

Aus der Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und
roboter-assistierte Chirurgie der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. h.c. A. Heidenreich
& aus der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr.med. M. Hallek

Implementierung einer digitalen Applikation zur Validierung
und Qualitätssicherung eines urologischen Tumorboards
einer Klinik der Maximalversorgung anhand von
Prostatakarzinomen

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

vorgelegt von
Yasemin Ural
aus Istanbul

promoviert am 29.05.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2024

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Th. Elter

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. R. Datta

Erklärung

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

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:
PD Dr.med. Thomas Elter

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 in der Klinik für Urologie ermittelt und durch Universitätsprofessor Dr. h.c. A. Heidenreich zur Verfügung gestellt. Ich habe die Daten den Dokumentationen des urologischen Tumorboard entnommen und in eine von mir erstellte Excel-Tabelle übertragen. An der Datenerhebung war folgende Person neben mir beteiligt: Yasemin Yilmaz

Die Auswertung der Daten habe ich unter Verwendung von IBM's Statistik Software SPSS Version 25 und Microsoft Excel Version 16 durchgeführt. Auf Basis der erhobenen Dateien habe ich das Manuskript erstellt.

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 verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 27.01.2024

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script that begins with a large, looped initial and extends into a long, horizontal tail.

Danksagung

Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr.med. Thomas Elter. Danke für die Möglichkeit, meinen Beitrag zu leisten, dem Thema des Experten-kuratierten Entscheidungsfindungssystems in der Öffentlichkeit mehr Gehör zu verschaffen, um den Weg für qualitativ kontrolliertes und somit in der Summe effektiveres Arbeiten in multidisziplinären Tumorboards zu ebnen.

Dank gilt allen, die mich in den letzten Jahren auf dem steinigen Weg zum Titel begleitet, ausgehalten und unterstützt haben – Familie wie Freunde gleichermaßen.

Widmung

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern:

meinem Vater: Dr.med. Dinçer Ural –

meinem schärfsten Kritiker, dadurch besten Motivator

und meiner Mutter: Anita Ural –

der stärksten Frau, die mich in meinem Frau- und Doktorwerden geprägt hat wie keine andere!

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung	7
1.1. Das Prostatakarzinom	8
1.1.1. Epidemiologie	8
1.1.2. Ätiologie	9
1.1.3. Diagnostik	9
1.1.4. Klassifikation	12
1.1.5. Pathologie	13
1.1.6. Therapie	15
1.2. Tumorboard und Entscheidungsfindung	26
1.3. Die Applikation „EasyOncology“	27
1.3.1. Aufbau der Applikation EasyOncology am Beispiel des Prostatakarzinoms	28
1.4. Ziel der Arbeit	35
2. Methoden und Ergebnisse – die Publikation	36
3. Diskussion	49
4. Literaturverzeichnis	58
5. Anhang	68
5.1. Abbildungsverzeichnis	68
5.2. Tabellenverzeichnis	69
6. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	69

Abkürzungsverzeichnis

AD	Androgendeprivation
ADT	Primär palliative androgene Deprivationstherapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APP	Applikation
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAP	Atypical small acinar proliferation (atypische mikroazinäre Proliferation)
CT	Computertomographie
CYP17	CytochromP450 17
DRU	Digitale rektale Untersuchung
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EMRAM	electronical medical record adoption model
GCP	good clinical practice (gute klinische Praxis)
Gy	Gray (Maßeinheit der durch ionisierende Strahlung verursachten Energiedosis)
HAROW	Hormontherapie, Active Surveillance (aktive Überwachung), Radiotherapie (Strahlentherapie), Operation (radikale Prostatektomie), Watchful Waiting (abwartendes Beobachten)
HDR	High-dose-rate
HIFU	High-intensity focused ultrasound
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
IDC-P	Intraductal carcinoma of prostate (intraduktales Karzinom der Prostata)
IGRT	image guided radiotherapy
IHT	interstitial hyperthermia (Hyperthermie)
IBM	International Business Machines Corporation
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ISUP	Internationalen Gesellschaft für Uropathologie
KI	Künstliche Intelligenz
LDR	Low-dose-rate
LQ	Lebensqualität
MAB	Maximale Androgenblockade
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MDT	Multidisziplinäres Tumorboard
MDR	Medical Device Regulation
MPG	Medizinproduktegesetz
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	Merck Sharp and Dohme (US-amerikanisches Pharmaunternehmen)

PARP	Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase-Inhibitoren
PDT	photodynamische Therapie
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PIPAC	Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy (chemotherapeutische Aerosolbehandlung)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RFA	Radiofrequenzablation
RKI	Robert Koch-Institut
RPE	radikale operative Resektion
RT	Perkutane Radiotherapie
TNM	Tumour, Node Metastasis Classification
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union for International Cancer Control
WFO	Watson for Oncology
WHO	World Health Organisation

1. Zusammenfassung

Multidisziplinäre Tumorboards spielen eine zentrale Rolle in der uro-onkologischen Versorgung des Prostatakarzinoms. Die verfügbare Zeit pro Falldiskussion stellt hierbei eine kritische Ressource dar, insbesondere unter dem Aspekt der immer dynamischeren Entwicklung onkologischer Behandlungsoptionen.

EasyOncology ist eine von Expert*innen entwickelte Smartphone-Anwendung („App“) zur Entscheidungs-unterstützung bei onkologischen Behandlungsentscheidungen. Die fortlaufend von Expert*innen aktualisierten Entscheidungsalgorithmen basieren auf den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften, dem Zulassungsstatus der Therapeutika und der best-clinical-practice zertifizierter Krebszentren.

Zur Absicherung der erteilten digitalen Empfehlungen erfolgte eine Validierung gegen reale Entscheidungen multidisziplinärer Tumorboards, die eine entitäts- und stadienabhängige Übereinstimmungsrate bis zu 100 %, aufzeigte.

Durch Integration der digitalen Entscheidungsunterstützung in den Anmeldeprozess zur Tumorboardkonferenz könnten diejenigen Fälle als „Standardfälle“ definiert und dokumentiert werden, für die bereits eine automatisierte Empfehlung generiert werden konnte. Die durch die Fokussierung eingesparte Zeit käme dann der aufwändigeren Besprechung komplexer Fälle des Prostatakarzinoms zu Gute.

Zusammenfassend könnte der Einsatz eines Experten-kuratierten Entscheidungsunterstützungssystems zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität von Patienten mit Prostatakarzinom führen.

2. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland der bei älteren Männern am häufigsten vorkommende bösartige Tumor.¹ Die Prognose zeigt aufgrund des demografischen Wandels eine steigende Inzidenz und Prävalenz.² Die Uro-Onkologie und die Onkologie stehen dabei vor der Herausforderung eines rasanten Zuwachses an Wissen. Das IQVIA-Institut bietet einen Überblick über die aktuelle globale Entwicklung, Therapeutika und klinische Forschung der Onkologie und beschreibt für 2019 fast 450 Immuntherapien mit mehr als 60 verschiedenen Wirkmechanismen in aktueller Entwicklung. 98 Biotherapeutika der nächsten Generation befinden sich zurzeit in der klinischen Erprobung, diese basieren auf 18 verschiedenen Ansätzen.³

2018 wurden beispielsweise 15 neue onkologische Therapeutika für 17 Indikationen auf den Markt gebracht. In den letzten fünf Jahren erhielten insgesamt 57 neu auf den Markt gebrachte onkologische Medikamente die Zulassung für 89 Indikationen.³ Die daraus resultierende kaum überschaubare Menge an Studiendaten stellt Onkolog*innen vor die Herausforderung der ständigen Weiterbildung, um in der Vielfalt neuer Therapieoptionen die bestmögliche individuelle Versorgung der Krebserkrankungen ihrer Patient*innen zu gewährleisten und neue und effektive Behandlungsoptionen auszufiltern.⁴⁻⁷

Eine Möglichkeit zur Absicherung einer Leitlinien-gerechten Versorgung bieten multidisziplinäre Tumorboards (MDTs), in denen zertifizierte Tumorzentren nach Vorgabe der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) 100% aller behandelten Patienten vorstellen müssen.

Als problematisch ist hierbei die teils sehr hohe Fallbelastung der MDTs zu nennen, die aus der Vorgabe der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) resultiert, dass in zertifizierten Tumorzentren 100% aller behandelten Patienten im Rahmen eines MDT vorgestellt werden müssen.

Hierbei nehmen vergleichsweise einfach zu klärenden „Standardfälle“ häufig einen Großteil der Zeit in Anspruch, während für die Diskussion komplexerer Fragestellungen, wie beispielsweise einem sich schnell ausbreitenden und selten auftretenden Plattenepithelkarzinom, entsprechend weniger Zeit bleibt.^{6,8}

Eine automatisierte Verfügbarkeit relevanter Informationen zum aktuellen Stand der diagnostischen Anforderungen und therapeutischen Standards zur Behandlung des Prostatakarzinom könnte eine maßgebliche Unterstützung bieten und eine Qualitätssicherung individueller Therapieentscheidungen ermöglichen.

1.1. Das Prostatakarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom stellt in Deutschland den bei Männern am häufigsten vorkommenden malignen Tumor dar.¹ Betroffen sind vor allem ältere Männer, denn das Prostatakarzinom tritt in den meisten Fällen nach dem 50. Lebensjahr auf. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten betrug 2016 72 Jahre.¹ Im Hinblick auf Krebs

als Todesursache belegt das Prostatakarzinom verglichen mit anderen Krebsarten den dritten Platz. Im Jahr 2016 traten in Deutschland 58.780 Neuerkrankungen auf, davon starben 14.417 Männer am Prostatakarzinom. Die Inzidenz beträgt Deutschland 91,6 pro 100.000 Einwohner. Die altersstandardisierte Sterberate beträgt in Deutschland 19,5 pro 100.000 Einwohner.^{1,9} Für das Jahr 2050 wird für Deutschland eine zunehmende Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms prognostiziert.² Aufgrund des demografischen Wandels wird für diesen Zeitraum von einer Verdopplung des Anteils der männlichen Bevölkerung im Alter von über 60 Jahren ausgegangen, was 2050 geschätzten 37 % oder 28 Mio. Männern entspricht.^{1,2}

1.1.2. Ätiologie

Beim Auftreten des Prostatakarzinoms liegen laut Robert-Koch-Institut (RKI) größtenteils unbekannte Ursachen zugrunde.⁹ Dennoch lassen sich Risikofaktoren ausmachen, die das Auftreten begünstigen.¹ Einen wichtigen Risikofaktor stellt das Lebensalter dar, da das Prostatakarzinom, wie beschrieben, hauptsächlich bei älteren Männern auftritt.^{1,9} Im Hinblick auf die Ethnie entwickeln schwarzafrikanische Männer häufiger als europäische und weiße nordamerikanische Männer ein Prostatakarzinom. Asiatische Männer stellen hier den geringsten Anteil der Betroffenen dar.¹ Auch genetische Faktoren stellen einen Risikofaktor dar, da beim Prostatakarzinom familiäre Häufungen beobachtet werden.¹ Weiter kommen chronische Entzündungen und sexuell übertragbare Krankheiten als risikoerhöhende Faktoren in Frage.⁹

1.1.3. Diagnostik

Bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms erfolgt zuerst die Anamnese des Patienten und die Bestimmung des PSA-Wertes. Der Gesundheitszustand des Patienten wird nach der ASA-Klassifikation kategorisiert, wie in Tabelle 1 dargestellt.¹

Tabelle 1: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA).¹

ASA-Klasse	Definition
1	Normaler, gesunder Patient
2	Patient mit einer leichten systemischen Erkrankung
3	Patient mit einer schweren systemischen Erkrankung

4	Patient mit einer schweren, permanent lebensbedrohlichen systemischen Erkrankung
5	Moribunder Patient, der voraussichtlich mit und ohne Operation nicht überleben wird
6	Hirntoter Organspender

Im Weiteren werden eine digitale-rektale Untersuchung (DRU) oder eine Sonographie durchgeführt. Erhärtet sich der Verdacht auf ein Prostatakarzinom, werden eine Biopsie der Prostata und das Staging vorgenommen.¹ Weitere ergänzende Untersuchungen sind in diesem Fall bildgebende Verfahren wie der transrektale Ultraschall (TRUS) oder das MRT.¹ Der Diagnosealgorithmus ist in Abbildung 1 zu sehen.

