Deutschland durch DELBI (Deutsche Leitlinien Bewertungsinstrument) und AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) -Instrumente bewertet.^{152,161-163}

2.2.2. Nationaler Krebsplan

Am 16. Juni 2008 erfolgte der Startschuss für den Nationalen Krebsplan (Bundesministerium für Gesundheit, Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe sowie die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren) mit dem Ziel, „eine qualitativ hochwertige Versorgung der an Krebs erkrankten Menschen in Deutschland zu schaffen“.¹⁴⁵ Es wurde hier Bezug genommen auf die Daten des Robert Koch-Instituts sowie des Deutschen Krebsforschungszentrums über die Entwicklung von Krebs zur Volkskrankheit.^{164,165} Das Nationale Zertifizierungsprogramm Krebs bündelt die Qualitätsanforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe in einer gemeinsamen Initiative. Das Programm ist zusammen mit dem Deutschen Leitlinienprogramm Onkologie und den Krebsregistern Teil des aus dem Nationalen Krebsplan abgeleiteten Qualitätskreislaufs für die Onkologie. Der Qualitätskreislauf hat zum Ziel, die Qualität der onkologischen Versorgung abzubilden und zu verbessern. Die Versorgungsqualität wird mit Qualitätsindikatoren gemessen und quantifiziert, die aus den evidenzbasierten Behandlungsleitlinien abgeleitet werden. Diese Analysen werden im Rahmen von Zertifizierungsauditverfahren genutzt, um Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung zu identifizieren und umzusetzen.¹⁶⁶

2.2.3. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Die Deutsche Krebsgesellschaft ist die größte wissenschaftlich-onkologische Fachgesellschaft in Deutschland. Sie setzt sich ein für eine „Krebsversorgung auf Basis evidenzbasierter Medizin und Interdisziplinarität“ und versucht hierbei, eine qualitativ hochwertige Versorgung von Krebspatienten sicherzustellen.¹³⁴ Der Fokus der DKG liegt auf der Zertifizierung onkologischer Zentren, Entwicklung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien und Wissensentwicklung und -transfer in der Onkologie. Zudem ist ein wesentlicher Bestandteil des Zertifizierungssystems der DKG die Implementierung der aktuellen Leitlinien in die entsprechenden Anforderungskataloge. Es erfolgt eine jährliche Kontrolle im Rahmen des Audits.^{134,146,167}

Das erste Prostatakrebszentrum der DKG wurde im Jahr 2008 zertifiziert, bis 2020 ist die Zahl der Zentren auf 131 angestiegen.¹⁵

Die Betreuung und Durchführung der DKG Zertifizierungen erfolgt durch die OnkoZert GmbH.¹⁶⁸ Am Anfang des Zertifizierungsprozesses eines Zentrums steht die Selbstevaluation anhand eines Erhebungsbogens. Dabei werden die Qualitätsindikatoren interdisziplinär festgelegt, hier spielen neben urologischen Berufsverbänden auch nicht urologische Verbände eine wesentliche Rolle.¹⁶⁹ Das DKG-Modell stellt insgesamt deutlich höhere Anforderungen an die organisatorischen Prozesse als das Modell von URO-Cert.¹⁵⁰

2.2.4. OnkoZert

„OnkoZert ist ein unabhängiges Institut für Qualitätssicherung und Datenmanagement in der Medizin“ und zertifiziert für die DKG seit mehr als 10 Jahren onkologische Versorgungseinrichtungen. Dabei übernimmt es die Steuerung des Zertifizierungsprozess und des dazugehörigen Datenmanagements auf nationaler und internationaler Ebene in über 1.200 onkologischen Versorgungszentren. Im Vordergrund steht das Ziel einer verbesserten Versorgung von Tumorpatienten. Hierfür werden interdisziplinäre Versorgungsstrukturen gefördert.¹⁶⁸

2.3. Künstliche Intelligenz und Decision Support Systems (DSS)

Die Behandlungsoptionen für Krebspatienten werden einerseits immer vielfältiger, und die Behandlungsrichtlinien ändern sich schneller und schneller. Andererseits müssen Mediziner über umfassende medizinische Informationen verfügen.¹⁷⁰ Neben der direkten Patientenversorgung muss viel Zeit aufgebracht werden, um Wissen aufzufrischen und den aktuellen Behandlungsleitlinien gerecht zu werden. Onkologen arbeiten im Durchschnitt 56,7 Stunden pro Woche, wovon etwa 4,6 Stunden damit verbracht werden, Wissen zu aktualisieren.¹⁷¹

Multidisziplinäre Teams sind (MDT) notwendig, um die am besten geeigneten Behandlungsmethoden zu definieren. MDT werden seit den 1980er Jahren eingesetzt, um die Qualität der Patientenbehandlung zu verbessern.¹⁷²

Zwar haben diese Teams den Vorteil, Behandlungsmethoden für den Patienten positiv zu beeinflussen, die Patientenzufriedenheit zu erhöhen und medizinisches Personal zu entlasten, jedoch konnte auch belegt werden, dass sie bei der Auswahl der besten Behandlungsmethoden nicht ausreichend sind.¹⁷³⁻¹⁷⁵

Um die Entscheidungsfindung zu optimieren, wurden „clinical decision support systems (CDSS)“ entwickelt. CDSS sind künstliche Intelligenz basierte Computersysteme, welche Ärzten bei der Findung der geeigneten Therapie unterstützen.¹⁷⁶ Es kann wichtige Informationen aus den Krankenakten von Patienten herausfiltern, relevante Beweise finden und geeignete Diagnosen und Behandlungsmethoden vorschlagen. Ein CDSS hat mindestens zwei Kernkomponenten: die Wissensbasis und die Inferenzmaschine.¹⁷⁷ Es stellt eine intelligente Anwendung dar, die benötigt wird, um die Zeit zu reduzieren, die medizinisches Personal mit der Bewertung evidenzbasierter Vorgehensweisen verbringt.¹⁷⁸

Watson for Oncology (WfO) – ein repräsentatives KI-CDSS von IBM – steht nicht in direktem Zusammenhang mit der Patientenbehandlung, stellt dem medizinischen Personal jedoch Tools zur Organisation und Verfolgung von Gesundheits- und medizinischen Informationen von Patienten zur Verfügung und erleichtert den Zugang zu medizinischen Informationen. WfO wurde 2012 im Memorial Sloan Kettering Cancer Center erstmals eingesetzt. WfO kategorisiert Behandlungsoptionen in drei Gruppen, nämlich „empfohlen“, „zu prüfen“ oder „nicht empfohlen“. Obwohl das WfO Behandlungsmethoden vorschlägt, ist es nicht direkt an der Behandlung des Patienten beteiligt. Die endgültige Auswahl wird vom behandelnden Arzt in Absprache mit dem Patienten auf der Grundlage national zugelassener Behandlungen getroffen.^{179,180} Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchten die Konkordanzrate zwischen

Entscheidung interdisziplinärer Tumorboards und WfO, und es fanden sich sehr unterschiedliche Raten zwischen 69.4-96%.^{19,170,179,181,182}

Letztendlich hat IBM mehr als Jahrzehnt damit verbracht, Watson Health und künstliche Intelligenz auf den Weg zu bringen. Dabei wollte man alles revolutionieren, von der Diagnose über Behandlungsempfehlungen bis hin zur Suche geeigneter Studienpatienten. Leider wurden die Erwartungen nicht erfüllt, sodass Watson Health nun stückweise an eine Private-Equity Firma verkauft wurde.¹⁸³ Ein Tool für maschinelles Lernen ist immer nur so gut wie die Daten, die darin einfließen. Einer der größten Rückschläge von Watson Health war die Enthüllung, dass sein Krebsdiagnosetool nicht mit echten Patientendaten trainiert wurde, sondern mit hypothetischen Fällen, die von einer kleinen Gruppe von Ärzten in einem einzigen Krankenhaus bereitgestellt wurden. Handgefertigte oder synthetische Daten sind nicht unbedingt schlecht, aber Watson schien die Tatsache nicht zu berücksichtigen, dass diese Daten die eigenen Vorurteile und blinden Fleck der Ärzte widerspiegeln und nicht unbedingt auf alle Patientenfälle verallgemeinerbar waren. Infolgedessen wurde dem Tool vorgeworfen, ungenaue und unsichere Empfehlungen abzugeben zu haben, was dazu führte, dass hochkarätige Krankenhauspartner ihre Zusammenarbeit mit Watson beendeten.¹⁸⁴

Vergleicht man andere aktuelle onkologische Gesundheits-Applikationen (Apps) miteinander, fällt auf, dass nur sieben Apps als stark genutzt bewertet werden. Die am häufigsten heruntergeladene App war hier „Breast Cancer Guide“, welche von einem Werbentwickler produziert wurde. Keine der häufig genutzten Onkologie-Apps wurde von Krankenhäusern oder Gesundheitssystemen entwickelt. Eine App wurde von einer wissenschaftlichen Gesellschaft (National Comprehensive Cancer Network) erstellt. Bemerkenswerterweise war dies die einzige stark genutzte App, die für Ärzte bestimmt war. Von den am häufigsten heruntergeladenen Apps waren 5 von 7 (71 %) für die breite Öffentlichkeit bestimmt. Unter Verwendung von Daten aus einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse, die Onkologie-Apps in der akademischen Literatur identifiziert, lässt sich aufzeigen, dass nur neun (17 %) auf dem kommerziellen Markt erschienen und nur zwei (4 %) den Qualitätskriterien entsprachen.¹⁸⁵

2.4. Easy Oncology

„EasyOncology ist ein zertifiziertes Medizinprodukt, welches von erfahrenen Fachärzten entwickelt wurde, um die komplexen diagnostischen und therapeutischen Standards der heutigen Onkologie schnell, intuitiv und übersichtlich nachvollziehen zu können.“¹⁸⁶

EasyOncology ermöglicht den anwendenden Ärzten einen sehr fokussierten Überblick über Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Tumorerkrankungen. Die Therapieempfehlungen dieser Smartphone-Anwendung basieren auf kontinuierlichen retrospektiven Vergleichen der digitalen Empfehlungen mit den realen Empfehlungen von Referenzgremien. Es werden auch alternative Therapieoptionen berücksichtigt und angegeben, und die in der App enthaltenen Informationen werden stetig aktualisiert und an die Leitlinien angepasst. Die App steht als iOS und Android Applikation zur Verfügung.

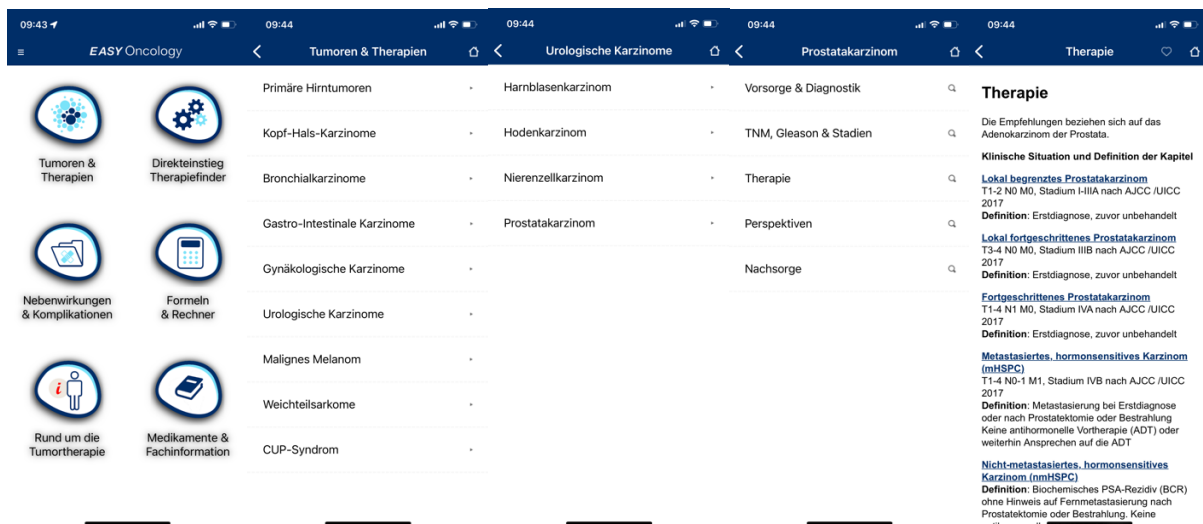


Abbildung 4: Screenshots Menüführung EasyOncology iOS

2.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ein wichtiger Aspekt zur Etablierung von Qualitätsstandards in der Onkologie ist die interdisziplinäre Diskussion in Tumorboardkonferenzen. Unter der Annahme, dass die onkologische Versorgung durch diese Tumorboards verbessert wird, erfordert die Zertifizierung als Krebszentrum durch die Deutsche Krebshilfe multidisziplinäre Krebskonferenzen, die Behandlungsoptionen aller Patienten diskutieren.¹⁸⁷

Aber wer stellt sicher, dass komplexere Fälle mit angemessener Aufmerksamkeit diskutiert werden, wenn Standardfälle einen erheblichen Teil der verfügbaren Zeit in Anspruch nehmen? Wer stellt sicher, dass die Expertise der Beteiligten tatsächlich gegeben ist oder dass Entscheidungen nicht mal (bewusst oder unbewusst) von wirtschaftlichen Aspekten beeinflusst werden?