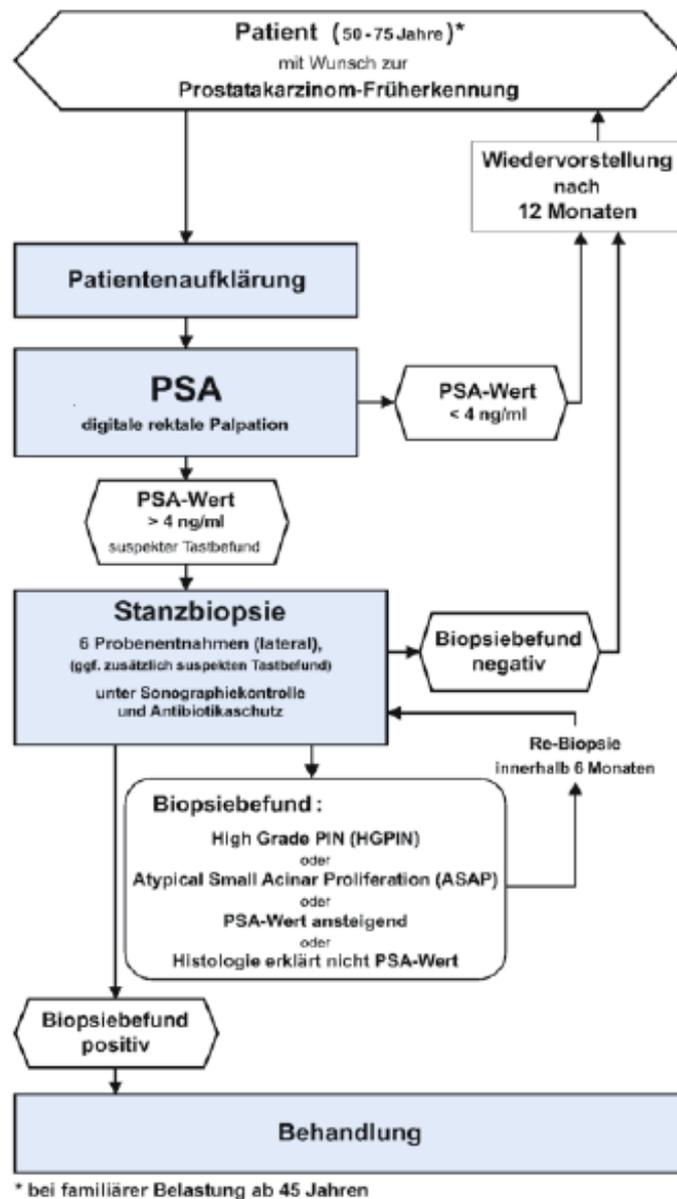


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus beim Prostatakarzinom.¹⁰

1.1.3.1. PSA-Screening

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein Protein, das innerhalb der Prostata gebildet wird. PSA eignet sich als Tumormarker, da tumoröse Zellen deutlich mehr PSA bilden als gesunde Zellen. Ein erhöhter PSA-Wert im Blut weist daher auf das Risiko für ein mögliches Prostatakarzinom hin¹. Der normale PSA-Wert bewegt sich zwischen 0 und 4 ng/ml.¹

1.1.3.2. Biopsie der Prostata

Die Prostatabiopsie dient zur Gewinnung von Gewebeproben aus der Prostata, die im Anschluss histologisch untersucht werden und stellt die Standarduntersuchung bei einem positiven rektalen Befund dar.¹ Die Stanzbiopsie wird unter Sonographie durchgeführt, die transrektal erfolgt. Hierbei werden idealerweise 10 bis 12 Gewebeproben entnommen.¹ Eine Biopsie der Prostata soll laut aktueller Leitlinien bei Männern mit einem erhöhten PSA-Wert von mehr als 4 ng/ml durchgeführt werden.^{1,11}

1.1.4. Klassifikation

Das Prostatakarzinom wird durch die TNM-Klassifikation erfasst, wie in Tabelle 2 zu sehen.¹¹⁻¹³ Das lokal begrenzte Prostatakarzinom umfasst die Stadien T1, T2, N0 und M0. Die Stadien T3 und T4, N0 und M0 beschreiben das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. Das metastasierte Prostatakarzinom ist den Stadien N1 und M1 zugeordnet.¹

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms.¹³

T	Primärtumor
TX	Nicht zu beurteilen
T0	Nicht vorhanden (kein Anhalt für Primärtumor; A0)
T1	Klinisch nicht erkennbar (weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar)
T1a	Zufällig in entferntem Gewebe gefunden (inzidenter Tumor), in 5% des Gewebes oder weniger (A1)
T1b	Zufällig in entferntem Gewebe gefunden (inzidenter Tumor), in mehr als 5% des Gewebes (A2)
T1c	Durch Nadelbiopsie (z.B. wegen erhöhtem PSA) diagnostiziert (B0)
T2	Begrenzt auf die Prostata
T2a	In höchstens der Hälfte des Prostatalappens (einer Prostataseite; B1)
T2b	In mehr als der Hälfte eines Prostatalappens (B2)
T2c	In beiden Prostatalappens (B3)
T3	Ausgebreitet durch die Prostatakapsel
T3a	Ein- oder beidseitig (C1/C2)
T3b	In Samenblase(n) eingewachsen (C2)
T4	Eingewachsen in andere Nachbarstrukturen als die Samenblasen (z.B. Blasenhal, äußerer Schließmuskel, Mastdarm, Beckenbodenmuskulatur, Beckenwand; C3)
N	Regionäre Lymphknoten

NX	Nicht zur beurteilen
N0	Nicht befallen (kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen)
N1	Befallen (regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden; D1)
M	Fernmetastasen
M0	Nicht vorhanden (kein Anhalt für Fernmetastasen)
M1	Vorhanden (D2)
M1a	In nicht-regionären Lymphknoten
M1b	In Knochen
M1c	An anderen Stellen des Körpers

Neben der TNM-Klassifikation wird das Prostatakarzinom nach UICC (2017) anhand der Tumorausbreitung eingeteilt. Die TNM-Klassifikation wird dabei in Stadien zusammengefasst, wie Tabelle 3 zu sehen.¹³

Tabelle 3: Stadien nach UICC (2017).¹³

Stadium I	T1-2a	N0	M0
Stadium II	T2b-c	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	T1-4	N1	M0
	T1-4	N0-1	M1

1.1.5. Pathologie

Beim Prostatakarzinom handelt es sich in mehr als 90 % der Fälle um ein azinäres Adenokarzinom. Seltener kommen das Plattenepithelkarzinom, das kleinzellig neuroendokrine Karzinom oder das sarkoide Karzinom vor.¹⁴ Weitere seltenere Tumorentitäten die die WHO in ihrer Klassifikation unterscheidet, sind das duktales Adenokarzinom, das Urothelkarzinom, das Basalzellkarzinom, Tumoren des blutbildenden und lymphatischen Gewebes und Mischtumoren.¹⁵

Aus der Form und Anordnung der Drüsen der Prostata lassen sich im Rahmen der histologischen Untersuchung fünf unterschiedliche Gleason-Muster ableiten, die Abweichungen vom gesunden Prostatagewebe beschreiben.¹⁰ Zur Beurteilung der histologischen Eigenschaften des Drüsenmusters wird der modifizierte Gleason-Score

verwendet. Ein numerisch höheres Muster beschreibt dabei eine vermehrte Abweichung, wie in Abbildung 2 zu sehen.^{10,16–18}

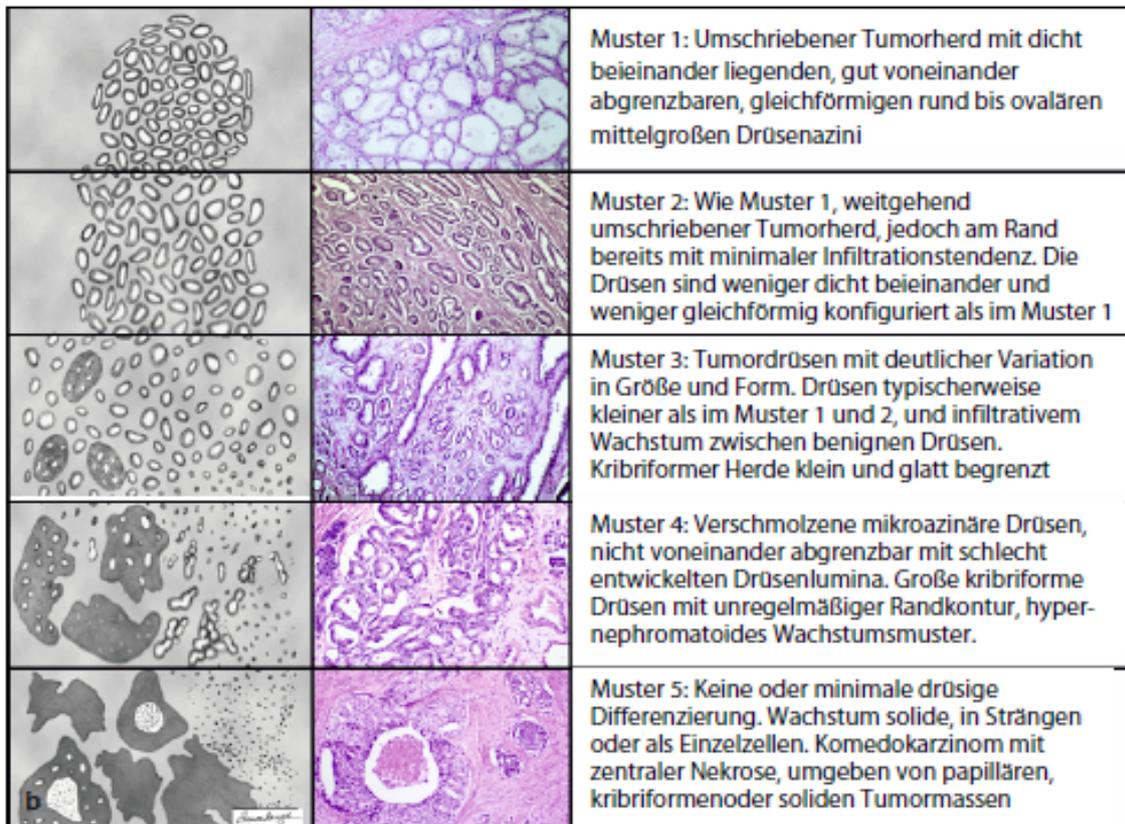


Abbildung 2: Gleason-Grading System.¹⁰

Die beiden ersten dargestellten Muster sind sehr selten und werden in Stanzbiopsien nicht verwendet, die für eine Diagnose relevanten Muster stellen damit die Gleason-Muster 3 bis 5 dar.¹⁸ Zur histologischen Bestimmung wird das Gewebe von einem Pathologen begutachtet und prozentual zum jeweiligen Muster zugeordnet.¹⁷ Die Graduierung erfolgt nach ISUP (2014), wie in Tabelle 4 zu sehen.

Tabelle 4: Graduierungsgruppen des Gleason-Scores (nach ISUP 2014).¹⁶

Graduierung	Gleason-Score
1	(3+3) 6
2	(3+4) 7
3	(4+3) 7
4	(4+4; 3+5; 5+3) 8
5	9-10

1.1.6. Therapie

Bei der Wahl der Therapie wird die bereits beschriebene UICC-Klassifikation verwendet, wie in Tabelle 2 dargestellt. Es werden für das Staging drei Kategorien unterschieden¹:

- lokal begrenztes Prostatakarzinom: Stadien T1-2, N0 und M0¹
- lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Stadien T3-4, N0 und M0¹
- fortgeschrittenes (metastasiertes) Prostatakarzinom: Stadien T1-4, N1 und/oder M1¹

1.1.6.1. Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist von den Faktoren abhängig, die eine Prognose des Verlaufs ermöglichen: dem Tumorstadium, dem PSA-Wert und dem Gleason-Score.^{1,19} Es lassen sich drei Risikogruppen ableiten, wie in Tabelle 5 erläutert.