Im Bereich der evidenzbasierten Onkologie ist es sehr verwunderlich, dass die Qualität individueller Therapieentscheidungen der Tumorboards kaum jemals qualitativ bewertet wird. Trotz ihrer weit verbreiteten Verwendung und Relevanz sind nur wenige Fakten über den Effekt von Tumorboards auf die Krebsbehandlung verfügbar, und die Assoziation multidisziplinärer Tumorboards mit Maßen für Nutzung, Qualität oder Überleben wurde sogar in Frage gestellt.^{188,189}

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, Informationen über den aktuellen Stand der Therapie verfügbar zu haben und die Qualität individueller Therapieentscheidungen messen zu können. Als Reaktion auf die wachsende Komplexität in der Tumorthherapie werden zunehmend computergestützte klinische Entscheidungsunterstützungssysteme entwickelt. Sie zielen darauf ab, eine hohe Versorgungsqualität zu gewährleisten und die Entscheidungsfindung zu verbessern.^{190,191}

Künstliche Intelligenz (KI) und CDSSs, welche die Qualität der Tumorthherapie im stetig wachsenden Dschungel der Tumorthherapie verbessern, haben ihre definitive Rolle in der Medizin lange gesucht.¹⁹² Die Forschung zur Etablierung computergestützter klinischer Entscheidungshilfen blickt zwar auf eine lange Geschichte zurück^{193,194}, allerdings sind die verfügbaren Systeme nicht sicher verlässlich, und die Konkordanzraten zwischen KI (e.g. Watson Oncology von IBM) und Experten waren bisher enttäuschend. Die Herausforderung der kommenden Jahre wird sein, mit Hilfe von CDSSs und KI die Lücke zwischen komplexen Daten und Therapieempfehlungen zu schließen.^{170,195}

Einen weiteren Ansatz, um bei Standardfragen automatisch Therapieempfehlungen mit ausreichender Sicherheit zu geben, könnte eine Software bieten, die auf Basis klinischer Netzwerkexpertise entwickelt wurde. Dieses Konzept wurde 2018 in Nature Biotechnology beschrieben und mit Ansätzen der künstlichen Intelligenz verglichen, und es wurden mehrere Vorteile beschrieben.¹⁹⁶

Im Gegensatz zu KI-basierten Lösungsansätzen spiegelt dieser auch als „expert-curated“ benannte Ansatz somit die klinische Empfehlungsrealität der Referenztumorzentren.¹⁹⁶

Die Smartphone-Anwendung EasyOncology, die auf einem kontinuierlichen retrospektiven Vergleich von Empfehlungen mit Referenzgremien basiert, folgt diesem Ansatz und führte zum Design dieser Forschungsstudie.

Ziel dieser klinischen Forschungsarbeit ist die Implementierung der oben genannten Technologie zur Validierung und Qualitätssicherung eines urologischen Tumorboards.

Darüber hinaus bietet die retro- und prospektive Validierung mit Referenztumorboards auch die Möglichkeit einer generellen Qualitätssicherung onkologischer Boards in der breiten Versorgung.

3. Material und Methoden

3.1. Material

Retrospektive Analyse von Tumorboardentscheidungen zu Prostatakarzinompatienten der Abteilung für Urologie des Heilig Geist-Krankenhaus Köln, Prostatazentrum nach DKG und akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln aus den Jahren 01/2018-01/2020.

Die notwendigen Daten konnten aus dem Krankenhaus-Informationssystem "Orbis" extrahiert werden. Hier lagen sämtliche Tumorboardempfehlungen als digitales Dokument vor und wurden vor Beginn der Datenauswertung pseudonymisiert. Gemäß den geltenden Datenschutzbestimmungen konnten ausschließlich Ärzte und Ärztinnen, die Teil der Behandlerkette waren, auf diese Daten zur Auswertung zugreifen. Analysiert wurden die Tumorboardempfehlungen zum Prostatakarzinom im genannten Zeitraum.

Die Ergebnisse wurden dann mit Ergebnissen der Tumorboardempfehlungen aus dem interdisziplinären Tumorboards der Uniklinik Köln, Centrum für Integrative Onkologie, Uro-Onkologisches Zentrum und DKG sowie DVPZ Prostatazentrum verglichen.

3.2. Methoden

Zunächst erfolgte eine Separation der zu untersuchenden Fälle aus dem Gesamtdatensatz. Für den Studieneinschluss voraussetzend waren ausreichende Informationen in Bezug auf Histologie, Tumorklassifikation, Fragestellung und gegebener Therapieempfehlung des interdisziplinären Tumorboards. Inkomplette Datensätze wurden von der Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren wurden nur Fälle zur Erstlinientherapie eingeschlossen und alle Patienten ausgeschlossen, bei denen das Karzinom zufällig im Rahmen der Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung detektiert wurde und es sich somit nicht um einen „Standardfall“ handelt.

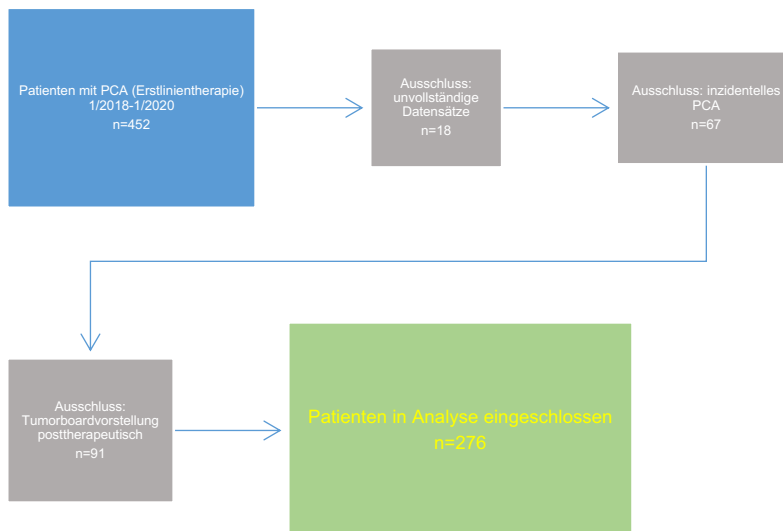


Abbildung 5: Flussdiagramm Patientenkohorte mit PCA

Anhand der gegebenen Informationen wurden die Datensätze jedes Falles verblindet, d.h. ohne Kenntnis der Therapieempfehlung des Tumorboards, nacheinander mit der Applikation bearbeitet und die erteilten Therapieempfehlungen dokumentiert. Die Ergebnisse der Tumorboardentscheidungen wurden dann von einer Studentin mit denen der App verglichen und die Übereinstimmungsrate zunächst lediglich quantitativ beschrieben.

In einem zweiten Analyseschritt wurden dann die abweichenden Empfehlungen von einer klinischen Expertin auf die Gründe, die zur Abweichung führten, erneut betrachtet. Neben dem reinen Vergleich der Tumorboardentscheidungen wurde auch die Übereinstimmung in Bezug zum Tumorstadium untersucht. Die Übereinstimmungen und Abweichungen wurden verglichen und hinsichtlich folgender Kriterien beurteilt:

„concordant, recommended“ (Übereinstimmung; keine Änderung des Vorgehens)

„concordant, for consideration“ (keine Übereinstimmung, aber Antwort in Leitlinie gegeben/ best alternative decision)

„non-concordant, not recommended“ (keine Übereinstimmung; keine Empfehlung oder nicht verfügbar in der App)

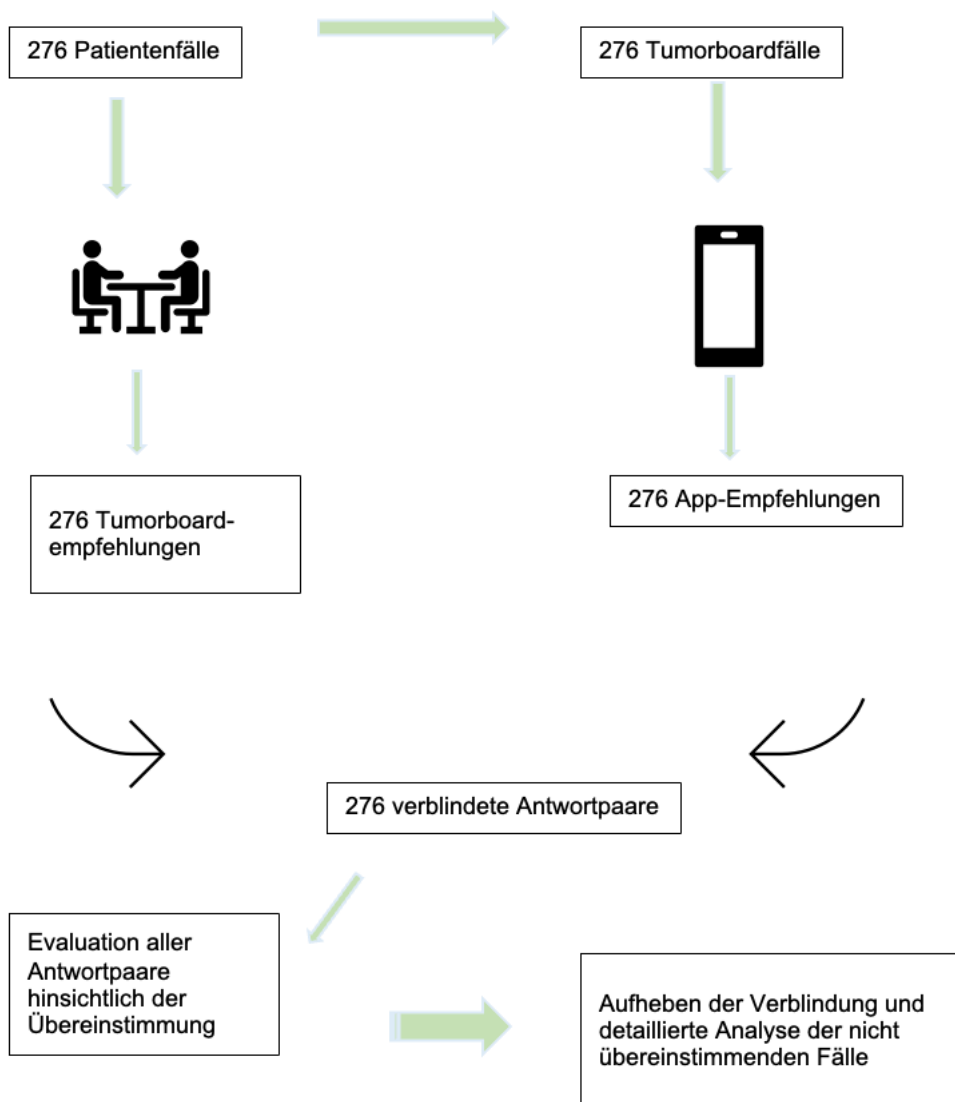


Abbildung 6: Flussdiagramm der Evaluation

concordant: beide Antworten empfohlen

concordant: Antworten empfohlen oder zumindest erwähnt in Leitlinie

non-concordant: Antworten nicht empfohlen oder nicht in der App verfügbar oder fehlend

Der Vergleich der Empfehlungen basiert auf der Annahme, dass die gegebenen Empfehlungen des Tumorboards eines zertifizierten Zentrums von ausreichender Qualität sind. Bei der Definition der Übereinstimmung richteten wir uns an den Empfehlungen der Forschungsarbeiten zu Watson for Oncology von IBM.^{19,170,197,198}

Die Behandlungsempfehlungen sind in drei farbkodierte Gruppen eingeteilt. Grün steht für „empfohlene Behandlung“ mit starker evidenzbasierter Begründung. Gelb steht für Behandlung „zur Erwägung“. Hier kann der Uroonkologe die Empfehlung als geeignete Alternative aufgrund des klinischen Urteils in Betracht ziehen. Rot steht für „nicht empfohlen“. Konkordanz bedeutet in unserem Kollektiv, also wenn beide Empfehlungen identisch sind. Fälle mit korrektiven Alternativempfehlungen werden als „konkordant, zur Prüfung/Berücksichtigung“ bezeichnet. Nicht übereinstimmende Empfehlungen werden als „non-konkordant“ gewertet.

Die Datenerhebung und deskriptive statistische Datenanalyse erfolgten mittels Excel (Microsoft® Excel für Mac, Version 16.61) und IBM SPSS Statistics (Version 28).

Die Datendarstellung erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeiten und Kreuztabellen. Durch bivariate Korrelations- und logistische Regressionsanalysen wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und Einflussfaktoren und Konkordanzrate ermittelt.

Grafiken, Abbildungen und Tabellen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel und Power Point erstellt.

Die Durchführung der Studie und die Erlaubnis der Auswertung der anonymisierten Daten wurde bei der Ethikkommission der Universität zu Köln beantragt.

Die Ethikkommission 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.

4. Ergebnisse

Insgesamt lagen 452 Datensätze von Prostatakrebsfällen zur Erstlinientherapie aus dem interdisziplinären Tumorboard aus dem Zeitraum Januar 2018 bis Januar 2020 vor. Bei 18 Patienten zeigte sich ein inkompletter Datensatz, 91 Patienten wurden posttherapeutisch und ohne Frage zu einer Therapieentscheidung vorgestellt, und bei 67 Patienten fand sich ein inzidentelles und klinisch nicht relevantes Karzinom nach transurethraler Resektion der Prostata. Alle der genannten Fälle wurden ausgeschlossen, sodass 276 Datensätze zur statistischen Analyse verblieben.

Patientencharakteristika			
Anzahl der Patienten	N=276		
Medianes Alter (SD)	69 Jahre (\pm 8)		
Tumorklassifikation nach UICC und TNM, n (%)	I	bis T2a	40 (14%)
	II	T2b-T2c	118 (43%)
	III	T3	65 (24%)
	IV	T4 / N1 / M1	53 (19%)
PSA-Wert ng/ml, n (%)	\leq 10 ng/ml		147 (53%)
	10-20 ng/ml		47 (17%)
	20-50 ng/ml		37 (13%)
	50-100 ng/ml		18 (7%)
	> 100 ng/ml		27 (10%)
Gleason Score, n (%)	6 (3+3)		55 (20%)
	7a (3+4)		92 (33%)
	7b (4+3)		40 (14%)
	8 (4+4)		26 (10%)
	9 (4+5)		58 (21%)
	10 (5+5)		5 (2%)
ISUP prognostic grade groups, n (%)	I		55 (20%)
	II		92 (33%)
	III		40 (15%)
	IV		25 (9%)
	V		64 (23%)
Klinisches Stadium, n (%) Risikoklassifikation (D'Amico), n (%)	Lokal begrenzte Erkrankung		219 (79%)
	Niedriges Risiko		38 (15%)
	Mittleres Risiko		101 (37%)
	Hohe Risiko		79 (27%)
	Lokal fortgeschrittene Erkrankung		57 (21%)

Tabelle 1: Charakteristika der Prostatakarzinomfälle

4.1. Patientencharakteristika

Die erhobenen Daten wurden nach verschiedenen Merkmalen ausgewertet und graphisch oder tabellarisch dargestellt.

4.1.1. Alter

Das mediane Patientenalter lag bei 69 Jahre (45-87 Jahre, n=276) mit einer Standardabweichung von +/- 8 Jahren.

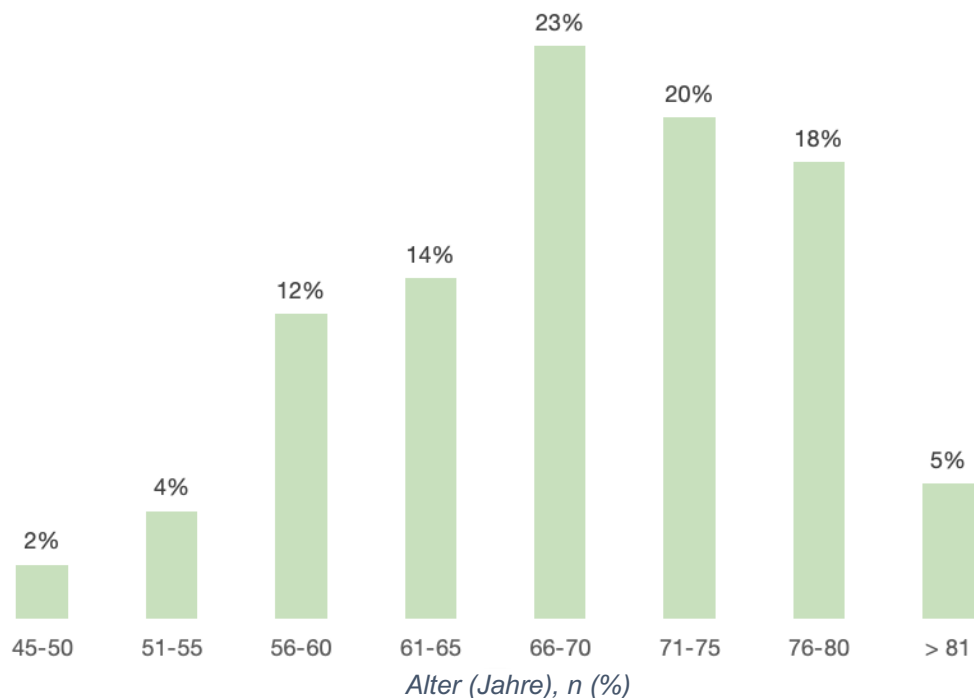


Abbildung 7: Altersverteilung in Prozent

Die Altersverteilung entspricht der Erwartung, das mediane Alter in unserem Kollektiv lag bei 69 Jahren. Im Vergleich hierzu zeigen Krebsstatistikdaten ein mittleres Erkrankungsalter von 70 Jahren.¹⁹⁹ Der Tumor ist eine Erkrankung des Alters, und vor dem 50. Lebensjahr tritt das Prostatakarzinom nicht häufig auf.³ Auch in unserem Kollektiv fand sich nur in 2% der Fälle ein Karzinom unter 50.

4.1.2. ECOG Status

Die Patienten wurden hinsichtlich Ihres Gesamtzustandes beurteilt und mit Hilfe des ECOG Performance Status nach ihrem Aktivitätsstatus eingeteilt. Der Großteil der Patienten zeigte einen ECOG Status von 0-1 bei 246 Patienten (89%). Als ECOG 2 wurden 25 Patienten bewertet (9%) und 5 Patienten präsentierten einen Aktivitätsstatus von 3 (2%).

Die Beurteilung des ECOG Status wird ab einem Status von ≥ 2 interessant, da die Leitlinien bei der Therapieentscheidung den Aktivitätsstatus berücksichtigen und sich bei einem ECOG von gleich oder mehr als 2 die Empfehlungen zu Gunsten einer palliativen, symptombezogenen Therapie ändern bzw. diese berücksichtigen.²⁰⁰

Grad	Aktivitätsstatus
0	Normal uneingeschränkte Aktivität vor Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit stehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Tabelle 2: ECOG Status²⁰¹

4.1.3. Stadium nach UICC

Um bösartige Tumore zu klassifizieren und einer adäquaten Therapie zuzuführen, werden sie nach bestimmten Normen eingeteilt. Hier ist vor allem die Tumorgöße (T), die Beteiligung von Lymphknoten (N) und Metastasen (M) von Bedeutung. Die sogenannte „TNM-Klassifikation“ wurde in den 40er Jahren entwickelt und später von der Union internationale contre le cancer (UICC) fortgeführt.²⁰²

14% der Patienten wiesen ein Karzinom im Stadium I auf, die meisten Patienten mit 43% zeigten ein Karzinom im Stadium II, 24% befanden sich im Stadium III und 19% im Stadium IV.

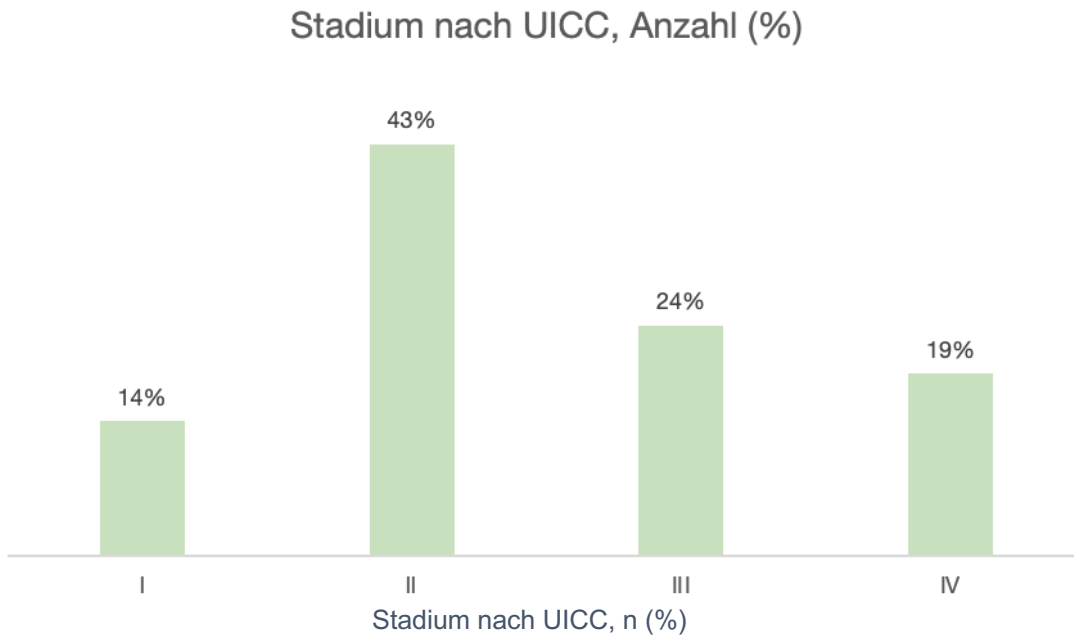


Abbildung 8: Stadium nach UICC, Anzahl (%)

4.1.4. Risikoklassifikation nach D´Amico

Mit der Risikostratifikation nach D´Amico wird die Prostatakarzinom-Mortalität eingeschätzt.²⁰³ 219 Patienten präsentierten sich mit lokal begrenzter Erkrankung: hiervon 15% mit niedrigem Rezidivrisiko, 37% mit mittlerem Risiko und 27% mit hohem Risiko auf ein Rezidiv. 57 Patienten (21%) zeigten bereits ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom bei Diagnose.

Klinisches Stadium, n (%)	Lokal begrenztes Karzinom	219 (79%)
Risikoklassifikation nach D´Amico, n (%)	Niedriges Risiko	38 (15%)
	Mittleres Risiko	101 (37%)
	Hohes Risiko	79 (27%)
	Fortgeschrittenes Karzinom	(21%)

Tabelle 3: Häufigkeiten nach klinischem Stadium und Risikoklassifikation nach D´Amico

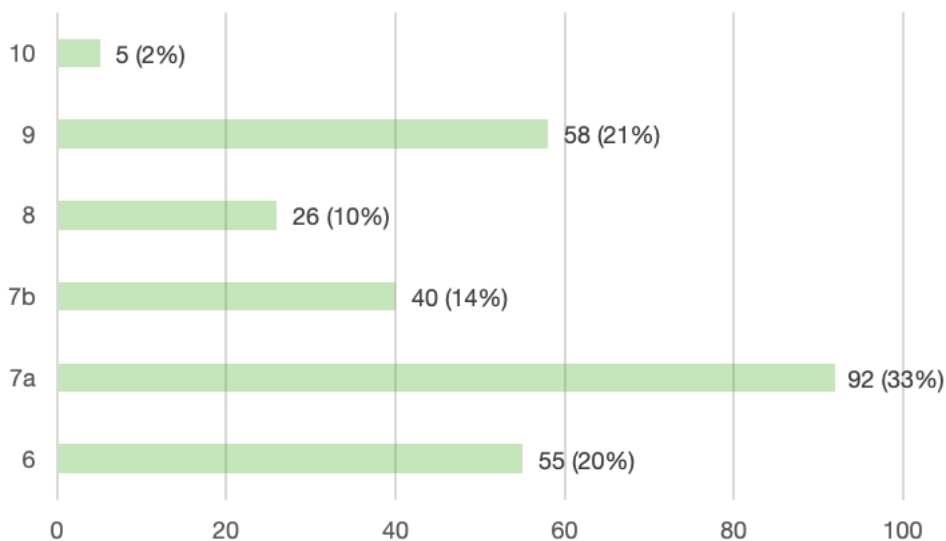
Die Inzidenz an lokal fortgeschrittenem Karzinom lag in unserem Kollektiv bei 21%, vergleicht man das mit der Literatur, finden sich inhomogene Daten zwischen 15-25%. Hier lässt sich die hohe Variabilität der klinischen Tumorausbreitung durch eine häufige Überschätzung der

lokalen Tumorausdehnung erklären.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Eine retrospektive Analyse konnte aufzeigen, dass knapp ein Viertel der Patienten mit initialem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Karzinom überdiagnostiziert werden.^{207,208}

4.1.5. Histologie und Gleason-Score

Die meisten der Patienten präsentierten sich mit einem azinärem Adenokarzinom der Prostata (n=274, 99%), ein Patient hatte ein duktales Karzinom und ein Patient wurde mit einem neuroendokrin differenzierten Prostatakarzinom diagnostiziert.

Bei der histologischen Drüsenbeschaffenheit fand sich am häufigsten ein Gleason Score von 7a in 92/276 Fällen (33%), gefolgt vom Gleason Score 9 bei 58/276 Patienten (21%) und Gleason Score 6 bei 55 Patienten (20%). Nur 5/276 (2%) Patienten wiesen hingegen einen Gleason Score von 10 auf.



Gleason-Score, n (%)

Abbildung 9: Häufigkeiten nach Gleason-Score

Der Gleason Score dient zur histologischen Beurteilung der Drüsen und gilt als Prognosewert beim Prostatakrebs und ist international etabliert. Der Gleason Score ist neben dem PSA-Wert und der TNM-Klassifikation der wichtigste Prognosefaktor beim Prostatakarzinom.^{209,210} Die meisten unserer Patienten zeigten ein Prostatakarzinom mit einem Gleason Score von 7a. Dies entspricht der Erwartung. Die häufigsten Gleason-Grade werden beschrieben in der Literatur mit 3 (50%), 4 (40%) und 5 (10%).²¹¹⁻²¹⁴

4.1.6. ISUP (International Society of Urological Pathology)

Von den insgesamt 276 ausgewerteten Tumorboardfällen zeigten 55 Patienten (20%) eine ISUP Graduierung von 1, die Mehrzahl der Patienten mit 92 Fällen (33%) wurden als ISUP 2 bewertet und 23% (n=64) als ISUP 5. Am wenigsten häufig vertreten war die Prognosegruppe ISUP 4 mit 25 Patienten (9%).