Tabelle 5: Risikogruppen für ein Rezidiv des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (nach D'Amico).^{1,19}

Risiko	Prognosefaktoren
Niedriges Risiko	PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a
Intermediäres Risiko	PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b
Hohes Risiko	PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c

Die Therapieverfahren für das lokal begrenzte Prostatakarzinom sind in der Übersicht in Tabelle 6 dargestellt.²⁰

Tabelle 6: Therapieformen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.¹

Standard	Weitere Therapieformen
Radikale Prostatektomie	HDR-Brachytherapie
Perkutane Strahlentherapie	Fokale Therapien (RFA, PDT)
LDR-Brachytherapie	Aktive Überwachung/ Abwartendes Beobachten
HDR-Brachytherapie und externe Strahlentherapie	

1.1.6.1.1. Aktive Überwachung und abwartendes Beobachten

Bei der aktiven Überwachung (active surveillance) handelt es sich um eine Aufschiebung der Therapie, die erfolgt, bis sich der Tumor verändert oder der Patient sich für eine andere Therapieform entscheidet.²⁰ Die Strategie kommt in Frage, wenn der Patient einen PSA-Wert von 10 ng/ml oder weniger und einen Gleason-Score von 6 oder weniger aufweist. Weitere Parameter für die Indikation dieser Methode sind ein Tumorstadium von cT1 und cT2a, ein Tumor in zwei oder weniger Stanzen und 50 % oder weniger Tumorgewebe pro Stanze.¹ Die S3-Leitlinie unterscheidet klar zwischen aktiver Überwachung und abwartendem Beobachten.¹ Dies ist in der Praxis jedoch nur schwer umsetzbar, denn die Vorgehensweisen weisen Ähnlichkeiten auf und eine klare Grenze kann nicht definiert werden.²⁰ Die Unterschiede und Indikationen sind in Tabelle 7 aufgeführt.¹¹

Tabelle 7: Definitionen von Aktiver Beobachtung und Abwartendem Beobachten.¹¹

	Aktive Überwachung	Abwartendes Beobachten
Behandlungsvorhaben	kurativ	palliativ
Nachsorge	Vordefinierter Behandlungsplan	patientenspezifisch
Genutzte Kriterien/ Marker	DRU, PSA, mpMRI, Re-Biopsie	Nicht vordefiniert, beruht auf dem Entwickeln von Symptomen der Progression
Lebenserwartung	> 10 Jahre	< 10 Jahre
Ziel	Minimierung der Toxizität durch die Behandlung, ohne das Überleben zu gefährden	Minimierung der Toxizität durch die Behandlung
Kommentar	Patienten mit niedrigem Risiko	Kann bei Patienten mit allen Stadien angewendet werden

1.1.6.1.2. Radikale Prostatektomie (RPE)

Die primäre chirurgische Behandlungsoption für das lokal begrenzte Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie (RPE). Sie eignet sich für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom im Stadium cT1-2, die eine Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren haben und einen PSA-Wert von weniger als 50 ng/ml aufweisen.¹

Bei der radikalen Prostatektomie wird die Prostata operativ vollständig entfernt, wobei ein tumorfreier Resektionsrand berücksichtigt wird.²⁰ Die Erektionsfähigkeit und die

Harnkontinenz des Patienten sollen erhalten werden, sofern dies möglich ist. Die Therapieoption eignet sich besonders für Patienten mit Tumoren, die sich voraussichtlich vollständig entfernen lassen (R0-Resektion).¹ Bei der radikalen Prostatektomie können unterschiedliche operative Zugangswege gewählt werden. In Frage kommen der offene retropubische oder der perineale Zugang und das laparoskopische oder das roboter-assistierte Verfahren, wobei der offene retropubische Zugang am Häufigsten gewählt wird.^{1,10,11}

1.1.6.1.3. Lymphadenektomie

Bei der Lymphadenektomie werden die Lymphknoten vor der RPE entfernt. Der Vorteil für das Überleben durch eine Lymphadenektomie und die Kriterien für ihre Durchführung sind derzeit nicht gesichert.^{1,10} Die Entfernung der Lymphknoten stellt allerdings die beste Methode dar, um durch den Tumor befallene Lymphknoten zu entdecken. Weiter wird die genaue Definition des Tumorstadiums und der frühe Beginn der Strahlentherapie ermöglicht.¹

1.1.6.1.4. Strahlentherapie

Bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stehen unterschiedliche Arten von Strahlentherapien zur Verfügung.^{1,10,21,22} Nebenwirkungen der Strahlentherapie wie beispielsweise Proktitis, Harntraktstrikturen, Harninkontinenz, Entzündungen der Harnblase, Hämaturie, chronische Diarrhoe, Ödeme oder Stenosen des Dünndarms treten, im Gegensatz zu Nebenwirkungen der RPE, verzögert auf.¹⁰

1.1.6.1.4.1. Perkutane Strahlentherapie

Eine primäre Behandlungsoption für alle Risikogruppen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellt die perkutane Strahlentherapie mit einem Linearbeschleuniger dar.²⁰ Die Behandlung wird mit Hilfe einer Computertomographie (CT) geplant.²⁰ Der Tumor wird mit Hilfe von bildführenden Verfahren mit 74 Gy bis 80 Gy über die Haut bestrahlt, sodass das umliegende Gewebe geschont wird.¹ Patienten, die ein hohes Risikoprofil aufweisen, sollen neben der Strahlentherapie mit

einer adjuvanten hormonablativen Therapie behandelt werden, da die Tumore im lokal begrenzten Stadium noch nicht hormonresistent sind.^{1,11}

Nach S3-Leitlinie soll für die perkutane Strahlentherapie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) in Kombination mit der bildgeführten Technik (IGRT) praktiziert werden¹. Die technische Ausstattung ist für den Erfolg der Behandlung jedoch weniger ausschlaggebend als die Expertise des behandelnden Teams, die beispielsweise in multidisziplinären Tumorboards geschult wird.²⁰

1.1.6.1.4.2. Permanente interstitielle Brachytherapie

Bei lokal begrenztem Prostatakarzinom der niedrigen Risikogruppe wird die permanente interstitielle Brachytherapie oder LDR-Brachytherapie (Low-dose-rate-Brachytherapie) empfohlen.¹ Bei der LDR-Brachytherapie werden mit Hilfe von Ultraschall radioaktive Strahlkörper, sogenannte Seeds, direkt und permanent in die Prostata implantiert^{10,20}. Verwendet werden Jod 125 mit 145 Gy oder Palladium 103 mit 125 Gy. Die LDR-Brachytherapie kann mit einer anschließenden perkutanen Strahlentherapie kombiniert werden, was zu einer Erhöhung der Dosis führt.²⁰ Das umliegende Gewebe wird bei der LDR-Brachytherapie geschont. Nachteile sind Unsicherheiten bei der Verteilung der Dosis innerhalb des Organs und die geringere Eignung für aggressive Tumore, wie T1-2 (nach UICC).¹⁰

1.1.6.1.4.3. High-Dose-Brachytherapie in Kombination mit externer Strahlentherapie

Auch die HDR-Brachytherapie (High-dose-rate-Brachytherapie) stellt eine primäre Behandlungsoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar.¹ In Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie wird sie bei mittlerem und hohem Risikoprofil eingesetzt und als alleinige Therapieoption aktuell ausschließlich in Studien praktiziert.¹ Es werden, wie bei der LDR-Brachytherapie, radioaktive Strahlkörper in die Prostata eingebracht. Hier handelt es sich dabei um das strahlenintensivere Indium-192, das temporär im Gewebe verbleibt und nach einigen Minuten entfernt wird (Afterloading-Technik). Zusätzlich erfolgt die Aufsättigung der Dosis durch externe Bestrahlung.^{10,20}

Die Vorteile der HDR-Brachytherapie sind eine kurze Dauer der Behandlung und das minimalinvasive Verfahren. Weiter wird das gesunde Gewebe geschont. Nachteile beziehen sich vor allem auf die notwendige Anästhesie, den technischen Aufwand und mögliche Infektionen oder Thrombosen.^{10,20} Die Unterschiede zwischen den beiden Formen der Brachytherapie sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Unterschiede zwischen LDR und HDR Brachytherapie.¹¹

	Unterschiede bei Brachytherapietechniken
LDR (low-dose-rate)	<ul style="list-style-type: none"> • Es werden permanente Seeds implantiert • Nutzt Iod-125 (am weitesten verbreitet), Palladium-103 oder Caesium-131 Isotope • Die Bestrahlungsdosis wird über Wochen und Monate abgegeben • Akute Nebenwirkungen werden über Monate beseitigt • Probleme beim Schutz vor Strahlung für Patienten und Betreuer
HDR (high-dose-rate)	<ul style="list-style-type: none"> • Temporäre Implantation • Iridium-192 Isotope werden durch implantierte Nadeln oder Katheter eingeführt • Bestrahlungsdosis wird in Minuten abgegeben • Akute Nebenwirkungen werden über Wochen beseitigt • Keine Probleme beim Schutz vor Strahlung für Patienten und Betreuer

1.1.6.2. Fokale Therapien

Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Behandlungsverfahren, wird die Prostata bei den fokalen Therapieformen partiell behandelt. Mögliche fokale Therapieformen sind beispielsweise die Radiofrequenzablation (RFA) und die photodynamische Therapie (PDT) oder die Anwendung von Strom oder Mikrowellen.²⁰ Ziel ist dabei die Zerstörung des Tumors und die gleichzeitige Schonung des gesunden Prostatagewebes.^{1,20} Eine Übertherapie wird somit umgangen. Fokale Therapien können bei Patienten eingesetzt werden, die an einem einseitigen lokal begrenzten Prostatakarzinom erkrankt sind, zur niedrigen Risikogruppe gehören und die Standardtherapien sowie die aktive Überwachung ablehnen.¹

1.1.6.3. Therapie des Prostatakarzinoms im lokal fortgeschrittenen Stadium

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom wird laut Leitlinie als Stadium T3-4 N0 M0 (nach AJCC /UICC 2017) definiert, der Anteil der Patienten mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom beträgt bis zu 30 %.^{1,23} Die krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate beträgt im lokal fortgeschrittenen Stadium des Prostatakarzinoms 57 – 91 %.¹ Die Therapieformen sind in Tabelle 9 zu sehen.¹

Tabelle 9: Therapieformen des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.¹

Standard	Weitere Therapieformen
Perkutane Strahlentherapie mit hormonablativer Behandlung	HDR-Brachytherapie (bei Stadium cT3, nicht bei Stadium cT4)
Radikale Prostatektomie	Adjuvante Strahlentherapie
	Hormonablative Therapie und abwartendes Beobachten

1.1.6.3.1. Radikale Prostatektomie (RPE)

Das Ziel der RPE ist, wie bereits erläutert, die komplette Entfernung der Prostata mit einem tumorfreiem Resektionsrand.¹ Kontinenz und erektile Funktion sollen möglichst erhalten werden. Die Operation kann offen retropubisch, perineal oder laparoskopisch roboter-assistiert durchgeführt werden. Eine Lymphadenektomie ist nach Leitlinien nicht indiziert, wird im klinischen Alltag jedoch regelmäßig durchgeführt.^{1,11,21,22} Bei befallenen Lymphknoten kann eine adjuvante Bestrahlung die mit einer hormonablativen Therapie kombiniert wird, angeboten werden.¹¹ Bei Patienten mit hohem Risiko sollte eine adjuvante RT erfolgen. Die Vorgehensweise nach einer R1-Resektion ist laut Leitlinien nicht klar definiert. Durch abwartendes Beobachten in Kombination mit einer Radiotherapie kommt es zu keiner Verschlechterung der Prognose, allerdings muss die Bestrahlung zeitnah erfolgen.^{1,11}

1.1.6.3.2. Perkutane Strahlentherapie (RT) in Kombination mit Hormontherapie

Die perkutane Strahlentherapie kombiniert mit einer Hormontherapie über zwei bis drei Jahre ist eine primäre Behandlungsoption des lokal fortgeschrittenen

Prostatakarzinoms.^{1,11} Sie soll als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), eine Technik, die eine Anpassung der Strahlendosis und eine Schonung des umliegenden Gewebes ermöglicht, erfolgen.^{1,24} Außerdem soll die bildgeführte Technik IGRT (image guided radiotherapy) genutzt werden, bei der vor der Behandlung ein CT-Bild angefertigt wird, um die genaue Lage des Tumors bestimmen und die Lage des Patienten anpassen zu können.^{1,25}

Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben der Patienten nach radikaler Prostatektomie (RPE) oder perkutaner Strahlentherapie (RT) konnte auf Basis der aktuellen Literatur nicht nachgewiesen werden und auch die Leitlinie gibt an, dass es derzeit nicht möglich ist, eine der beiden Therapien zu priorisieren.^{1,26–28} Die Entscheidung wird, wie bereits erläutert, für den jeweiligen Einzelfall getroffen, dabei müssen Vor- und Nachteile abgewogen werden.¹ Die beiden primären Behandlungsoptionen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen. Der Vorteil der RPE ist die genaue Bestimmung des Tumorstadiums, weiter kann die besser abgeschätzt werden, ob eine adjuvante Therapie erforderlich ist.^{1,29} Ein Vorteil der perkutanen Strahlentherapie ist das nicht-invasive Vorgehen bei der Behandlung. Hiervon profitieren beispielsweise Patienten mit bestehenden weiteren Erkrankungen, die zu Einschränkungen bei einem operativen Vorgehen führen.¹ Nachteile der RPE sind Nebenwirkungen wie erektile Dysfunktion oder Inkontinenz nach erfolgter Operation. Hier kann es im weiteren Verlauf zu Verbesserungen der Symptomatik kommen. Einige späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie zeigen sich erst im Verlauf von mehreren Monaten, wie beispielsweise Entzündungen der Harnblase, Hämaturie oder Ödeme.^{1,11,30}

1.1.6.3.3. HDR-Brachytherapie

Die HDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Bestrahlung stellt für Patienten mit cT3-Tumoren eine Behandlungsoption dar. Dies gilt laut Leitlinie nicht für cT4 Tumore.¹ Bei der HDR-Brachytherapie werden die umliegenden Organe geschont, da die Strahlenquelle in die Prostata gebracht wird. Der Vorteil ist die dadurch ermöglichte Dosisescalation.^{1,11}

1.1.6.3.4. Andere Therapieverfahren

Andere mögliche Therapieverfahren für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom sind der High-intensity focused ultrasound (HIFU) und die Kryotherapie.¹ Bei der HIFU soll eine Nekrose des Tumors durch Erhöhung der lokalen Temperatur erreicht werden, wobei umliegendes Gewebe und Organe geschont werden.³¹ Die Kryotherapie strebt eine Zerstörung des Tumors durch den Einsatz von Kälte an.³² Ein weiteres Verfahren ist die Hyperthermie (IHT), die beispielsweise in Kombination mit der Salvage-HDR-Brachytherapie eingesetzt wird und den Tumor ebenfalls durch den Einsatz von Hitze zerstören soll.³³ Diese Techniken sind aktuell noch nicht validiert und werden deshalb noch nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet.^{1,11}

1.1.6.4. Therapie des Prostatakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium

Das metastasierte Prostatakarzinom (T1-4, N1 und/oder M1, nach AJCC /UICC 2017) wurde lange mit der alleinigen Androgendeprivationstherapie (ADT) behandelt.^{34,35} Heute stehen neue Kombinationstherapien zur Verfügung, die aktuell in Studien erforscht werden und bereits in die Leitlinien aufgenommen wurden. Dabei handelt es sich um Hormonchemotherapien, eine Kombination aus ADT und Hormontherapie.^{1,34}

1.1.6.4.1. Androgendeprivation

Hintergrund für die Anwendung der Androgendeprivation (AD) beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist die Abhängigkeit des Wachstums des Tumors von Androgenen, die 1941 von Hodges und Huggins nachgewiesen wurde.^{10,36} Die palliative Androgendeprivation kann auf chirurgischem Weg durch eine bilaterale Orchiectomie oder medikamentös durch die Hemmung der Produktion von Androgenen erfolgen. Die chirurgische Kastration stellt dabei für die Patienten eine größere psychologische Belastung dar.¹⁰ Nebenwirkungen des Entzugs von Androgen, das sogenannte Androgenentzugssyndrom, sind Hitzewallungen, Verlust der Libido und Sexualfunktion, außerdem Verlust von physischer Leistungsfähigkeit und Muskelmasse. Weiter kommt es durch einen beeinträchtigten Stoffwechsel der Knochen zu Osteoporose.¹⁰

1.1.6.4.2. Chirurgische Androgendeprivation

Androgene werden zu 90 % in den Testikeln produziert, eine chirurgische Entfernung der Hoden bietet sich daher an, um das Wachstum des Tumors zu bremsen. Die Freisetzung von Androgenen ist vom Hypothalamus abhängig. Hier wird LHRH (Luteinisierendes Releasing-Hormon) gebildet, was LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) freisetzt. Es kommt zur Ausschüttung von Androgenen, die in einer negativen Feedbackschleife Kontrolle über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse ausübt.³⁷ Entfernt werden beide Hoden, außerdem das Hodenparenchym, um die Freisetzung von Androgenen zu unterbinden.³⁷ Problematisch sind hierbei die psychischen Auswirkungen einer Orchiektomie auf die Patienten, vor allem jüngere Patienten sollen daher eine medikamentöse Androgendeprivation erhalten. Vorteile der chirurgischen Androgendeprivation sind die schnelle Durchführbarkeit und Senkung des Hormonspiegels und die geringen Kosten.³⁷

1.1.6.4.3. Medikamentöse Androgendeprivation

Bei der medikamentösen Androgendeprivation (ADT) wird die Produktion von Testosteron gehemmt oder die Androgenrezeptoren blockiert. Bei der chirurgischen Androgendeprivation in Form einer Orchiektomie handelt es sich um einen Eingriff, der dauerhaft ist. Die Androgendeprivation durch Medikamentengabe kann als dauerhafte Therapie erfolgen (maximale Androgenblockade, MAB), es besteht jedoch auch die Möglichkeit einer intermittierenden Blockade der Androgene.³⁷ Der Tumor entwickelt nach einiger Zeit eine Unabhängigkeit von Androgen, die durch diese Vorgehensweise weniger schnell eintritt. Die intermittierende Androgenblockade ist dabei abhängig vom PSA-Wert, die Behandlung setzt erst nach Überschreitung eines individuellen Grenzwertes ein.³⁷

1.1.6.4.3.1.1. LHRH-Analoga und Agonisten

Die medikamentöse Androgendeprivation mittels LHRH-Agonisten und -Antagonisten zielt auf die Rezeptoren der Hypophyse und damit auf eine Senkung des Hormonspiegels auf Kastrationsniveau.³⁷ LHRH-Agonisten wirken ähnlich wie das Hormon LHRH, wodurch es zu einem sogenannten Flare-Up, einem starken Anstieg

des Hormons über 10 bis 20 Tage, kommt.^{37,38} Die Androgendeprivation wird durch die Abnahme der Rezeptoren in der Hypophyse erreicht, die auf der dauerhaften Stimulation basiert. Der in diesem Zeitraum rasante Anstieg des Hormonspiegels kann allerdings das Wachstum des Tumors anregen, was den Einsatz eines Antiandrogens für den Zeitraum des Flare-Ups erfordert. Die Senkung des Hormonspiegels nimmt etwa zwei bis drei Wochen in Anspruch.³⁷

Die medikamentöse Androgendeprivation mit LHRH-Antagonisten wird durch eine sofortige Blockade der Hypophysenrezeptoren erreicht.^{37,38} Der Hormonspiegel sinkt dabei in einem Zeitraum von 8 bis 24 Stunden. Der Vorteil dieser Medikation ist die Vermeidung des beschriebenen Flare-Ups und damit keine Notwendigkeit für die Gabe von Antiandrogenen.³⁷

1.1.6.4.3.1.2. Antiandrogene

Die Gabe von Antiandrogenen führt zu einer Blockade der Androgenrezeptoren, sodass die Wirkung von Testosteron blockiert wird. Testosteron wird dabei weiterhin produziert, sodass die Nebenwirkungen des Entzugs von Androgen ausbleiben. Antiandrogene sind besonders für jüngere Patienten geeignet, da kein Libidoverlust oder erektile Dysfunktionen auftreten.³⁷ Ein Nachweis für einen ähnlichen Effekt wie den der Orchiectomie liegt für das Antioandrogen Bicalutamid vor, das mit 150 mg am Tag verabreicht wird.^{1,10}

1.1.6.4.4. Kombinationstherapien

Durch eine Kastration kann der Testosteronspiegel um 90 % gesenkt werden. Dies ist auf den Wegfall der Androgenproduktion in den Testikeln zurückzuführen. Problematisch ist, dass die verbleibenden 5 bis 10 % des Hormons in den Nebennieren synthetisiert werden und es damit weiterhin zur Stimulation des Wachstums des Tumors kommt.¹⁰

Neuere Studien (CHAARTED, STAMPEDE) belegen einen signifikanten Vorteil für das Überleben von Patienten mit hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom (mHSPC) durch die Kombination einer ADT mit einer Hormontherapie mit Docetaxel.^{39,40} Auch für die Kombination einer ADT mit dem CYP17-Inhibitor Abirateron (und Prednison) zeigte sich in der LATITUDE-Studie ein signifikanter Vorteil für das Überleben der Patienten. Abirateron hemmt das Schlüsselenzym CYP17 und

damit die Produktion von Androgenen auch außerhalb der Testikel.^{34,41,42} Zwei weitere Studien (ARCHES, ENZAMET) belegen einen Vorteil für das progressionsfreie Überleben von Patienten mit mHSPC und das Gesamtüberleben durch die Kombination einer ADT mit Enzalutamid. Der Wirkstoff blockiert die Rezeptoren der Androgene, sodass diese nicht mehr andocken können.⁴³⁻⁴⁵ Auch der Wirkstoff Apalutamid, ein selektiver Androgenrezeptorinhibitor, der in der TITAN-Studie untersucht wurde, wirkt sich in Kombination mit einer ADT positiv auf das Überleben der Patienten aus. Hier wurden Patienten mit geringer Metastasenlast eingeschlossen.⁴⁶

Mögliche palliative Therapieoptionen beinhalten damit die Gabe von Apalutamid, Enzalutamid, Abirateron (und Prednison) und Docetaxel im Rahmen der kombinierten Hormontherapie, wie in Tabelle 10 erläutert.^{1,34}

Tabelle 10: Therapieoptionen bei mHSPC. ¹

Tumorstadium	Kombinierte Therapieoptionen
metastasiertes (M1), hormonsensitives, Prostatakarzinom (mHSPC)	1. Androgendeprivation 2. Hormontherapie mit Apalutamid innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der ADT, 240 mg/Tag
metastasiertes (M1), hormonsensitives, Prostatakarzinom (mHSPC)	1. Androgendeprivation 2. Hormontherapie mit Enzalutamid innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der ADT, 160 mg/Tag
neu-diagnostiziertes (de novo), metastasiertes (M1), hormonsensitives, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC)	1. Androgendeprivation 2. Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der ADT, Abirateron 1000 mg/Tag, Prednison/ Prednisolon 5 mg/Tag
metastasiertes (M1), hormonsensitives, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC)	1. Androgendeprivation 2. Chemotherapie mit Docetaxel (unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation) innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der ADT, 6 Zyklen alle drei Wochen, 75 mg/m ²

Die Tumorlast der Patienten wird für die Ableitung der Therapieentscheidung basierend auf aktueller Studienbasis nach high-volume und low-volume und high-risk und low-risk eingeteilt werden, wie in Tabelle 11 zu sehen.¹

Tabelle 11: Einteilung von Patienten mit mHSPC.³⁴

Low volume	High volume	Low risk	High risk
< 4 Knochenmetastasen, zumindest eine außerhalb des Achsen skeletts UND	≥ 4 Knochenmetastasen, zumindest eine außerhalb des Achsen skeletts ODER	< 2 High-Risk-Faktoren treffen zu ≥ 3 Knochenmetastasen unabhängig von der Lokalisation ODER	≥ 2 High-Risk- Faktoren treffen zu ≥ 3 Knochenmetastasen unabhängig von der Lokalisation UND/ODER
Kein Vorliegen von viszeralen Metastasen	Vorliegen von viszeralen Metastasen	Vorliegen von viszeralen Metastasen ODER	Vorliegen von viszeralen Metastasen UND/ODER
		≥ Gleason 8	≥ Gleason 8

Neuere Therapieansätze für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) kombinieren die Androgendprivation mit einer Chemotherapie, die eine antihormonelle Substanz beinhaltet, sogenannte PARP-Inhibitoren (Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase-Inhibitoren).³⁵ Der Ansatz zielt auf Patienten, denen durch eine Mutation Gene zur Reparatur von DNA fehlen und deren Anteil beim mCRPC schätzungsweise 20 % beträgt. PARP-Inhibitoren Olaparib, wie Rucaparib, Talazoparib oder Niraparib, verhindern weitere Schäden an der DNA.^{35,47–49} Hier besteht Raum für weitere Forschung, denn vergleichende Studien für die Anwendung der Kombination ADT, Chemotherapie und antihormoneller Substanz liegen aktuell noch nicht vor.³⁵