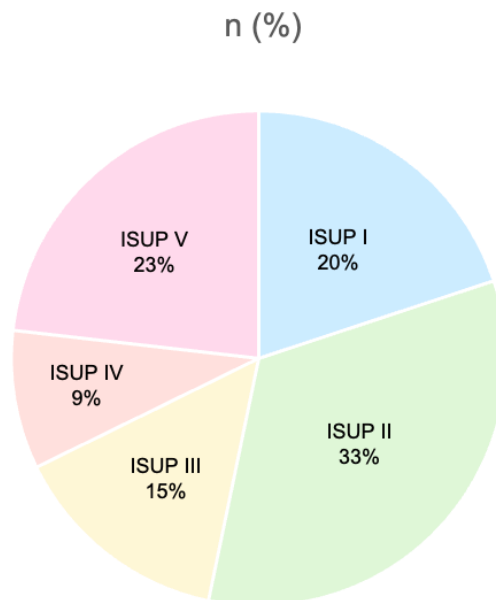


Abbildung 10: Häufigkeiten nach ISUP Prognosegruppe

Seit Einführung des Gleason Scores 1966 hat sich einiges getan, und es musste durch die Verbreitung der Stanzbiopsie der Gleason Score auf diese doch sehr kleinen Gewebeproben angepasst werden. Zu diesem Zweck berief die International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 ein Konsensustreffen ein, um zusammenfassende Empfehlungen zu entwickeln.²¹⁰ Im weiteren Verlauf erfolgten wiederholte Anpassungen, zuletzt 2014 durch Einführung der Prognostic Grade Groups I-IV. Hier wurde versucht, die Gleason-Nomenklatur verständlicher zu gestalten.²¹⁵

4.1.7. PSA-Wert

Die meisten Patienten (53%) präsentierten sich mit einem PSA Wert von gleich oder kleiner 10 ng/ml, und 30% der Patienten hatten einen PSA-Wert über 21 ng/ml zum Zeitpunkt der Tumorboardvorstellung.

PSA-Wert ng/ml	n (%)
≤ 10 ng/ml	147 (53%)
11-20 ng /ml	47 (17%)
21-50 ng /ml	37 (13%)
51-100 ng /ml	18 (7%)
> 100 ng / ml	27 (10%)

Tabelle 4: Häufigkeiten PSA-Wert

Durch bivariate Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang untersucht zwischen dem PSA-Wert und dem Tumorstadium sowie dem PSA-Wert und dem Gleason-Score. Da hier ordinale bzw. ordinale und metrische Variablen beurteilt werden, wurde die Spearman-Korrelation verwendet.

Korrelationen		PSA- Wert ng/ml	Stadium nach UICC	Gleason- Score	
Kendall-Tau-b	PSA- Wert	Korrelationskoeffizient	1,000	0,535**	0,354**
		Signifikanz (2-seitig)	.	< 0,001	0,001
		N	276	276	276
	Stadium nach UICC	Korrelationskoeffizient	0,535**	1,000	0,718**
		Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	.	< 0,001
		N	276	276	276
	Gleason- Score	Korrelationskoeffizient	0,354**	0,718**	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	.
		N	276	276	276
Spearman- Rho	PSA- Wert	Korrelationskoeffizient	1,000	0,662**	0,467**
		Signifikanz (2-seitig)	.	< 0,001	< 0,001
		N	276	276	276
	Stadium nach UICC	Korrelationskoeffizient	0,662**	1,000	0,795**
		Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	.	< 0,001
		N	276	276	276
	Gleason- Score	Korrelationskoeffizient	0,467**	0,795**	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	.
		N	276	276	276

**Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tabelle 5: Korrelation zwischen PSA-Wert, Tumorstadium und Gleason-Score

Die Interpretation des Spearman-Korrelationskoeffizienten erfolgt nach den Richtlinien von Cohen.²¹⁶ Dabei weist der PSA-Wert eine starke Korrelation mit dem Tumorstadium auf (Korrelationskoeffizient 0,535, $p < 0,001$) und eine moderate bis starke Korrelation mit dem Gleason-Score (Korrelationskoeffizient 0,354, $p < 0,001$).

4.2. Konkordanzraten

Es erfolgte eine Analyse der Übereinstimmungsrate, indem die Behandlungsempfehlung der Applikation EasyOncology mit der tatsächlichen Behandlung des Patienten verglichen wurde. Wenn die erhaltene Behandlung in die Kategorien „empfohlen“ oder „in Erwägung gezogen“ eingestuft wurde, wurde sie als übereinstimmend betrachtet. Wenn die tatsächlich erhaltene Behandlung dagegen in die Kategorie „nicht empfohlen“ eingestuft wurde, wurde sie als nicht übereinstimmend betrachtet.

Die Übereinstimmung wurde zunächst im Gesamtkollektiv bestimmt, und nachfolgend wurde die Konkordanz in Bezug zu Patientencharakteristika und zum Tumorstadium gesetzt und mit Hilfe einer binären logistischen Regressionsanalyse ausgewertet.

Charakteristika	Gesamtanzahl n=276		Konkordante Gruppe, n=260	Diskonkordante Gruppe, n=16	p-Wert
Alter (J.) +SD	69 (\pm 8)		69 (\pm 8)	78 (\pm 6)	0,43
Tumorklassifikation nach UICC und TNM, n (%)	I	bis T2a	36 (14%)	4 (25%)	0,76
	II	T2b-T2c	118 (45%)	0 (0%)	
	III	T3	57 (22%)	8 (50%)	
	IV	T4/N1/M1	49 (19%)	4 (25%)	
PSA-Wert ng/ml, n (%)	\leq 10 ng/ml		141 (54%)	6 (37%)	0,4
	10-20 ng/ml		47 (18%)	1 (6%)	
	20-50 ng/ml		31 (12%)	5 (32%)	
	50-100 ng/ml		18 (7%)	0 (0%)	
	> 100 ng/ml		23 (9%)	4 (25%)	
Gleason Score, n (%)	6		51 (20%)	4 (25%)	0,16
	7a		91 (35%)	1 (6%)	
	7b		38 (14%)	2 (12%)	
	8		24 (9%)	2 (12%)	
	9		51 (20%)	7 (45%)	
	10		5 (2%)	0 (0%)	
ISUP Prognosegruppe, n (%)	I		51 (20%)	4 (25%)	0,084
	II		91 (35%)	1 (6%)	
	III		38 (14%)	2 (12%)	
	IV		23 (9%)	2 (12%)	
	V		57 (22%)	7 (45%)	

Klinisches Stadium (D'Amico), n (%)	Lokal begrenzte Erkrankung	205 (74%)	14 (6%)	0,59
	Niedriges Risiko	37 (18%)	1 (0,3%)	
	Mittleres Risiko	95 (46%)	6 (2%)	
	Hohes Risiko	72 (26%)	7 (2%)	
	Lokal fortgeschrittene Erkrankung	55 (20%)	2 (0,7%)	
ECOG Status, n (%)	0	155 (60%)	2 (12,5%)	< 0,001
	1	85 (32%)	4 (25%)	
	2	15 (6%)	10 (62,5%)	
	3	5 (2%)	0	

Tabelle 6: Effekt der Patientenmerkmale auf die Übereinstimmungsrate (p-Werte beschreiben die logistische Regression)

In der logistischen Regressionsanalyse findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen ECOG Status und Konkordanz ($p < 0,001$) mit einer Odds ratio (95% KI) von 5 (2,1-11,8).

Alle übrigen Merkmale zeigen keinen statistisch auffälligen Zusammenhang zur Konkordanz. Das Modell ist insgesamt aufgrund der geringen Anzahl an nicht konkordanten Fällen ($n=16$) instabil, zur Bestätigung der Ergebnisse sind größere Fallzahlen erforderlich.

4.2.1. Gesamtkonkordanz

Betrachtet man den gesamten Datensatz so zeigt sich eine Konkordanzrate von 94%. Nicht konkordante Therapieempfehlungen fanden sich in 6% der Fälle (16/276), von denen jedoch nur zwei als nicht übereinstimmend, nicht empfohlen bewertet wurden. Vierzehn der Patienten wiesen in der ersten Übersichtsanalyse keine Übereinstimmung auf.

Wie im Studienprotokoll vorgegeben, wurden alle nicht übereinstimmenden Fälle begutachtet und nochmals durch eine unabhängige Expertin evaluiert und eine Therapieempfehlung gegeben.

In den 14 nicht übereinstimmenden Fällen konnten Antworten, die als „konkordant“ oder „best alternative decision“ galten, bei Anwendung der App durch die beteiligte, unabhängige uroonkologische Expertin erhoben werden.

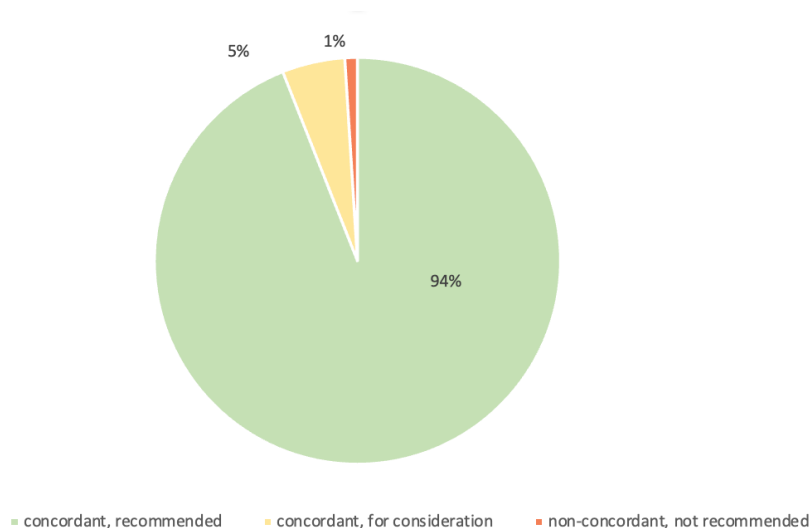


Abbildung 11: Gesamtübereinstimmung (%)

	Häufigkeit (n)	Häufigkeit (%)
„Concordant, recommended“	260	94%
„concordant, for consideration“	14	5%
„non-concordant, not recommended“	2	1%
Gesamt	276	100%

Tabelle 7: Konkordanzrate gesamt

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die zwei nicht übereinstimmenden Fälle, die als „concordant, not-recommended“ bewertet wurden.

Fall	APP	MTD	Expertin
78J. (ECOG 1), PSA 10 ng/ml, lokal fortgeschrittenes PCA (UICC Stadium	Radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie	Keine weitere Therapie (Patient lehnt jegliche Behandlung	Radikale Prostatektomie oder Bestrahlung mit Hormonablation

<i>IIIB: cT3/4, N0/ M0, PSA egal, ISUP 1-4</i>	Perkutane Strahlentherapie mit Hormonablation über 2-3 Jahre	ab, Empfehlung unter Berücksichtigung des Patientenwunsch)	
<i>75J. (ECOG 2), PSA 276 ng/ml, fortgeschrittenes Mischkarzinom mit neuroendokriner Differenzierung (Stadium IVA: alle T, N1, M0, PSA egal, ISUP egal</i>	Antwort nicht möglich	Platinbasierte Chemotherapie + ADT (+ Docetaxel)	Platinbasierte Chemotherapie + ADT

Tabelle 8: Fälle mit fehlender Konkordanz

Bei einem der als nicht übereinstimmend gewerteten Fälle wurde der Patientenwunsch bei der Empfehlung berücksichtigt. Der Patienten hatte sich explizit gegen eine Therapie trotz Aufklärung über mögliche Konsequenzen entschieden. Die Empfehlung des MTD entspricht also dem Patientenwunsch. Die App empfiehlt im Stadium IIIB eine radikale Prostatektomie oder perkutane Bestrahlung mit ADT. Diese Empfehlung wurde auch durch die unabhängige Expertin gegeben.

Der zweite Fall wurde als nicht übereinstimmend gewertet, weil die Tumorentität gar nicht in der Applikation abgehandelt wird. Bei dem Patienten liegt ein Mischkarzinom mit Adenokarzinomanteilen sowie auch neuroendokrin differenziertem Karzinom vor. Streng genommen muss diese Antwort als „non-concordant, not available“ gewertet werden.

Bei den zwölf Patienten, die als „concordant, for consideration“ beurteilt wurden, wurden individuelle Aspekte nicht in der Entscheidungsfindung berücksichtigt. 2/12 befanden sich unter active surveillance bei stabilem PSA-Wert, fehlendem lokalen Tumorprogress und geringer Lebenserwartung. Das MTD entschied sich hier für ein watchful waiting und nicht für eine weitere aktive Überwachung, was von der Expertin bestätigt wurde. In der App wird das watchful waiting erwähnt, aber nicht intuitiv angezeigt.