1.2. Tumorboard und Entscheidungsfindung

Die oben beschriebene Vielfalt an Behandlungsmöglichkeiten des Prostatakarzinoms führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der Überlebenschancen betroffener Patienten. Die dynamische Entwicklung der Behandlungsstandards stellt Mediziner*innen aber auch vor die zunehmende Herausforderung, den aktuellen Wissenstand zu kennen und die bestmögliche individuelle Versorgung ihrer Patienten zu gewährleisten.^{4,5} Um diesem hohen Standard gerecht werden zu können, ist eine kontinuierliche Weiterbildung durch Fachkonferenzen, Fortbildungsveranstaltungen

oder Fachzeitschriften notwendig.⁷ Der Qualitätsstandard in der Onkologie wird allerdings hauptsächlich durch die Diskussion in multidisziplinären Tumorboard-Konferenzen (MTBs) gesichert. Hier werden die Behandlungsmöglichkeiten der Patienten diskutiert, um eine maßgeschneiderte Therapie sicherzustellen.^{4,7} Problematisch ist die verfügbare Zeit. Standardfälle beanspruchen viel Zeit, während für die Bearbeitung komplexerer Fragestellungen meist weniger Zeit als erforderlich bleibt. Weiter wird die Qualität der individuellen Therapieentscheidungen nur selten überprüft.^{6,8}

Eine Möglichkeit, dies zu verbessern, sind entscheidungsunterstützende Systeme, die auf künstlicher Intelligenz (KI) basieren.^{8,50,51} Die verfügbaren Systeme erwiesen sich bisher nicht als zuverlässig und die in Studien publizierte Übereinstimmungsrate zwischen den Behandlungsvorschlägen der künstlichen Intelligenz, wie zum Beispiel Watson for Oncology (WFO) von IBM und den Empfehlungen der Mediziner*innen erwiesen sich in Bezug auf die Entscheidung für eine Therapie als unsicher.^{50,51} Eine Studie zu IBM Watson zeigt eine Übereinstimmungsrate für das Prostatakarzinom von 73,6 %.⁵²

1.3. Die Applikation „EasyOncology“

Die von onkologisch tätigen Ärzt*innen entwickelte und nach Medizinproduktgesetz (MPG) als Medizinprodukt der Klasse I zertifizierte Smartphone-Anwendung „EasyOncology“ dient der Bereitstellung aktueller Informationen zum Management der häufigsten Tumorerkrankungen. Die Qualität der enthaltenen Informationen wird durch erfahrene Fachautoren, Nutzer-Feedback und einen standardisierten Prozess zur regelmäßige Aktualisierung gewährleistet. Bei einigen Tumorentitäten unterstützen zudem Abfragealgorithmen die Entscheidungsfindung zur Leitlinien-gerechten Therapie.

Ein weltweit durchgeführter Test von 157 onkologischen Applikationen bestätigte die hohe Qualität und benannte EasyOncology als einzige deutschsprachige Anwendung zu den besten drei getesteten Apps. Die strukturierte Qualitätssicherung der onkologischen Inhalte und Empfehlungen führte 2019 auch zur Verleihung des MSD Gesundheitspreises im Bereich „medizinische oder organisatorische Breakthrough Innovation“.^{54,55}

1.3.1. Aufbau der Applikation EasyOncology am Beispiel des Prostatakarzinoms

Nach einer einfachen selbsterklärenden Installation und nach dem Öffnen der App erscheint eine benutzerfreundliche Oberfläche mit gut gekennzeichneten Fenstern zu den einzelnen Themen, wie in Abbildung 3 zu sehen.

Im Bereich „Tumoren und Therapien“ findet sich eine Auflistung der beinhalteten Tumorentitäten (Abbildung 4); im Bereich „Therapiefinder“ finden sich die Abfragealgorithmen zur Therapieempfehlung bei komplexeren klinischen Situationen.



Abbildung 3: Benutzeroberfläche der Applikation EasyOnkology

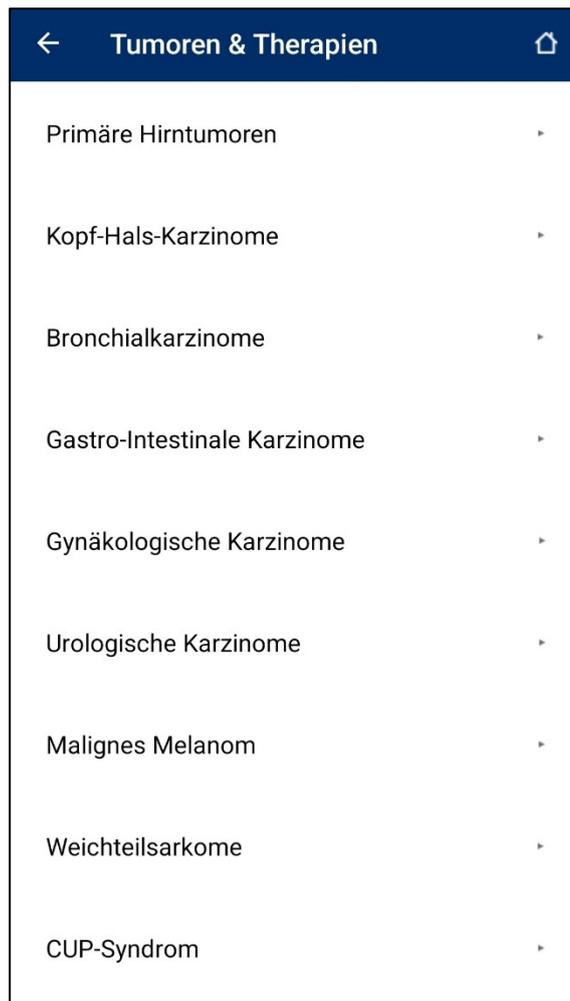


Abbildung 4: Bereich "Tumoren & Therapien" der APP EasyOnkology

Das Prostatakarzinom aus unserem Beispiel befindet sich im Bereich „Urologische Karzinome“, in dem thematisch auch Harnblasenkarzinome, Hodenkarzinome und Nierenkarzinome erfasst sind (Abbildung 5).



Abbildung 5: Kategorisierung des Prostatakarzinoms in der APP EasyOnkology

Es werden hierzu Vorsorge und Diagnostik, Scores und Stadien, an denen sich die Therapie und Prognosen aufbauen, Therapie selbst sowie Perspektiven und Nachsorge erläutert, zu sehen in Abbildung 6.

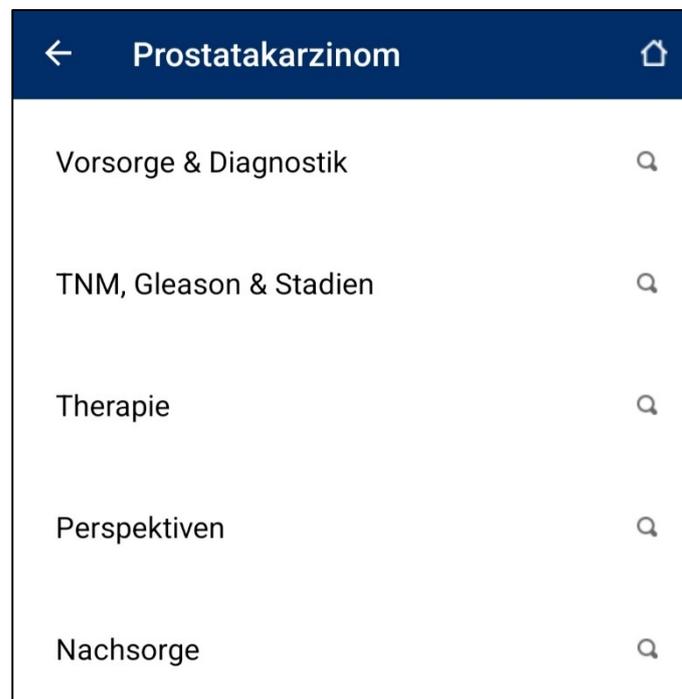


Abbildung 6: Optionen der Applikation EasyOnkology für das Prostatakarzinom

Unter Vorsorge und Diagnostik sind alle wichtigen Informationen sowohl für den Patienten als auch für seinen Hausarzt/ seine Hausärztin bezüglich der Vorsorgeuntersuchungen und Diagnoseverfahren aufgelistet. Es werden unter anderem histologische Subtypen des Prostatakarzinoms und die Bedeutung der PSA-Werte erläutert. Hierzu wurde ein zusätzlicher PSA-Rechner eingebaut, der die PSA-Verdoppelungszeit berechnet, wie in Abbildung 7 dargestellt.

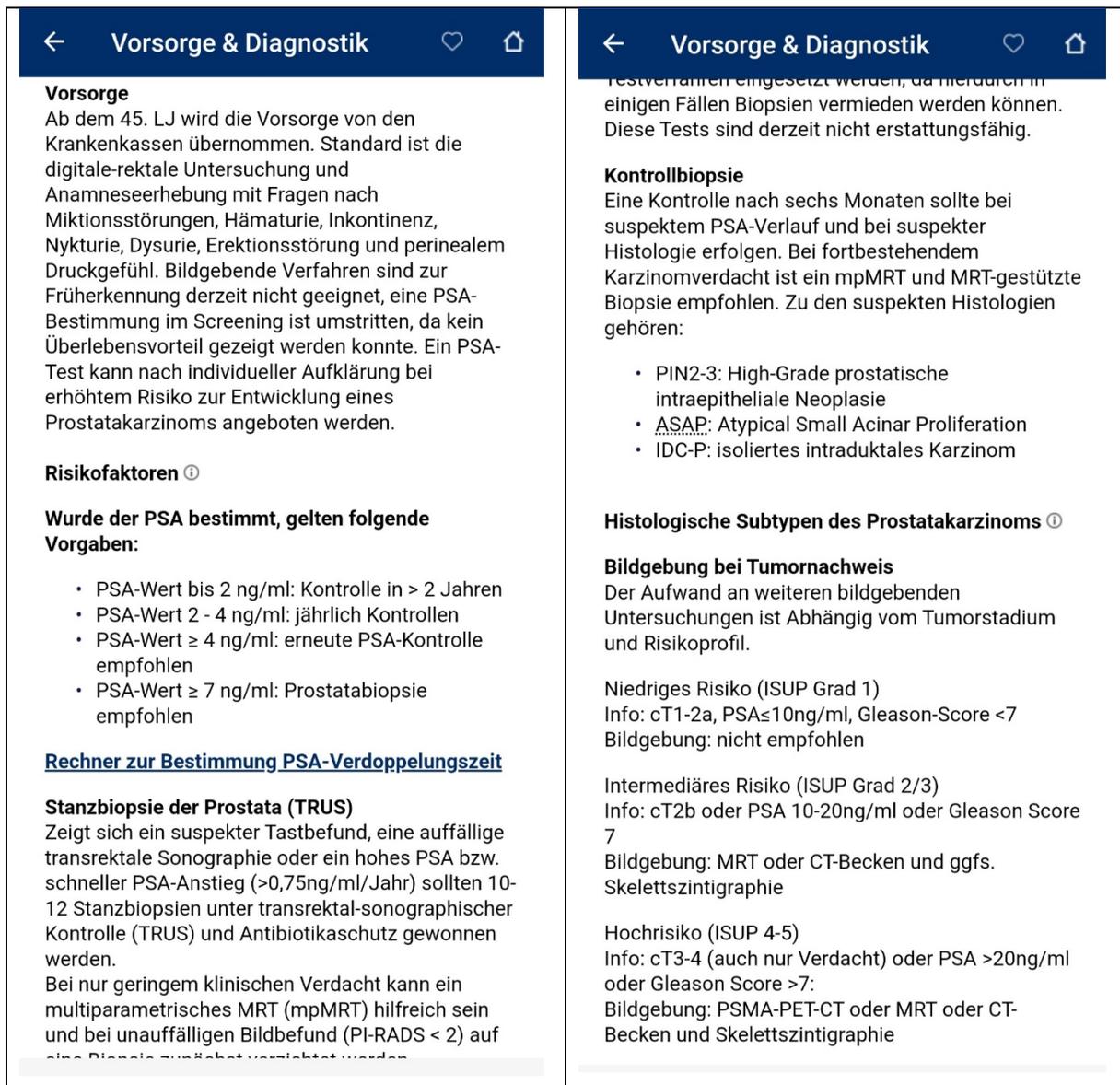


Abbildung 7: Erste Unterkategorie "Vorsorge & Diagnostik" im Bereich "Prostatakarzinom" der APP EasyOnkology

Weiter zu den Risikofaktoren geht es im Abschnitt TNM (Abbildung 8), Gleason-Score, Stadien und Risikoklassifikationen. Hier besteht die Möglichkeit, jeden dieser Begriffe

anzuklicken, um zu weiteren Informationen und Definitionen zu den o.g. Themen zu gelangen.



Abbildung 8: Zweite Unterkategorie "TNM, Gleason & Stadien" im Bereich "Prostatakarzinom" der Applikation EasyOnkology

Jedes Stadium und jeder histologische Subtyp des Prostatakarzinoms bedarf einer entsprechenden Therapie. Diese sind im Abschnitt „Therapie“ ausführlich dargestellt, wie in Abbildung 9 zu sehen. Alle Bausteine dieses Abschnitts werden laufend

aktualisiert, mit neuen Leitlinien abgeglichen und an die Empfehlungen der führenden Tumorboards angepasst.

← Therapie

Die Empfehlungen beziehen sich auf das Adenokarzinom der Prostata.

Klinische Situation und Definition der Kapitel

Lokal begrenztes Prostatakarzinom
T1-2 N0 M0, Stadium I-IIIa nach AJCC /UICC 2017
Definition: Erstdiagnose, zuvor unbehandelt

Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
T3-4 N0 M0, Stadium IIIB nach AJCC /UICC 2017
Definition: Erstdiagnose, zuvor unbehandelt

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
T1-4 N1 M0, Stadium IVA nach AJCC /UICC 2017
Definition: Erstdiagnose, zuvor unbehandelt

Metastasiertes, hormonsensitives Karzinom (mHSPC)
T1-4 N0-1 M1, Stadium IVB nach AJCC /UICC 2017
Definition: Metastasierung bei Erstdiagnose oder nach Prostatektomie oder Bestrahlung
Keine antihormonelle Vortherapie (ADT) oder weiterhin Ansprechen auf die ADT

Nicht-metastasiertes, hormonsensitives Karzinom (nmHSPC)
Definition: Biochemisches PSA-Rezidiv (BCR) ohne Hinweis auf Fernmetastasierung nach Prostatektomie oder Bestrahlung. Keine antihormonelle Vortherapie (ADT)

Nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Karzinom (nmCRPC)
Definition: PSA-Progress unter chemischer Kastration (ADT), keine Metastasierung

Metastasiertes, kastrationsresistentes Karzinom (mCRPC)
Definition: Metastasierung unter chirurgischer oder

Abbildung 9: Dritte Unterkategorie "Therapie" im Bereich "Prostatakarzinom" der Applikation EasyOnkology

Wird beispielsweise auf „lokal begrenztes Prostatakarzinom“ geklickt, erscheinen alle in Frage kommenden Therapien zu allen Risikogruppen und Stadien des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Hier kann weiter spezifiziert werden, jede Therapieart

wird ausführlich dargestellt, begleitet von Erfolgs- und Überlebensprognosen und Nachsorgeempfehlungen, dargestellt in Abbildung 10.

← Lokal fortgeschrittenes... ♥ 🏠

Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium

Krankheits-spezifische 10 Jahres-Überlebensrate
57-91%

Primäre Therapieoptionen:

- Radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie
- perkutane Strahlentherapie mit hormonablativer Behandlung über 2-3 Jahre.

[Radikale Prostatektomie \(RPE\)](#)

[Perkutane Strahlentherapie \(RT\) und Hormontherapie](#)

[Brachytherapie](#)

[Hormonablative Therapie](#)

[Andere Therapieverfahren](#)

Details

T3-4 N0 M0, Stadium IIIB nach AJCC /UICC 2017

Bislang konnten mehrere randomisierte Studien keinen signifikanten Unterschied im krankheitsspezifischen Überleben zwischen radikaler Prostatektomie (RPE) oder der perkutanen Strahlentherapie (RT) zeigen. Die Vor- und Nachteile einer radikalen Prostatektomie (RPE) oder strahlentherapeutischen Behandlung (RT) müssen in jedem Einzelfall abgewogen und mit den Patienten besprochen werden, da sie sich insbesondere im

Abbildung 10: Therapieoptionen für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom in der Unterkategorie "Therapie" des Prostatakarzinoms

1.4. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer algorithmischen Entscheidungsunterstützung, die eine Erteilung evidenzbasierter Empfehlungen zur Erstlinientherapie des Prostatakarzinoms ermöglicht.

2. Methoden und Ergebnisse – die Publikation

RESEARCH ARTICLE

Validation and implementation of a mobile app decision support system for prostate cancer to improve quality of tumor boards

Yasemin Ural^{1*}, Thomas Elter², Yasemin Yilmaz¹, Michael Hallek², Rabi Raj Datta³, Robert Kleinert³, Axel Heidenreich¹, David Pfister¹

1 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Urology, Uro-Oncology and robot assisted surgery, Germany, **2** University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, Germany, **3** University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of General, Visceral, Cancer and Transplantation Surgery, Germany

* uralya@hotmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Ural Y, Elter T, Yilmaz Y, Hallek M, Datta RR, Kleinert R, et al. (2023) Validation and implementation of a mobile app decision support system for prostate cancer to improve quality of tumor boards. *PLOS Digit Health* 2(6): e0000054. <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054>

Editor: Haleh Ayatollahi, Iran University of Medical Sciences, IRAN (ISLAMIC REPUBLIC OF)

Received: April 29, 2022

Accepted: April 27, 2023

Published: June 7, 2023

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054>

Copyright: © 2023 Ural et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Our data was published on the open repository Zenodo (DOI: [10.1371/journal.pdig.0000054](https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054)). The full data set can be accessed by everyone using the following

Abstract

Certified Cancer Centers must present all patients in multidisciplinary tumor boards (MTB), including standard cases with well-established treatment strategies. Too many standard cases can absorb much of the available time, which can be unfavorable for the discussion of complex cases. In any case, this leads to a high quantity, but not necessarily a high quality of tumor boards. Our aim was to develop a partially algorithm-driven decision support system (DSS) for smart phones to provide evidence-based recommendations for first-line therapy of common urological cancers. To assure quality, we compared each single digital decision with recommendations of an experienced MTB and obtained the concordance. 1873 prostate cancer patients presented in the MTB of the urological department of the University Hospital of Cologne from 2014 to 2018 have been evaluated. Patient characteristics included age, disease stage, Gleason Score, PSA and previous therapies. The questions addressed to MTB were again answered using DSS. All blinded pairs of answers were assessed for discrepancies by independent reviewers. Overall concordance rate was 99.1% (1856/1873). Stage specific concordance rates were 97.4% (stage I), 99.2% (stage II), 100% (stage III), and 99.2% (stage IV). Quality of concordance were independent of age and risk profile. The reliability of any DSS is the key feature before implementation in clinical routine. Although our system appears to provide this safety, we are now performing cross-validation with several clinics to further increase decision quality and avoid potential clinic bias.

Author summary

The quality of therapeutic decisions provided in tumor boards is perhaps the most relevant criterion for optimal cancer outcome. This tool aims to provide optimal

link: <https://zenodo.org/record/6951736#.Y5rxDOzMLyJ>.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: T. E. is the founder and chief medical officer of the company who developed the application "EasyOncology".

recommendations, to assess the quality on a case-by-case basis and furthermore to objectively display the quality of oncological care.

Author summary

Everyday clinicians face the difficult task to choose the optimal treatment for their cancer patients due to the emergence of newly available therapeutics and continuously altering treatment guidelines. The resulting flood of information is impossible for clinicians to keep up with. Therefore, clinicians decide as a team, in so called tumor boards, upon the best possible cancer treatment for each patient. Even though the treatment decisions recommended by tumor boards play a critical role for the long-term survival of cancer patients, their accuracy in decision-making has hardly ever been assessed. Unfortunately, current digital tools that have been developed to support clinicians on the process of decision-making, have difficulties to provide treatment recommendations with sufficient accuracy. Therefore, we evaluated the quality of a novel decision-making application by comparing the decision concordance generated by the App with therapeutic recommendations given by a tumor board of a University Cancer Center. For newly diagnosed cancer patients we found that the novel tool matched the decisions made by the tumor board in almost 100% of the cases. These promising results not only show the potential of providing digital support for patient care, but also provide objective quality management while saving board time in favor of discussing more complex cases.

Introduction

Uro-Oncologists and Oncologists worldwide face the challenge of ensuring that their patients receive the best possible, individualized care for their cancer disease. Keeping up with the fast developments in medicine is very difficult for many physicians, as the rapid growth of scientific knowledge leads to an almost unmanageable variety of new treatment options [1]. The large amount of data is overwhelming and consequently it becomes a demanding task, to decide for the best possible individualized therapy for the patient.

Therefore, case discussion in multidisciplinary tumor board (MTB) conferences is one of the most important factors to assure highest quality standards in oncological care. Driven by this assumption, German hospitals are required to present and discuss each cancer patient in MTB in order to get registered as certified cancer center by the German Cancer Society (Deutsche Krebshilfe) [2].

In clinical reality, certification requirements for presenting all routine cases leads to a significant increase in the number of case discussions, wasting valuable time and attention that is needed for the discussion of more complex tumor cases.

In the field of evidence-based oncology, it is almost paradoxical that the quality of individual therapeutic decisions of the tumor boards is hardly ever qualitatively assessed. Despite their widespread use in clinical routine, few data is available about the effects of tumor boards on quality of care and long-term survival of cancer patients [3,4].

This results in the need to objectively define and measure the quality of MTB at the level of individual therapeutic recommendations.

Without doubt, AI based clinical decision support systems will play a major role in the near future to close the gap between complex data and clinical decision-making [4–6].

Up to this point, systems based on artificial intelligence have been unable to offer reliable assistance in this area, as they are still failing to provide treatment recommendations with sufficient certainty even to standard questions on first-line therapy [7]. For example, one of the leading AI-based systems, Watson for Oncology, matched only 12% (stomach), 80% (colon and breast carcinoma) and 93% (ovarian carcinoma) of the treatment recommendations given by medical experts [8–13].

An important reason for the poor performance of AI systems is the lack of high-quality training datasets. Masses of normalized training data are available for AI image recognition systems, but not for AI applications that are intended to model regular oncology care.

In addition to the lack of properly organized and validated training data, another problem is the limited resource of experts initially required for human interpretation and evaluation of AI results.

At the end of the day, then, a machine learning tool can only be as good as the data available for training and the trainers who evaluate the AI results.

Another approach to provide digital therapeutic recommendations with sufficient certainty could be implemented by developing software based on clinical network expertise. This concept of expert-curated digital decision support systems (DSS) was described in *Nature Biotechnology* in 2018 and a comparison with approaches of artificial intelligence showed multiple benefits [14]. The main advantage described here is certainly that the expert systems seem to represent clinical reality better than the AI-based systems used so far.

The DSS smartphone application EasyOncology (EO), whose digital treatment recommendations are based on continuous matching with real tumor boards, follows this approach and led to the design of this research study.

To the best of our knowledge, tumor board decisions have not been validated on a case by case basis by using an expert-curated DSS. In addition, our study allows a direct comparison of the level of concordance reached by an AI-based DSS with an expert-curated DSS with respect to MTB decisions for prostate cancer patients.

The aim of this clinical research is to implement the aforementioned technology for validation and quality assurance of a urological tumor board at the University Hospital of Cologne.

Materials and methods

Study design and patients

The study obtained ethics approval by the Ethics Commission of Cologne University's Faculty of Medicine.

We present the results of 1873 cases of prostate carcinoma. We compared and analyzed the concordance rates between the tumor board recommendations of the urological multidisciplinary tumor board at the University of Cologne and the query results of the digital application "EasyOncology".

Inclusion criteria for the study were prostate cancer cases for which a therapy recommendation was given in the uro-oncological tumor board of the University Hospital in the period from 2014 to 2018. Data sets of 2412 patient cases included then and screened for exclusion criteria: 140 case discussions not addressing therapeutic procedures, such as specific questions about histopathology or how to obtain a biopsy were excluded, as well as another 264 cases without therapeutic decisions due to pending clinical information. Another 135 cases recommended for clinical trials ($n = 50$) or complex cases with more than one active tumor entity ($n = 85$) were also excluded (Fig 1).