Bei weiteren zwei Patienten im Stadium IVA erfolgte auf eigenen Wunsch hin eine radikale Prostatektomie mit extenderter Lymphadenektomie. Therapie der Wahl wäre hier die

Radiohormontherapie, und nur in individuellen Einzelfällen ist eine Prostatektomie empfohlen. Da sich in der Bildgebung bei beiden Patienten jedoch nur ein fraglicher positiver Lymphknoten bei sonst unauffälligem Lokalbefund gezeigt hatte, wurde diese Entscheidung als „best alternative decision“ gewertet. Die Antworten von APP und Expertin waren hinsichtlich der Empfehlung zur Radiohormontherapie übereinstimmend.

Bei 8/10 Patienten entschieden sich das MTD und die Expertin gegen eine aktive Behandlung des PCA und für ein watchful waiting. Die Patienten befanden sich alle in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) mit einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren. Die App hatte hier durch fehlende Berücksichtigung individueller Patienten Aspekte zur aktiven Therapie geraten. Das watchful waiting wird zwar nicht intuitiv angezeigt, findet sich jedoch auch als Empfehlung in der Applikation.

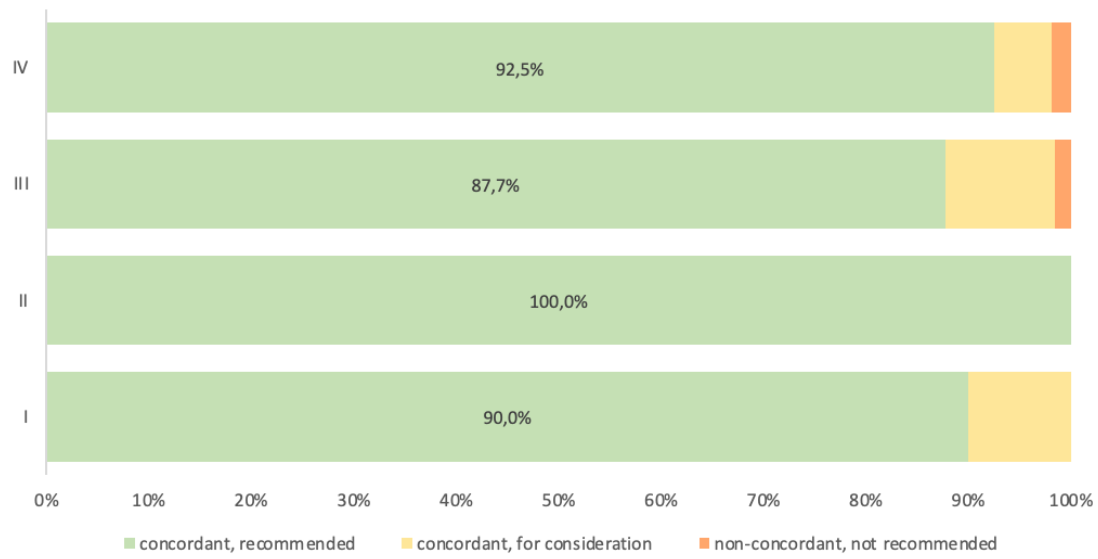
4.2.2. Konkordanz nach Tumorstadium

Betrachtet man die Übereinstimmung in Hinblick auf das Tumorstadium, so zeigt sich die größte Übereinstimmung im Stadium II (100%) und die geringste Übereinstimmung im Stadium IV (97,7%).

Konkordanzrate

	Non-concordant, not recommended	Concordant, recommended	Concordant, for consideration
Stadium I	0 (0%)	36 (90%)	4 (10%)
Stadium II	0 (0%)	118 (100%)	0 (0%)
Stadium III	1 (1,5%)	57 (87,7%)	7 (10,8%)
Stadium IV	1 (1,9%)	49 (92%)	3 (5,7%)

Tabelle 9: Konkordanz nach UICC-Stadium



Stadium nach UICC, n (%)

Abbildung 12: Konkordanz nach UICC-Stadium

4.3. Validierung der Entscheidungssicherheit durch Abgleich von Einzelfallentscheidungen beteiligter Kliniken

Um die erhobenen Ergebnisse zu validieren, erfolgte ein Abgleich der Einzelfallentscheidungen mit beteiligten Kliniken. Verglichen wurden die Ergebnisse aus dem Heilig Geist-Krankenhaus (Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln und DKG Prostatazentrum) mit den Ergebnissen aus der Uniklinik Köln, Centrum für Integrative Onkologie, DKG und DVPZ Prostatazentrum, Uro-Onkologisches Zentrum und European Certified Uro-Oncology Center.

4.3.1. Vergleich der Patientencharakteristika

Patientencharakteristika			Characteristics of prostate carcinoma cases			
Anzahl der Patienten	N=276		Number of patient cases	N = 1873		
Medianes Alter (SD)	69 Jahre (± 8)		Mean age (SD)	68,3 years (±8,6)		
Tumorklassifikation nach UICC und TNM, n (%)	I	bis T2a	40 (14%)	I	up to T2a	238 (13)
	II	T2b-T2c	118 (43%)	II	T2b or T2c	519 (28)
	III	T3	65 (24%)	III	T3	262 (14)
	IV	T4 / N1 / M1	53 (19%)	IV	T4 or N1 or M1	848 (45)
PSA-Wert ng/ml, n (%)	≤ 10 ng/ml		147 (53%)	N/A		6 (<1)
	10-20 ng/ml		47 (17%)	≤10		994 (53)
	20-50 ng/ml		37 (13%)	10-20		393 (21)
	50-100 ng/ml		18 (7%)	20-50		213 (11)
	> 100 ng/ml		27 (10%)	50-100		120 (6)
Gleason Score, n (%)	6 (3+3)		55 (20%)	≥100		153 (8)
	7a (3+4)		92 (33%)	5		7 (<1)
	7b (4+3)		40 (14%)	6		351 (19)
	8 (4+4)		26 (10%)	7a		378 (20)
	9 (4+5)		58 (21%)	7b		268 (14)
	10 (5+5)		5 (2%)	8		285 (15)
ISUP prognostic grade groups, n (%)	I		55 (20%)	9		336 (18)
	II		92 (33%)	10		54 (3)
	III		40 (15%)	N/A		194 (10)
	IV		25 (9%)	I		358 (19)
	V		64 (23%)	II		378 (20)
Klinisches Stadium, n (%) Risikoklassifikation (D'Amico), n (%)	Lokal begrenzte Erkrankung		219 (79%)	III		268 (14)
	Niedriges Risiko		38 (15%)	IV		285 (15)
	Mittleres Risiko		101 (37%)	V		390 (21)
	Hohe Risiko		79 (27%)	N/A		194 (10)
	Lokal fortgeschrittene Erkrankung		57 (21%)	Clinical stage, n (%) Risk classification (D'Amico), n (%)	Localized disease	
				good prognosis		331 (18)
				intermediate prognosis		330 (18)
				poor prognosis		115 (6)
				Advanced disease		1097 (59)

Tabelle 10: Vergleich Patientencharakteristika Heilig Geist-Krankenhaus Köln und Uniklinik Köln

Der Vergleich der Kliniken zeigt insbesondere Unterschiede in Bezug auf das Tumorstadium. Während im Heilig Geist-Krankenhaus (HGK) fast 80% der Patienten eine lokal begrenzte Erkrankung aufwiesen und nur bei 21% klinisch eine fortgeschrittene Erkrankung vorlag, verhielt es sich in der Uniklinik Köln (UKK) ganz anders. Hier wiesen 41% der vorgestellten Fälle eine lokal begrenzte Erkrankung auf und knapp 60% befanden sich im fortgeschrittenen Krankheitsstadium.

In Bezug auf UICC bzw. TNM verhalten sich die Daten dementsprechend ähnlich. Im HGK zeigte sich in knapp 57% der Fälle ein Stadium I oder II und bei 19% ein Stadium IV. Die Patienten der UKK präsentierten sich mit weiter fortgeschrittener Erkrankung, im Stadium IV fanden sich 45% der Fälle, ein Stadium I oder II zeigten 13% respektive 28% der Patienten.

Beim Gleason-Score fand sich im HGK am häufigsten ein Gleason-Score von 7a (3+4) in 33% der Fälle. So einen klaren Unterschied fand man im Kollektiv der UKK nicht.

Bezüglich des Alters und PSA-Wertes fanden sich nahezu identische Verteilungen in beiden Kliniken.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass sich in universitären Einrichtungen komplexere Fälle vorstellen und in peripheren Krankenhäusern doch mehr Standardfälle abgehandelt werden. Andererseits belegt die Literatur, wie bereits zuvor erwähnt, dass bei der Einschätzung der klinischen Tumorausdehnung durch Überschätzung eine hohe Variabilität entsteht und dies einen möglichen Bias darstellt. Hier bedarf es sicherlich weiterer Abgleiche, um unsere Ergebnisse zu validieren.

4.3.2. Vergleich der Gesamtkonkordanz

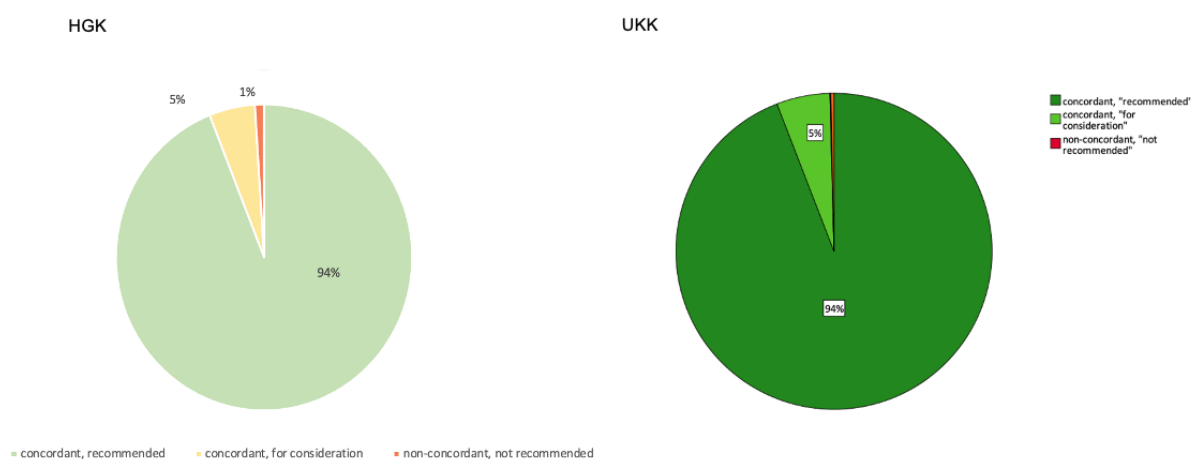


Abbildung 13: Gesamtkonkordanz HGK versus UKK

Der Vergleich der Gesamtkonkordanz zwischen Universität und akademischem Lehrkrankenhaus zeigt keinerlei Unterschiede. Die Gesamtkonkordanz liegt in beiden Kliniken bei 99%.

4.3.3. Vergleich der Konkordanz nach Tumorstadium

Konkordanz nach Tumorstadium (%)		
	HGK	UKK
Stadium I	100%	99,9%
Stadium II	100%	99,8%
Stadium III	98,5%	99,8%
Stadium IV	97,7%	99,2%

Tabelle 11: Vergleich der Konkordanz zwischen HGK und UKK nach Tumorstadium

Hinsichtlich der Konkordanzrate zwischen den beiden Kliniken konnte herausgearbeitet werden, dass in beiden Einrichtungen in höheren Stadien eine geringere Konkordanz als in niedrigem Tumorstadium vorliegt. Dieser Unterschied ist im HGK etwas stärker ausgeprägt als in der UKK.

Der Vergleich der nicht konkordanten Einzelfallentscheidungen erbringt aufgrund der geringen Rate an Diskonkordanz (jeweils n=2) keinen wissenschaftlichen oder statistischen Mehrwert. Bei jeweils einem von zwei Patienten führte der individuelle Patientenwunsch zum nicht konkordanten Ergebnis.

5. Diskussion

Die schnelle Entwicklung neuer onkologischer Therapieoptionen erfordert eine Qualitätssicherung bei den Therapieentscheidungen.²¹⁷ Medizinische Forschungsartikel werden mit solch hohem Tempo veröffentlicht, dass ein Arzt täglich 29 Stunden lesen müsste, um auf dem Laufenden zu bleiben.²¹⁸

Um Patienten eine optimale Behandlung zu gewährleisten, informieren sich Mediziner mit Hilfe von Leitlinien, Journals, Kongressen oder durch interdisziplinären Austausch, z.B. im Rahmen von Tumorboards. Interdisziplinäre Tumorboardentscheidungen sollen dazu dienen, Wissen zu verbreiten und Behandlungen zu optimieren, wobei der Nutzen jedoch sehr unterschiedlich bewertet wird. Sie sind seit Jahren ein integrierter Bestandteil der Versorgung von Krebspatienten.²¹⁹

Im Rahmen der Zentrumsbildung wird vorgeschrieben, dass diese multidisziplinären Tumorboardsitzungen abgehalten werden, und diese Veranstaltungen nehmen viel Zeit in Anspruch. Wer aber garantiert, dass die MDT eine qualifizierte Aussage treffen und diese Meetings wirklich zur Verbesserung der onkologischen Versorgung beitragen oder nicht auch durch wirtschaftliche Aspekte beeinflusst werden? Aktuelle Leitlinien berücksichtigen zudem nicht Studienprotokolle.