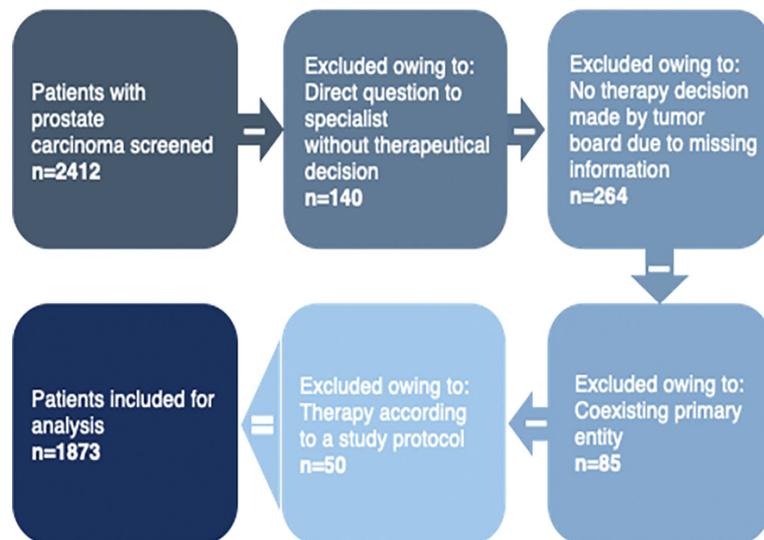


Fig 1. Flow chart of patient case selection process.

<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054.g001>

The real-world and digital treatment recommendations given for each tumor board question were compiled as response pairs and blinded to their origin. Subsequently, the response pairs were first examined for agreement and responses that were not obviously identical.

The similarities and deviations of each pair of answers were evaluated by independent uro-oncology specialists and reported according to previous publications on Watson for Oncology by IBM (Fig 2) [9–12,15]:

1. “concordant, recommended” if both recommendations of the DSS application and MTB were identical
2. At first evaluation non-concordant cases, that were reviewed by independent specialist and judged as correct alternative treatment option were considered as “concordant, for consideration”
3. Case pairs were classified as “non-concordant, not recommended” if one of the recommendations, either App or MTB, did not meet current best-clinical-practice treatment guidelines
4. Pairs of cases were “non-concordant, not available” if the DSS could not provide a treatment recommendation due to missing information that is needed by the APP to give a treatment recommendation

Smartphone application

The content of EasyOncology was created by experienced clinical specialists from different cancer centers and oncology practices. Diagnostic and therapeutic recommendations follow the usual evidence-based guidelines of the professional societies, best clinical practice and the approval status of oncological therapeutics. The intuitive user interface and quality of the application led to a top 3 ranking in a worldwide comparison of 157 oncological applications in 2017 [16]. Certification as a class I medical device followed in July 2020.

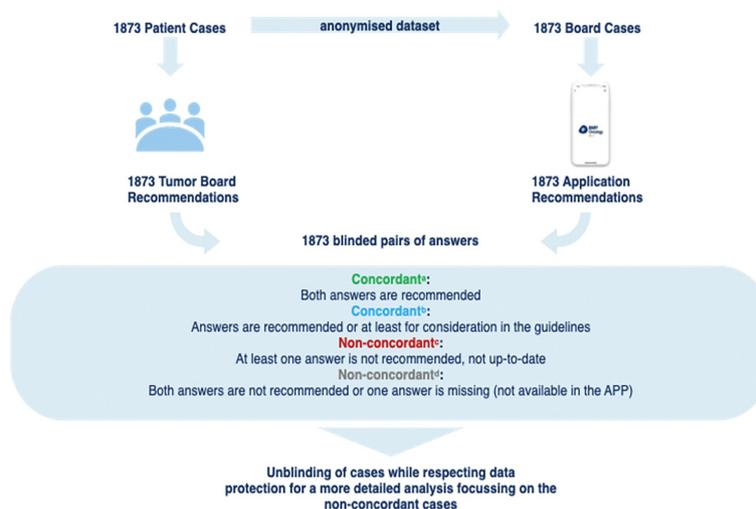


Fig 2. Evaluation flow chart. Testing results were categorized into 4 color-coded groups: green^a represents “concordant treatment recommendation”; blue^b represents “concordant, for consideration”; red^c represents “non-concordant, not recommended” and grey^d represents “non-concordant, not available” recommendations. In the second round of analysis, the mismatched pairs of responses were reviewed in detail in order to identify limitations in the query algorithm leading to non-concordancy and, subsequently, to improve the query. In summary, the evaluation method in this study involved comparing and analyzing the concordance rates between the tumor board recommendations of the urological multidisciplinary tumor board and the query results of the digital application “EasyOncology” and classifying the responses into different categories based on their agreement and compliance with best clinical practices.

<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054.g002>

Medical editors revised new content, discussed conflicting information with the authors, and assured EO updates in predetermined time intervals. Quality of decision algorithms was assured by implementing a constant comparison with real world decisions given in tumor boards.

As depicted in Fig 3 EO requests clinicopathologic patient data to generate treatment recommendations in a stepwise fashion. The number of clinicopathologic variables necessary to generate treatment recommendations depends on the complexity of the patient case.

For example in case of a “localized PC” only two clinicopathologic variables (i.e. risk group and histology) are required by EO to give a treatment recommendation. In more complex cases (i.e. nmCRCP) three clinicopathologic variables are requested by EO to provide a treatment recommendation.

Data analysis and statistics

Descriptive statistics and data analysis were carried out using IBM’s statistics software SPSS version 25 and Microsoft Excel version 16. The patient characteristics age, cancer stage, risk stratification, Gleason Score, and PSA-level (prostate specific antigen) were documented. Descriptive statistics were depicted as number of percentages or mean \pm standard deviation (SD). After assigning patients to the concordant or the non-concordant group, a chi-squared test was used to compare categorical variables and the Mann-Whitney U test was applied to compare ordinal variables between the groups. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the association between the concordance rate and clinicopathological data.

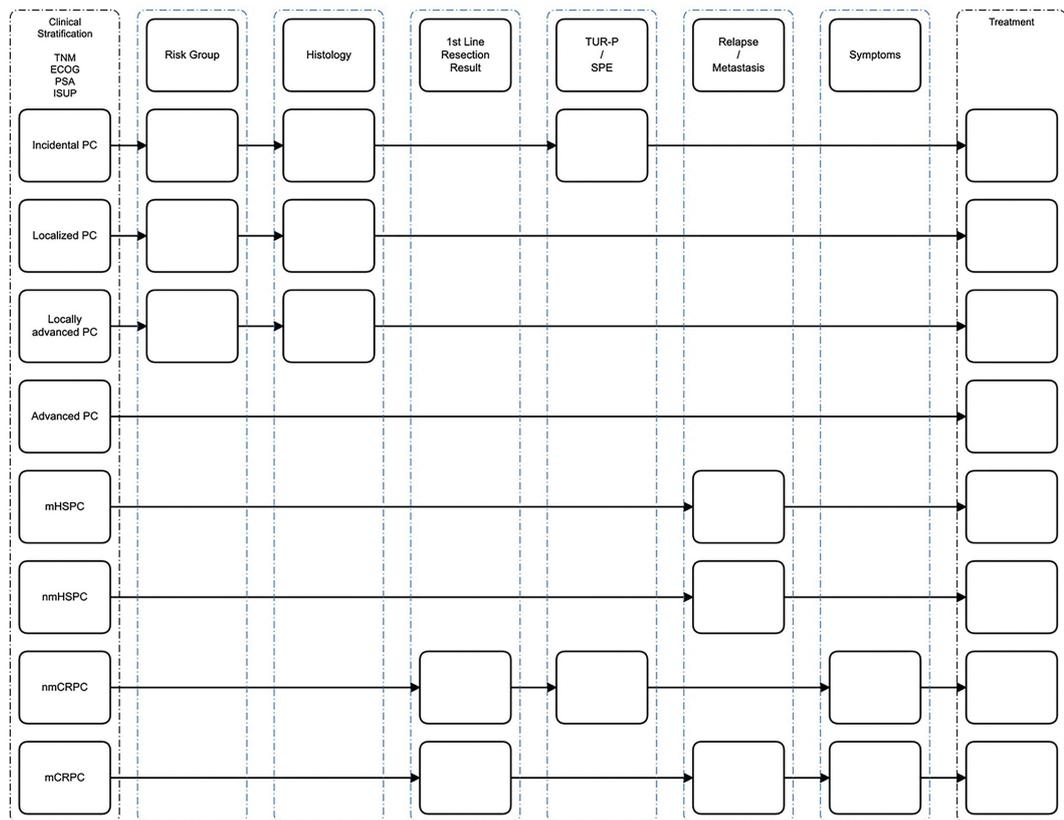


Fig 3. Query algorithm. The relevant information is requested by EO's query algorithm depending on the selected initial clinical status. Abbreviations: TNM: Classification of Malignant Tumors; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PSA: Prostate-Specific Antigen; ISUP: International Society of Urological Pathology; PC: prostate cancer; mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer; nmHSPC: non-metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer; nmCRPC: non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer; mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer; TUR-P: Transurethral Resection of the Prostate; SPE: Suprapubic enucleation.

<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054.g003>

Statistical significance was assumed if the p-value was < 0.05 for all statistical analysis. Graphs, charts and tables were generated using SPSS, Microsoft Excel and Power Point.

Results

The mean age of all patients was 68 years. Regarding stage classification, 238 (13%) of cases were classified as stage I, 519 (28%) as stage II, 262 (14%) as stage III, and 848 (45%) as stage IV. Of the 776 cases with localized disease, 331 cases (43%) presented with good prognosis, 330 (42%) with intermediate prognosis, and 115 cases (15%) with poor prognosis according to D'Amico classification.

Cases were categorized according to clinical status as non-metastatic hormone-naïve and treatment-naïve prostate cancer (46%); metastatic hormone-naïve prostate cancer (11%); and castrate resistant prostate cancer (19%). A further subset included cases dealing with follow-

up; or treatment options after radical prostatectomy (RPE) with a histological R1 or pN1 situation; local or biochemical relapses; or questions regarding trans urethral or suprapubic resection of the prostate (TUR-P/SPE) after incidental detection of prostate cancer (24%).

Using multivariate analysis, the Gleason score and the prognostic Grade (ISUP) were significantly associated with concordance rate ($p = .001$ each). This analysis and other patient characteristics are summarized in [Table 1](#).

The overall concordance rate between the actual treatments received by patients and cancer treatment recommendations given by EasyOncology for prostate cancer was 99%. [Fig 4](#) shows the overall concordance rate.

As illustrated in [Fig 5](#), stage specific concordance rates were 97.4% (stage I), 99.2% (stage II), 100% (stage III), and 99.2% (stage IV). Quality of concordance was independent of age, stage of disease and risk profile. The treatment concordance rates by age for < 50 years, 50–60 years, 60–70 years, 70–80 years, and ≥ 80 years were 100%, 99.0%, 99.6%, 99.0% and 97.0%, respectively. Patients with stage III cancer or who were <50 years old showed the highest concordance rates (100%).

Overall, non-concordant results were found in 17 cases ([Fig 5](#)). As requested by protocol, all non-concordant cases were reviewed by an independent uro-oncological specialist for exact sub-classification of non-matching cases.

After review, eight of these cases were classified as “non-concordant, not recommended”; nine cases as “non-concordant, not available”.

Exemplary for a result that was rated “non-concordant, not recommended” to the disadvantage of the MTB was the case of a patient with newly diagnosed localized prostate cancer (UICC stage IIIA). Since the patient had a high PSA-level, the application recommended surgery or radiation, whereas MTB decided for active surveillance.

The correct recommendation of the APP according to guidelines was confirmed by the reviewer. Nevertheless, MTB decision followed the patient’s request for non-intervention.

Another similar example of a “non-concordant, not recommended” case for independent review was a patient with localized prostate cancer (UICC stage I). The application recommended a therapeutic intervention in accordance with current guidelines, as two positive biopsies were documented in the board protocol [17,18]. Here again, individual decision (patient request) led to the MTB recommendation for active surveillance.

In the remaining six “non-concordant, not recommended” cases, the DSS recommended an active therapy based on the information that more than two biopsies were positive, indicating a higher-risk disease. MTB attending specialists realized that these biopsies were obtained only from one single tumor lesion, which is not fulfilling high-risk criteria, and therefore correctly dismissed the idea of an active therapy in favor of active surveillance.

Nine “non-concordant, unavailable” cases were identified as stage III neuroendocrine carcinomas, a histologic subtype that is not thematically considered by the APP and thus, no therapeutic recommendation was provided by DSS.

Using multivariate logistic regression analysis with independent variables age, PSA value and stage of disease (I/II vs. III/IV) no variables were found to be significantly associated with a decrease in the concordance rate. The results of the multivariate logistic regression are detailed in [Table 2](#).

Discussion

The rapid development of new, innovative oncological treatment options leads more than ever to the requirement of quality-assured therapeutic decisions [17]. In order to give optimal treatment recommendations, physicians usually follow guidelines of medical societies, inform

Table 1. Baseline clinical characteristics.