Wer sichert also, dass Patienten einer bestmöglichen Therapie zugeführt werden, wenn die Leitlinien nicht immer up-to-date sind und zudem nicht vorausgesetzt werden kann, dass MDT die richtigen Entscheidungen treffen?²¹⁹⁻²²¹

Metaanalysen konnten zwar aufweisen, dass Mediziner viele Stunden pro Monat damit verbringen, an interdisziplinären Boards teilzunehmen und sich versuchen, adäquat weiterzubilden, jedoch existierten lange Zeit nur wenig Daten zum Nutzen dieser zeitintensiven Sitzungen.²²²

Eine Analyse aus dem Jahr 2013 aus den USA konnte zusammenfassend nur eine sehr geringe Assoziation von MTD für Nutzen, Qualität oder Überleben von Krebspatienten beobachten. Die Bedeutung von Tumorboards muss also kritisch bewertet werden, und eventuell haben sie keinen so großen Einfluss auf die Qualität der Krebsversorgung, wie bisher vermutet. Es könnte auch bedeuten, dass Tumorboards nur so gut wie ihre strukturellen und funktionellen Komponenten und das Fachwissen der Teilnehmer sind.²¹⁹

Wie kann nun eine optimale Krebsbehandlung gewährleistet und gleichzeitig dafür gesorgt werden, dass nicht unnötige Zeit für nicht zielführende Tumorkonferenzen verbraucht wird? Müssen wirklich alle Fälle besprochen werden, oder lässt sich ein Behandlungspfad erarbeiten, um die Patienten herauszufiltern, die einer wirklichen Diskussion bedürfen? Ist es nicht vielleicht möglich, Standardfälle ohne interdisziplinäre Zusammenschau auch standardisiert zu beantworten, damit mehr Zeit zur Verfügung steht, komplexe Fälle zu besprechen?

Auf künstliche Intelligenz basierte Systeme bieten offensichtlich eine mögliche Lösung. Studien haben gezeigt, dass gerade im Bereich der medizinischen Bildauswertung und Einschätzung von Malignität künstliche Intelligenz durch tiefes maschinelles Lernen zu gleichen Ergebnissen kommt, wie der Radiologe.²²³ Dies konnte in verschiedenen onkologischen Fachdisziplinen bestätigt werden.^{224,225}

Es ist fast verwunderlich, dass sich KI-basierte Systeme bisher nicht in der klinischen onkologischen Routine etabliert haben. Wer sonst außer KI-basierte Systeme wären geeignet, immense Mengen an Daten und Wissen zu verarbeiten und die Ergebnisse aller relevanten Studien zu berücksichtigen, mit klinischen Fällen zu vergleichen und dann eine adäquate Therapieempfehlung zu generieren?

Eigentlich klingt das alles sehr einfach. Die bisherigen Versuche, standardisierte Therapieempfehlungen für Standardfälle (Erstlinientherapie) durch KI-basierte Anwendungen bereitzustellen, verliefen jedoch mehr als enttäuschend. Im direkten Vergleich zum MDT konnte z.B. die Anwendung von Watson for Oncology gerade mal eine Übereinstimmung von nur 73% erzielen.¹⁹⁸ Auch bei anderen Tumoren überzeugte Watson for Oncology nicht und hatte sehr inhomogene Konkordanzraten zwischen 12% und 77%.^{19,179,197,226}

Berücksichtigt werden muss auch, dass es für Krankenhäuser und medizinische Versorgungszentren äußerst aufwendig ist, solche Systeme zu implementieren. Allein die Datenschutzverordnung stellt schon eine große Herausforderung dar, und auch der Datentransfer bzw. der Datenaustausch zwischen verschiedenen Institutionen stellt Mediziner vor eine weitere große Herausforderung. Zudem sind die KI-basierten Entscheidungen nicht immer ganz einfach nachzuvollziehen.

KI steckt noch in seinen Kinderschuhen und es wird enorm viel Zeit notwendig sein, KI-basierte Systeme in seinen Grundlagen zu trainieren, damit das System in der Lage ist, die gleiche

Antwort wie ein Mensch zu geben. Möglicherweise bedarf es Jahre an geschulten Experten, um alle Informationen in den Computer einzuspeisen.^{196,227}

Selbst nach scheinbar gründlichem Training bietet KI möglicherweise nicht die Fähigkeit, Kontextinformationen richtig zu bewerten, was unter Umständen zu desaströsen Ergebnissen für Patienten führen kann.²²⁸ Aktueller Konsens ist, dass sich KI zu einem mächtigen Werkzeug entwickeln, aber niemals die persönliche Note ersetzen wird, die für die Patientenversorgung erforderlich ist.²²⁹

Bis diese strukturellen Probleme der KI-basierten Systeme gelöst sind, werden weiterhin von Experten getroffene Entscheidungen eine Alternative darstellen. KI-basierte stellen zum aktuellen Zeitpunkt in der onkologischen Therapie keine Lösung selbst dar, sondern ergänzen vielmehr Experten bei der Entscheidungsfindung.¹⁹⁶

Ziel dieser Arbeit war die Weiterentwicklung und Validierung Entwicklung eines Decision-Support-Systems zur Evidenz-basierten Unterstützung von onkologisch tätigen Medizinern.

Im Unterschied zu KI-basierten Systemen wird die Entscheidungsfindung unseres Ansatzes aus den Empfehlungen onkologischer Referenz-Tumorboards hergeleitet, um die klinische Realität besser abbilden zu können.

Des Weiteren ergibt sich nach retro- und prospektiver Validierung gegen Referenz-Tumorboards auch die Möglichkeit einer generellen Qualitätssicherung onkologischer Boards in der breiten Versorgung.

In den analysierten Daten zur Konkordanz der Therapieentscheidungen beim Prostatakarzinom des multidisziplinären Tumorboards des Heilig Geist-Krankenhaus Köln und der Anwendung unseres Abfragealgorithmus konnten wir eine Übereinstimmung von nahezu 100% feststellen. Einzelne Fragen, die keine Übereinstimmung zeigten, wurden genauer untersucht und führten zur Aktualisierung bzw. Korrektur der Applikation.

Auf den ersten Blick ist das sicherlich ein sehr gutes Ergebnis, insbesondere im Vergleich mit anderen CDSSs, allerdings bedarf es hier einer weiteren Validierung.

Ziel ist die Entwicklung einer gegenseitigen Qualitätskontrolle auf individueller Entscheidungsbasis. Hierfür wird es notwendig sein, Entscheidungsnetzwerke aufzubauen, welche in der Lage sind, eine möglichst verlässliche Empfehlungsbasis zu generieren.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass Standardfragen durch die in der App verwendete Abfrage mit hoher Genauigkeit richtig beantwortet werden, die Applikation stellt also ein probates System zur Unterstützung bei klinischen Fragestellungen dar.

Unkomplizierte Fälle können so zügig beantwortet werden und schaffen Raum und Zeit für die Diskussion komplexer Karzinomfälle.

Gerade in kleineren bzw. nicht universitären Kliniken könnte so eine Versorgungslücke geschlossen werden, indem die Applikation in die Entscheidungsfindung bei der Therapie von Standardfällen integriert wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Bray FL, M; Weiderpass, E; Soerjomataram, I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* 2021; **127**(16): 3029-30.
2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region 2000-2019. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2022).
3. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.
4. Bonkhoff H. Differenzialdiagnose des Prostatakarzinoms. *Der Pathologe* 2005; **26**(6): 405-21.
5. Perner S. „Dangerous liaisons“ im Prostatakarzinom. *Der Pathologe* 2010; **31**(2): 121-5.
6. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate Cancer* 2013; **2013**: 560857.
7. Anderson AS, Martin RM, Renehan AG, et al. Cancer survivorship, excess body fatness and weight-loss intervention—where are we in 2020? *British Journal of Cancer* 2021; **124**(6): 1057-65.
8. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr* 2020; **150**(4): 663-71.
9. Bray F, Pineros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Publica Mex* 2016; **58**(2): 104-17.
10. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; **61**(6): 1079-92.
11. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *Eur Urol* 2016; **70**(5): 862-74.
12. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 2008; **19**(2): 175-81.
13. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med* 2017; **167**(7): 449-55.
14. IQVIA Institute for Human Data Science; Global Oncology Trends 2019: Therapeutics, Clinical Development and Health System Implications. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019> (Zuletzt abgerufen am 03.07.2022).
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 6.2 – Oktober 2021 AWMF-Registernummer: 043/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zuletzt abgerufen am 13.05.2022).
16. Filella X, Fernandez-Galan E, Fernandez Bonifacio R, Foj L. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. *Pharmgenomics Pers Med* 2018; **11**: 83-94.
17. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017; **71**(4): 618-29.
18. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; **71**(4): 630-42.
19. Lee WS, Ahn SM, Chung JW, et al. Assessing Concordance With Watson for Oncology, a Cognitive Computing Decision Support System for Colon Cancer Treatment in Korea. *JCO Clin Cancer Inform* 2018; **2**: 1-8.
20. Shanafelt TD, Balch CM, Bechamps G, et al. Burnout and medical errors among American surgeons. *Ann Surg* 2010; **251**(6): 995-1000.
21. Hall LH, Johnson J, Watt I, Tsipa A, O'Connor DB. Healthcare Staff Wellbeing, Burnout, and Patient Safety: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; **11**(7): e0159015.

22. Attard G, Reid AH, Dearnaley D, De Bono JS. New prostate cancer drug: Prostate cancer's day in the sun. *BMJ* 2008; **337**: a1249.
23. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008; **26**(28): 4563-71.
24. Adams J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet* 1853; **1**(1): 393-.
25. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; **72**(1): 7-33.
26. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol* 2012; **43**(4): 228-30.
27. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010; **116**(22): 5226-34.
28. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019; **76**(6): 790-813.
29. Prostatakrebs-Leitlinien der European Association of Urology; EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (Zuletzt abgerufen am 20.05.2022).
30. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**(15): 1425-37.
31. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**(15): 1415-24.
32. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012; **307**(15): 1611-20.
33. Fellin G, Mirri MA, Santoro L, et al. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions. *Br J Radiol* 2016; **89**(1065): 20150981.
34. Fischer-Valuck BW, Gay HA, Patel S, Baumann BC, Michalski JM. A Brief Review of Low-Dose Rate (LDR) and High-Dose Rate (HDR) Brachytherapy Boost for High-Risk Prostate. *Front Oncol* 2019; **9**: 1378.
35. Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate (1)(2)(5)I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; **92**(4): 884-93.
36. Alayed Y, Loblaw A, McGuffin M, et al. Single-fraction HDR brachytherapy as monotherapy in low and intermediate risk prostate cancer: Outcomes from two clinical trials with and without an MRI-guided boost. *Radiother Oncol* 2021; **154**: 29-35.
37. Viani GA, Arruda CV, Assis Pellizzon AC, De Fendi LI. HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy* 2021; **20**(2): 307-14.
38. Stenman J, Wickart-Johansson G, Sundquist F, et al. Five-Year Follow-up After Multimodal Treatment Incorporating HDR Brachytherapy for Bladder Prostate Rhabdomyosarcoma in Children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022.
39. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; **17**(2): 159-63.
40. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; **137**(11): 917-29.
41. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; **384**(9959): 2027-35.
42. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**(8): 725-32.

43. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017; **123**(4): 592-9.
44. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj* 2013; **346**: f2023.
45. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A "PSA pyramid" for men with initial prostate-specific antigen ≤ 3 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. *Eur Urol* 2015; **68**(4): 591-7.
46. Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 2012; **61**(2): 370-7.
47. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer research* 1941; **1**(4): 293-7.
48. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972; **22**(4): 232-40.
49. Drudge-Coates L. GnRH blockers: a changing paradigm in the management of prostate cancer. *International Journal of Urological Nursing* 2009; **3**: 85-92.
50. Fergusson JD. Carcinoma of prostate treated with oestrogens. *Lancet* 1946; **2**(6425): 551-6.
51. Nesbit RM, Pazzos R, Cummings RH. Treatment of prostatic carcinoma by castration and by administration of estrogenic hormone; comparison of clinical response. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1945; **37**: 223-37.
52. Huggins C. Prostatic cancer treated by orchiectomy; the five year results. *J Am Med Assoc* 1946; **131**: 576-81.
53. Hansson N, Moll F, Schultheiss D, Krischel M. Remembering Charles B. Huggins' Nobel Prize for Hormonal Treatment of Prostatic Cancer at its 50th Anniversary. *Eur Urol* 2016; **69**(6): 971-2.
54. Group VAC-oUR. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967; **124**: 1011-7.
55. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**(5): 389-96.
56. Huggins C, Stevens R, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Archives of surgery* 1941; **43**(2): 209-23.
57. Satterthwaite RW, Hill JH, Packard EF. Experimental and clinical evidence on the role of the 17 keto-steroids in prostatic carcinoma. *The Journal of Urology* 1941; **46**(6): 1149-53.
58. Twinem FP. A history of the New York Section of AUA. *Urology* 1974; **3**(4): 515-26.
59. Huggins C, Scott WW. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. *Ann Surg* 1945; **122**: 1031-41.
60. Bailey FW. Hypophysectomy or adrenalectomy; their use in management of advanced malignant disease as observed in clinics in Europe. *Calif Med* 1956; **85**(6): 413-5.
61. Schally AV, Nair RM, Redding TW, Arimura A. Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone-releasing hormone from porcine hypothalami. *J Biol Chem* 1971; **246**(23): 7230-6.
62. Schally AV, Arimura A, Baba Y, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; **43**(2): 393-9.
63. Tolis G, Ackman D, Stellos A, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1982; **79**(5): 1658-62.
64. Sandow J, Von Rechenberg W, Jerzabek G, Stoll W. Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertility and sterility* 1978; **30**(2): 205-9.

65. D'Agata R, Ando S, Motta M, Gulizia S, Colosi V, Polosa P. Effect of the alteration of gonadal feed-back on LH and FSH release in men. *Ann Endocrinol (Paris)* 1977; **38**(3): 215-22.
66. Falcone T, Falutz G, Tolis G. LH-RH-endocrine manipulation in cancer of the prostate. *Biomed Pharmacother* 1982; **36**(8-9): 344-8.
67. Redding TW, Schally AV. Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp6 analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; **78**(10): 6509-12.
68. Bélanger A, Cusan L, Séguin C, Caron S, Labrie F. [Inhibition of testicular steroidogenesis in the rat following administration of an LHRH agonist]. *Union Med Can* 1980; **109**(4): 489-94.
69. Schally AV, Comaru-Schally AM, Plonowski A, Nagy A, Halmos G, Rekasi Z. Peptide analogs in the therapy of prostate cancer. *The prostate* 2000; **45**(2): 158-66.
70. Group LS. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 1984; **311**(20): 1281-6.
71. Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, Rivier JE, Aubert ML, Junien JL. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **301**(1): 95-102.
72. Garnick MB, Champion M. Abarelix Depot, a GnRH antagonist, v LHRH superagonists in prostate cancer: differential effects on follicle-stimulating hormone. Abarelix Depot study group. *Mol Urol* 2000; **4**(3): 275-7.
73. Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001; **358**(9295): 1793-803.
74. Linzer M, Visser MR, Oort FJ, et al. Predicting and preventing physician burnout: results from the United States and the Netherlands. *Am J Med* 2001; **111**(2): 170-5.
75. Lytton B. Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. *J Urol* 2001; **165**(6 Pt 1): 1859-62.
76. Mongiat-Artus P, Teillac P. Abarelix: the first gonadotrophin-releasing hormone antagonist for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004; **5**(10): 2171-9.
77. Kirby RS, Fitzpatrick JM, Clarke N. Abarelix and other gonadotrophin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *BJU Int* 2009; **104**(11): 1580-4.
78. Koehling W, Hjortkjaer R, Tanko LB. Degarelix, a novel GnRH antagonist, causes minimal histamine release compared with cetorelix, abarelix and ganirelix in an ex vivo model of human skin samples. *Br J Clin Pharmacol* 2010; **70**(4): 580-7.
79. Anderson K, Liao S. Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei. *Nature* 1968; **219**(5151): 277-9.
80. Mainwaring W. A soluble androgen receptor in the cytoplasm of rat prostate. *Journal of Endocrinology* 1969; **45**(4): 531-41.
81. Bruchovsky N, Wilson JD. The intranuclear binding of testosterone and 5 α -androstano-17 β -ol-3-one by rat prostate. *Journal of Biological Chemistry* 1968; **243**(22): 5953-60.
82. Geller J, Vazakas G, Fruchtman B, Newman H, Nakao K, Loh A. The effect of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1968; **127**(4): 748-58.
83. Neri RO, Casmer C, Zeman WV, Fielder F, Tabachnick, II. Effects of an anti-androgen, SH 714 (6-chloro-delta-6-1, 2-alpha-methylen-17-alpha-hydroxyprogesterone acetate, cyproterone acetate) on canine prostatic hyperplasia. *Endocrinology* 1968; **82**(2): 311-7.
84. Sciarra F, Sorcini G, Di Silverio F, Gagliardi V. [In vitro biosynthesis of androgens in testis of subjects with prostatic cancer treated with estrogens and cyproterone acetate]. *Folia Endocrinol* 1970; **23**(3): 264-77.
85. Varenhorst E, Wallentin L, Carlström K. The effects of orchidectomy, estrogens, and cyproterone acetate on plasma testosterone, LH, and FSH concentrations in patients with carcinoma of the prostate. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1982; **16**(1): 31-6.

86. Sanford EJ, Drago JR, Rohner JR TJ, Santen R, Lipton A. Aminoglutethimide medical adrenalectomy for advanced prostatic carcinoma. *The Journal of Urology* 1976; **115**(2): 170-4.
87. Pont A, Williams PL, Azhar S, et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982; **142**(12): 2137-40.
88. Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? *The Journal of urology* 2000; **164**(1): 3-9.
89. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1995; **346**(8970): 265-9.
90. Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982; **5**(4): 267-75.
91. Labrie F. A new approach in the hormonal treatment of prostate cancer: complete instead of partial blockade of androgens. *Int J Androl* 1984; **7**(1): 1-4.
92. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; **25**(12): 1596-605.
93. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin* 2010; **60**(3): 194-201.
94. Saylor PJ, Keating NL, Freedland SJ, Smith MR. Gonadotropin-releasing hormone agonists and the risks of type 2 diabetes and cardiovascular disease in men with prostate cancer. *Drugs* 2011; **71**(3): 255-61.
95. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015; **67**(6): 1028-38.
96. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. STAMPEDE: Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer--a multi-arm multi-stage randomised controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; **20**(8): 577-81.
97. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10024): 1163-77.
98. Culine S, Droz JP. Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990-1999: a decade of progress? *Ann Oncol* 2000; **11**(12): 1523-30.
99. Wang J, Waxman J. Chemotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol* 2000; **5**(3): 93-6.
100. Clarke NW, Wylie JP. Chemotherapy in hormone refractory prostate cancer: where do we stand? *Eur Urol* 2004; **46**(6): 709-11.
101. de Wit R. Shifting paradigms in prostate cancer; docetaxel plus low-dose prednisone - finally an effective chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005; **41**(4): 502-7.
102. Nabhan C. Chemotherapy for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**(2): 200-1; author reply -1.
103. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**(8): 737-46.
104. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010; **28**(9): 1481-8.
105. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; **364**(21): 1995-2005.
106. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**(4): 352-60.
107. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; **377**(4): 338-51.

108. Neri RO, Monahan MD, Meyer JG, Afonso BA, Tabachnick IA. Biological studies on an anti-androgen (SH 714). *Eur J Pharmacol* 1967; **1**(5): 438-44.
109. Soloway MS, Schellhammer PF, Smith JA, Jr., Chodak GW, Vogelzang NJ, Kennealey GT. Bicalutamide in the treatment of advanced prostatic carcinoma: a phase II noncomparative multicenter trial evaluating safety, efficacy and long-term endocrine effects of monotherapy. *J Urol* 1995; **154**(6): 2110-4.
110. Jung ME, Ouk S, Yoo D, et al. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Med Chem* 2010; **53**(7): 2779-96.
111. Crawford ED, Schellhammer PF, McLeod DG, et al. Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens. *J Urol* 2018; **200**(5): 956-66.
112. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; **324**(5928): 787-90.
113. Bambury RM, Rathkopf DE. Novel and next-generation androgen receptor-directed therapies for prostate cancer: Beyond abiraterone and enzalutamide. *Urol Oncol* 2016; **34**(8): 348-55.
114. Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015; **5**: 12007.
115. Fizazi K, Albiges L, Loriaut Y, Massard C. ODM-201: a new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; **15**(9): 1007-17.
116. Leibowitz-Amit R, Joshua AM. Targeting the androgen receptor in the management of castration-resistant prostate cancer: rationale, progress, and future directions. *Curr Oncol* 2012; **19**(Suppl 3): S22-31.
117. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncology* 2021; **7**(3): 412-20.
118. de Bono J, Kang J, Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Reply. *N Engl J Med* 2020; **383**(9): 891.
119. Fenton SE, Chalmers ZR, Hussain M. PARP Inhibition in Advanced Prostate Cancer. *Cancer J* 2021; **27**(6): 457-64.
120. Anscher MS, Chang E, Gao X, et al. FDA Approval Summary: Rucaparib for the Treatment of Patients with Deleterious BRCA-Mutated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist* 2021; **26**(2): 139-46.
121. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**(5): 411-22.
122. Runcie KD, Dallos MC. Prostate Cancer Immunotherapy-Finally in From the Cold? *Curr Oncol Rep* 2021; **23**(8): 88.
123. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; **20**(3): 408-19.
124. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**(12): 1132-42.
125. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2022; **40**(6_suppl): 11-.
126. Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Journal of Clinical Oncology* 2022; **40**(6_suppl): 12-.

127. Merseburger AS, Attard G, Boysen G, Gourgioti G, Martins K, Chowdhury S. A randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, phase 3b study of the efficacy and safety of continuing enzalutamide (ENZA) in chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with docetaxel (DOC) plus prednisolone (PDN) who have progressed on ENZA: PRESIDE. *Journal of Clinical Oncology* 2022; **40**(6_suppl): 15-.
128. Schuster DM, Group SS. Detection rate of 18F-rhPSMA-7.3 PET in patients with suspected prostate cancer recurrence: Results from a phase 3, prospective, multicenter study (SPOTLIGHT). *Journal of Clinical Oncology* 2022; **40**(6_suppl): 9-.
129. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; **382**(23): 2187-96.
130. Freys SM, Strube C, Friedemann A, Franke A. [Formation of centers in general and abdominal surgery -- necessity or trend?]. *Zentralbl Chir* 2013; **138**(1): 29-32.
131. Siewert JR. [The Emperor's New Clothes or: new structures for university hospitals]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; **130**(44): 2524-7.
132. Lewers D, Geraedts M. Zertifizierte Organkrebszentren und Onkologische Zentren: Grundlagen, Zertifizierungsverfahren und Verbreitung in der deutschen Krankenhauslandschaft. *Sozialer Fortschritt* 2014; **63**(9): 221-31.
133. Steffens J, Kranz J, Albers P. [Improved prostate cancer treatment in certified centers : Is the strategic vision realistic?]. *Urologe A* 2015; **54**(11): 1515-6.
134. Wesselmann S. Entwicklung der Zertifizierungsverfahren für Organkrebszentren und Onkologische Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft. *Der Onkologe* 2012; **18**(6): 511-6.
135. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003; **39**(12): 1718-29.
136. Li N, Deng Y, Zhou L, et al. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Journal of hematology & oncology* 2019; **12**(1): 1-12.
137. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; **15**(1): 23-34.
138. Volm T, Hartmann R. Zertifizierung von Brustzentren. Management des Mammakarzinoms. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006: 13-9.
139. Brucker S, Krainick U, Bamberg M, et al. Brustzentren. *Der Gynäkologe* 2003; **36**(10): 862-77.
140. Blamey RW, Cataliotti L. EUSOMA accreditation of breast units. *Eur J Cancer* 2006; **42**(10): 1331-7.
141. Bultz BD, Specia M. Comment on: The EUSOMA Position Paper on the requirements of a specialist breast unit, *Eur J Cancer* 2000, 36, 2288-2293. *Eur J Cancer* 2001; **37**(12): 1579-80.
142. Merck B, Cansado P, Fernandez-Frias A, et al. [Application of the EUSOMA criteria in breast units in countries of the European Union]. *Cir Esp* 2005; **77**(2): 65-9.
143. Beckmann MW. Onkologie Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung Wie die künftigen Strukturen der onkologischen Versorgung in Deutschland aussehen sollten. *Dtsch Arztebl* 2007; **104**(44): A 3004-9 2007.
144. Bundesministerium für Gesundheit (2009) Informations- papier zur Nationalen Krebskonferenz am 23. Juni 2009 in Berlin. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Pressemitteilungen/2009/090623_informationspapier_zur_nationalen_krebskonferenz.pdf. Stand 17.08.2016 (Zuletzt abgerufen am 16.06.2022).
145. Beckmann MW, Lux MP. Nationaler Krebsplan. *Der Gynäkologe* 2012; **45**(3): 218-22.
146. Wesselmann S, Follmann M. Leitlinien und Zertifizierung im DKG-Qualitätszirkel. Forum; 2011; 2011. p. 15-7.
147. Follmann M, Wesselmann S, Klinkhammer-Schalke M, Nothacker M, Kopp I. Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0, Juli 2017. <https://www.leitlinienprogramm->

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2017.pdf (zuletzt abgerufen 10.03.2022)

148. Follmann M, Benz SR, Ortmann O, Wesselmann S. Onkologische Leitlinien als Teil des Qualitätszyklus Onkologie. *Forum* 2019; **34**(3): 260-3.
149. Weinhold I, Keck T, Merseburger A, et al. [Utility Analysis of Oncological Centre Building in the Field of Colorectal Cancer]. *Zentralbl Chir* 2018; **143**(2): 181-92.
150. Arsov C, Albers P. [Prostate cancer centres / prostate centres--certified by DKG or DVPZ]. *Aktuelle Urol* 2009; **40**(2): 87-90.
151. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012; **156**(7): 525-31.
152. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj* 2010; **182**(18): E839-42.
153. Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice G. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2011 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2011.
154. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; **8**(6): iii-iv, 1-72.
155. Nothacker M, Muche-Borowski C, Kopp IB. 20 Jahre ärztliche Leitlinien in Deutschland - was haben sie bewirkt? *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2014; **108**(10): 550-9.
156. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**(4): 383-94.
157. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; **66**(7): 726-35.
158. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *Bmj* 2008; **336**(7652): 1049-51.
159. Bundesärztekammer KB. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Nationale Versorgungs-Leitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz-Langfassung* 2010; **2**.
160. Schmitt J, Petzold T, Deckert S, Eberlein-Gonska M, Neugebauer EA. [Recommendations for quality indicators in German S3 guidelines: a critical appraisal]. *Gesundheitswesen* 2014; **76**(12): 819-26.
161. Brouwers MC, Spithoff K, Lavis J, Kho ME, Makarski J, Florez ID. What to do with all the AGREEs? The AGREE portfolio of tools to support the guideline enterprise. *Journal of Clinical Epidemiology* 2020; **125**: 191-7.
162. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care* 2003; **12**(1): 18-23.
163. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; **354**: i4852.
164. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al. *Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends*. Robert Koch-Institut; 2010.
165. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Robert Koch-Institut; 2016.
166. Schmalenberg. *Qualitätsmanagement und Zertifizierung in der Onkologie*: Springer Berlin, Heidelberg; 2010.
167. Mensah J GU, Wesselmann S. Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs. *Ausgangspunkt – Entwicklung – Ausblick*. *Onkologie* 2017.
168. Kowalski C, Carl G, Feick G, Wesselmann S. The Prostate Cancer Outcomes (PCO) study in prostate cancer centres certified by the German Cancer Society. *Strahlenther Onkol* 2021; **197**(2): 116-7.

169. Steffens JA, Ting O, Schmidt S, Albers P. [Certified prostate cancer centers of the German Cancer Society : Current status 2 years after certification and future developments]. *Urologe A* 2010; **49**(8): 910-5.
170. Somashekhar SP, Sepulveda MJ, Puglielli S, et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol* 2018; **29**(2): 418-23.
171. Shanafelt TD, Gradishar WJ, Kosty M, et al. Burnout and career satisfaction among US oncologists. *J Clin Oncol* 2014; **32**(7): 678-86.
172. Gross GE. The role of the tumor board in a community hospital. *CA: a cancer journal for clinicians* 1987; **37**(2): 88-92.
173. Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics: do they work? *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1997; **79**(12): 2380-4.
174. Khalifa MA, Dodge J, Covens A, Osborne R, Ackerman I. Slide review in gynecologic oncology ensures completeness of reporting and diagnostic accuracy☆. *Gynecologic oncology* 2003; **90**(2): 425-30.
175. Carter S, Garside P, Black A. Multidisciplinary team working, clinical networks, and chambers; opportunities to work differently in the NHS. *BMJ Quality & Safety* 2003; **12**(suppl 1): i25-i8.
176. Alabdulkarim A, Al-Rodhaan M, Ma T, Tian Y. PPSDT: A novel privacy-preserving single decision tree algorithm for clinical decision-support systems using IoT devices. *Sensors* 2019; **19**(1): 142.
177. Lee K, Lee SH. Artificial Intelligence-Driven Oncology Clinical Decision Support System for Multidisciplinary Teams. *Sensors (Basel)* 2020; **20**(17).
178. Afzal M, Hussain M, Ali T, et al. Knowledge-based query construction using the CDSS knowledge base for efficient evidence retrieval. *Sensors* 2015; **15**(9): 21294-314.
179. Choi YI, Chung JW, Kim KO, et al. Concordance Rate between Clinicians and Watson for Oncology among Patients with Advanced Gastric Cancer: Early, Real-World Experience in Korea. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; **2019**: 8072928.
180. Zhao X, Zhang Y, Ma X, et al. Concordance between treatment recommendations provided by IBM Watson for Oncology and a multidisciplinary tumor board for breast cancer in China. *Jpn J Clin Oncol* 2020; **50**(8): 852-8.
181. Suwanvecho S, Suwanrusme H, Sangtian M, et al. Concordance assessment of a cognitive computing system in Thailand. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
182. Pan H, Tao J, Qian M, et al. Concordance assessment of Watson for Oncology in breast cancer chemotherapy: first China experience. *Translational Cancer Research* 2019; **8**(2): 389.
183. Pifer, R. IBM to sell Watson Health division to private equity firm: Healthcarediverive. <https://www.healthcarediverive.com/news/ibm-sell-watson-health-division-private-equity-firm/617526/>. Published Jan. 21, 2022 (Zuletzt abgerufen 10.07.2022).
184. Konam S. Where did IBM go wrong with Watson Health? QUARTZ; <https://qz.com/2129025/where-did-ibm-go-wrong-with-watson-health/>. Published March 2, 2022 (Zuletzt abgerufen 20.07.2022).
185. Upadhyay VA, Landman AB, Hassett MJ. Landscape Analysis of Oncology Mobile Health Applications. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2021; (5): 579-87.
186. Elter, T.; <https://easyoncology.info> (Zuletzt abgerufen am 21.06.2022).
187. Kowalski C, Graeven U, von Kalle C, et al. Shifting cancer care towards Multidisciplinarity: the cancer center certification program of the German cancer society. *BMC Cancer* 2017; **17**(1): 850.
188. Soukup T, Lamb BW, Weigl M, Green JSA, Sevdalis N. An Integrated Literature Review of Time-on-Task Effects With a Pragmatic Framework for Understanding and Improving Decision-Making in Multidisciplinary Oncology Team Meetings. *Frontiers in Psychology* 2019; **10**.
189. Chen Y, Elenee Argentinis JD, Weber G. IBM Watson: How Cognitive Computing Can Be Applied to Big Data Challenges in Life Sciences Research. *Clin Ther* 2016; **38**(4): 688-701.

190. Balogh EP, Ganz PA, Murphy SB, Nass SJ, Ferrell BR, Stovall E. Patient-centered cancer treatment planning: improving the quality of oncology care. Summary of an Institute of Medicine workshop. *Oncologist* 2011; **16**(12): 1800-5.
191. Computer technology helps radiologists spot overlooked small breast cancers. *Oncology (Williston Park)* 2000; **14**(10): 1450.
192. Frohlich H, Balling R, Beerenwinkel N, et al. From hype to reality: data science enabling personalized medicine. *BMC Med* 2018; **16**(1): 150.
193. Kunz JC, Shortliffe EH, Buchanan BG, Feigenbaum EA. Computer-assisted decision making in medicine. *J Med Philos* 1984; **9**(2): 135-60.
194. Shortliffe EH, Axline SG, Buchanan BG, Merigan TC, Cohen SN. An artificial intelligence program to advise physicians regarding antimicrobial therapy. *Comput Biomed Res* 1973; **6**(6): 544-60.
195. Seidman AD, Pilewskie ML, Robson ME, et al. Integration of multi-modality treatment planning for early stage breast cancer (BC) into Watson for Oncology, a Decision Support System: Seeing the forest and the trees. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**(15_suppl): e12042-e.
196. Bungartz KD, Lalowski K, Elkin SK. Making the right calls in precision oncology. *Nat Biotechnol* 2018; **36**(8): 692-6.
197. Kim EJ, Woo HS, Cho JH, et al. Early experience with Watson for oncology in Korean patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2019; **14**(3): e0213640.
198. Yu SH, Kim MS, Chung HS, et al. Early experience with Watson for Oncology: a clinical decision-support system for prostate cancer treatment recommendations. *World J Urol* 2021; **39**(2): 407-13.
199. Stöver I, Feyer P. Prostatakarzinom. Praxismanual Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 233-45.
200. Yennurajalingam S, Atkinson B, Masterson J, et al. The impact of an outpatient palliative care consultation on symptom burden in advanced prostate cancer patients. *J Palliat Med* 2012; **15**(1): 20-4.
201. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; **5**(6): 649-55.
202. Junker A. Klassifikation maligner Tumoren: Unverzichtbares Nachschlagewerk. *Dtsch Arztebl International* 2010; **107**(18): A-866.
203. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003; **21**(11): 2163-72.
204. Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, et al. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin Urol Oncol* 1997; **15**(4): 215-21.
205. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007; **109**(7): 1273-8.
206. Hsu CY, Wildhagen MF, Van Poppel H, Bangma CH. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010; **105**(11): 1536-40.
207. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005; **95**(6): 751-6.
208. Bandini M, Marchioni M, Preisser F, et al. Survival after radical prostatectomy or radiotherapy for locally advanced (cT3) prostate cancer. *World J Urol* 2018; **36**(9): 1399-407.
209. Schlomm T SG. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016. *Dtsch Arztebl* 2016; **113**(33-34): [14] 2016.
210. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; **29**(9): 1228-42.
211. Shah N, Ioffe V. Frequency of Gleason score 7 to 10 in 5100 elderly prostate cancer patients. *Rev Urol* 2016; **18**(4): 181-7.

212. De Marzo A, Nelson W, Isaacs W, Epstein J. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* [Seriada en Internet]. 2003 [Citado: 15 de marzo de 2004]; 361 (9): 955-64.
213. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006; **449**(6): 622-7.
214. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Human Pathology* 1992; **23**(3): 273-9.
215. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016; **40**(2): 244-52.
216. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2. ed. Hillsdale, NJ [u.a.]: Erlbaum; 1988.
217. Specchia ML, Frisicale EM, Carini E, et al. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. *BMC Health Serv Res* 2020; **20**(1): 73.
218. Alper BS, Hand JA, Elliott SG, et al. How much effort is needed to keep up with the literature relevant for primary care? *J Med Libr Assoc* 2004; **92**(4): 429-37.
219. Keating NL, Landrum MB, Lamont EB, Bozeman SR, Shulman LN, McNeil BJ. Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**(2): 113-21.
220. Devitt B, Philip J, McLachlan SA. Re: Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**(23): 1838.
221. Krasna M, Freeman RK, Petrelli NJ. Re: Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**(23): 1839-40.
222. Henson D, Frelick R, Ford L, et al. Results of a national survey of characteristics of hospital tumor conferences. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1990; **170**(1): 1-6.
223. Torres FS, Akbar S, Raman S, et al. End-to-End Non-Small-Cell Lung Cancer Prognostication Using Deep Learning Applied to Pretreatment Computed Tomography. *JCO Clin Cancer Inform* 2021; **5**: 1141-50.
224. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; **542**(7639): 115-8.
225. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med* 2019; **25**(6): 954-61.
226. Tian Y, Liu X, Wang Z, et al. Concordance Between Watson for Oncology and a Multidisciplinary Clinical Decision-Making Team for Gastric Cancer and the Prognostic Implications: Retrospective Study. *J Med Internet Res* 2020; **22**(2): e14122.
227. Friedmann DH. MIT Technol. Rev. (27 June 2017).
228. Cabitza F, Rasoini R, Gensini GF. Unintended consequences of machine learning in medicine. *Jama* 2017; **318**(6): 517-8.
229. Ross CSI. IBM pitched its Watson supercomputer as a revolution in cancer care. It's nowhere close. September 5, 2017. <https://www.statnews.com/2017/09/05/watson-ibm-cancer/> (Zuletzt abgerufen am 25.05.2022).

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Prostatakarzinomfälle.....	35
Tabelle 2: ECOG-Status ²⁰¹	37
Tabelle 3: Häufigkeiten nach klinischem Stadium und Risikoklassifikation nach D`Amico	38
Tabelle 4: Häufigkeiten PSA-Wert	41
Tabelle 5: Korrelation zwischen PSA-Wert, Tumorstadium und Gleason-Score	41
Tabelle 6: Effekt der Patientenmerkmale auf die Übereinstimmungsrate (p-Werte beschreiben die logistische Regression)	44
Tabelle 7: Konkordanzrate gesamt	45
Tabelle 8: Fälle mit fehlender Konkordanz	46
Tabelle 9: Konkordanz nach UICC-Stadium.....	47
Tabelle 10: Vergleich Patientencharakteristika Heilig Geist-Krankenhaus Köln und Uniklinik Köln	49
Tabelle 11: Vergleich der Konkordanz zwischen HGK und UKK nach Tumorstadium	51

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Timeline Prostatakarzinom	13
Abbildung 2: Treatment ranking and relative effect; JAMA Oncol. 2021;7(3):412-420. doi:10.1001/jamaoncol.2020	19
Abbildung 3: 3-Stufenmodell der onkologischen Versorgung.....	23
Abbildung 4: Screenshots Menüführung EasyOncology iOS	28
Abbildung 5: Flussdiagramm Patientenkohorte mit PCA.....	32
Abbildung 6: Flussdiagramm der Evaluation	33
Abbildung 7: Altersverteilung in Prozent.....	36
Abbildung 8: Stadium nach UICC, Anzahl (%)	38
Abbildung 9: Häufigkeiten nach Gleason Score	39
Abbildung 10: Häufigkeiten nach ISUP Prognosegruppe	40
Abbildung 11: Gesamtübereinstimmung (%).....	45
Abbildung 12: Konkordanz nach UICC-Stadium.....	48
Abbildung 13: Gesamtkonkordanz HGK versus UKK.....	50