Characteristic	Total, n = 1873	Concordant group	Discordant Group	P Value	
Age, mean ± SD	68.3 ± 8.6	68.2 ± 8.6	71.1 ± 10.1	.168	
Disease stage (UICC), n (%)					
I	238 (12.7)	232 (12.4)	6 (0.3)	.140	
II	519 (27.7)	515 (27.5)	4 (0.2)		
III	262 (14.0)	262 (14.0)	0 (0.0)		
IV	848 (45.3)	841 (45.0)	7 (0.4)		
N/A	6 (0.3)	6 (0.3)	0 (0.0)		
PSA-level ng/ml, n(%)					
≤ 10	994 (53.1)	982 (52.4)	12 (0.6)	.399	
10–20	393 (21.0)	393 (21.0)	0 (0.0)		
20–50	213 (11.4)	211 (11.3)	2 (0.1)		
50–100	120 (6.4)	119 (6.4)	1 (0.0)		
≥ 1000	153 (8.2)	151 (8.1)	2 (0.1)		
Gleason Score, n(%)					
5	7 (0.4)	7 (0.4)	0 (0.0)	.001	
6	351 (18.7)	344 (18.3)	7 (0.4)		
7a	378 (20.2)	374 (20.0)	4 (0.2)		
7b	268 (14.3)	267 (14.2)	1 (0.0)		
8	285 (15.2)	284 (15.2)	1 (0.0)		
9	336 (17.7)	336 (17.9)	0 (0.0)		
10	54 (2.9)	54 (2.9)	0 (0.0)		
N/A	194 (10.4)	190 (10.1)	4 (0.2)		
ISUP prognostic grade, n(%)					
I	358 (19.1)	351 (18.7)	7 (0.4)		.001
II	378 (20.2)	374 (20.0)	4 (0.2)		
III	268 (14.3)	267 (14.3)	1 (0.0)		
IV	285 (15.2)	284 (15.1)	1 (0.0)		
V	390 (20.8)	390 (20.8)	0 (0.0)		
N/A	194 (10.4)	190 (10.1)	4 (0.2)		
Clinical stage (D'Amico), n(%)					
localized disease	331 (17.7)	324 (17.3)	7 (0.4)	.086	
good prognosis	330 (17.6)	328 (17.5)	2 (0.1)		
intermediate prognosis	115 (6.1)	114 (6.0)	1 (0.0)		
poor prognosis					
advanced disease					
Clinical stratification					
non-metastatic	856 (45.9)	846 (45.1)	10 (0.5)	.694	
hormone-naïve and	203 (10.9)	202 (10.7)	1 (0.0)		
treatment-naïve cancer	361 (19.4)	357 (19.0)	4 (0.2)		
metastatic hormone-naïve	444 (23.8)	442 (23.6)	2 (0.1)		
prostate cancer					
castrate resistant prostate					
cancer					
follow-up/therapy options					
after RPE, local/					
biochemical relapse, TUR-					
P/SPE with incidental					
prostate cancer					

bold values indicate $p < .005$.

N/A info not given in board protocol

<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054.t001>

themselves through professional journals, participate in congresses, further their medical education and discuss cases in multidisciplinary tumor boards (MTB).

However, who can guarantee that all doctors working in oncology have the time and motivation to handle the information overload? How do they deal with this situation when even current guidelines of the medical associations sometimes fail to mention highly effective and

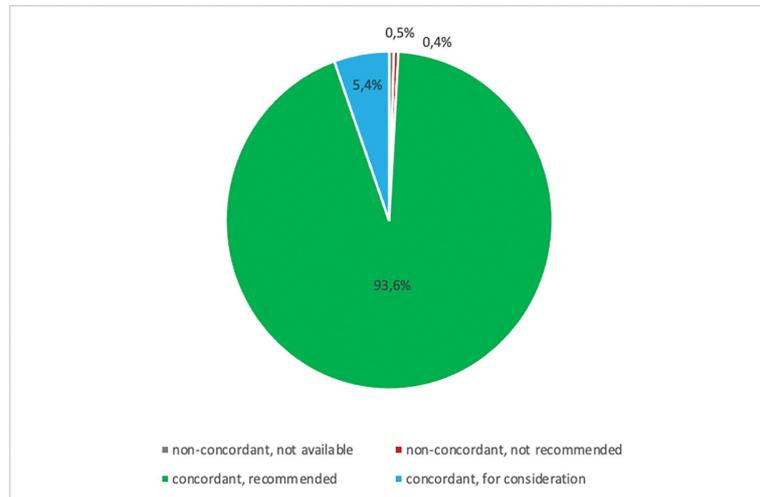


Fig 4. Overall treatment recommendation concordance between a multidisciplinary tumor board and the application EasyOncology.

<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054.g004>

newly approved therapeutics? Who ensures that the expertise of the doctors attending the MTB is actually given and that decisions are not (consciously or unconsciously) influenced by economic motives? Is there any evidence at all that tumor boards really improve the quality of oncology care [3,17–19]?

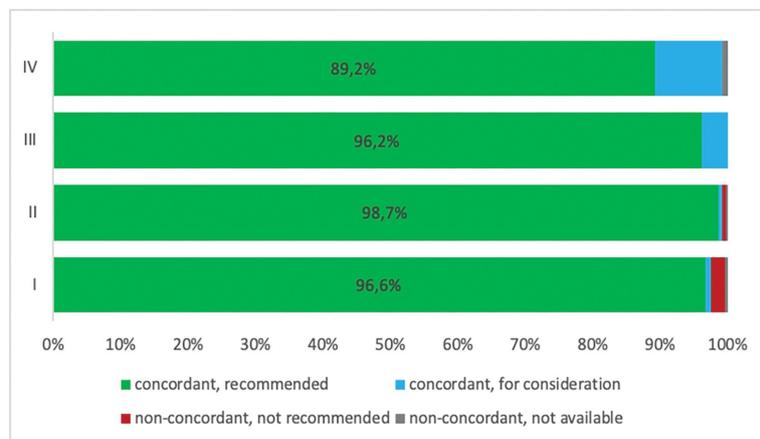


Fig 5. Treatment concordance rates between a MTB and DSS according to prostate cancer tumor stage. The queries of the APP on how many biopsy specimens were obtained, the patient’s wish against any active therapy and the presence of a neuroendocrine tumor could thus be identified as systematic errors for divergent treatment recommendations. These valuable insights can be used to optimize the APP in order to increase the reliability of its recommendations.

<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054.g005>

Table 2. Multivariate regression analyses of the concordance rate between EasyOncology and the multidisciplinary tumor board.

Variables	Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	P value
Age	.955	.898–1.015	.141
PSA (ng/ml)	1.000	1.000–1.001	.985
Stage (≥ 3)	2.210	.832–5.870	.112

<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054.t002>

AI-based systems seem to have the potential to support clinical decision making, as they have already impressively demonstrated their outstanding superiority in medical image processing and interpretation for different cancer entities [20–23]. Especially since AI-based systems seem perfectly suited to capture and correlate the immense amount of oncological knowledge, the results of all relevant clinical trials and all published case reports, and, based on this knowledge, to finally generate therapeutic recommendations. As obvious as this sounds, it is almost surprising that AI-based systems have yet failed to establish themselves in clinical oncological routine. So far, most attempts of AI-systems to reliably provide even standard therapeutic recommendations for first-line therapy have been disappointing. For example, Watson for Oncology, the leading application in this field, showed a concordance rate of only 73.6% compared to recommendations made by medical professionals for the first-line therapy of prostate cancer [16]. Watson for Oncology also obtained comparatively low concordance rates in other tumor entities, such as 12% in gastric cancer [13,24], 46.4% to 65.8% in colon cancer [10,11] or 77% in differentiated thyroid carcinoma [25] and others [9,26,27]. When considering the implementation of AI systems, the framework provided by the existing health-care system must be carefully considered.

The effort required to implement systems such as Watson for Oncology in hospitals is enormous. The use of AI systems requires data protection-compliant interoperability between many hospital information systems and the required data must be completely accessible in pre-defined files.

In Germany in particular, data protection requirements of 16 federal states and the non-standardized norms for data processing and storage pose considerable challenges for developers of AI systems. In addition, clinical data continues to be frequently stored in paper files and it should not be forgotten that the exchange of diagnostic reports between clinics, pathologists, oncologists and practices is to this day commonly carried out by a fax machine.

Another point of criticism of AI systems is often that the decision-making process is not easy to understand and that one has to trust almost blindly in the correctness of the machine response. Furthermore, the validation efforts that are needed when using AI systems ties up considerable human resources since only medical experts can judge if the recommendations are correct.

Until these structural problems are solved, expert-curated solutions offer an alternative, as described in Nature Biotechnology in 2018 [14]. This approach was adopted by medical professionals using the DSS and is the basis of this research. In order to ensure the quality of the recommendations given by the application, a continuous comparison with tumor boards of certified cancer centers was implemented.

This comparably simple and resource-saving technical solution proved to be beneficial here, enabling the large number of tumor board recommendations to be effectively compared retrospectively.

For prostate carcinoma, our expert curated digital decision support system provides an optimal concordance rate with the therapeutic recommendations of a university tumor board.

Yet, the very high concordance rate of our system is probably not surprising, since we evaluated predominantly first-line cases, for which guidelines generally apply. Of course, the degree of complexity increases with each tumor recurrence and additional concomitant diseases.

However, this is exactly the specification of our work, which aims to reduce the workload of tumor boards by providing digitalized answers to non-complex routine cases.

Despite the fact that this approach achieves better results than other methods published so far, further limitations have to be taken into account.

It should be stated as a limiting factor of our work that a high concordance rate is easier to achieve when therapeutic strategies do not show a significant change over a longer period of time, as given during the time period studied, from 2014 to 2018 [27].

The increasing dynamics of diagnostic and therapeutic options in the treatment of prostate cancer thus leads to significantly more frequent and shorter testing intervals of the application, which has been certified as a medical device in the meantime, and to continuous adaptation to best-clinical-practice.

By continuously comparing digital and analog recommendations, systemic deficits that lead to deviations usually become quickly apparent, thus enabling the prompt adaptation of the query logic to the dynamic development of therapeutic options.

Second limiting bias, a 100% concordance rate is of little value if the recommendation quality of the reference board is not validated. This leads to the necessity of establishing decision networks in order to generate a recommendation basis that is as reliable as possible and provides the basis for the required safety of recommendations. Therefore, cross-validation of different urological cancer centers is ongoing in order to eliminate the single-center bias. Another limitation is certainly that the reference recommendations are based on the German S3 guidelines and thus the methods and results cannot be transferred to other countries uncritically.

The main goal of this development is to provide reliable recommendations for standard cases in advance of the tumor board conference with the aim of allowing more time for the discussion of complex cases. It is not in the developers' interest to achieve 100% agreement between tumor board responses and digital recommendations, as no automated system will be able to consider all the complex clinical circumstances. The agreement of 100% achieved in our analysis in stage III indicates only the simpler decision for active therapy in this risk constellation compared with the early stages of prostate cancer.

Rather, a trusted DSS must be able to reliably identify complex clinical constellations, which should then be discussed by experts attending the tumor board. Particularly in the case of complex diseases, medical expertise is irreplaceable and must remain so. However, expertise requires time, and this time should not be spent discussing universally accepted standard procedures.

Conclusion

In summary, the study evaluated a decision support system (DSS) for first-line therapy of prostate cancer by comparing its recommendations with those made by a multidisciplinary tumor board (MTB) at a university cancer center. The study found a high level of concordance between the DSS-generated recommendations and those of the MTB, indicating a high level of reliability. Continuous analysis of mismatched cases ensures early adjustment of DSS recommendations to account for changes in best clinical practice. Overall, our results suggest that EO is a promising tool to assist clinicians in providing reliable treatment recommendations for prostate cancer patients.

Perspective options

It is almost paradoxical in evidence-based driven oncology that the actually relevant quality of individual therapeutic decisions is virtually unknown.

The use of intelligent software could ensure the quality of treatment on a case-by-case basis and thus serve as an instrument for quality assurance that can be transparently accessed and compare the quality of oncological care provided by hospitals and medical practices.

Based on the smartphone application used in this work for recommendation matching, we developed an interface that enables the necessary inputs in the decision process of tumor boards. Easily integrated into any system, this validated and reliable application could unburden tumor boards from standard cases, thereby allowing more time for discussion of complex cases.

Author Contributions

Conceptualization: Yasemin Ural, Thomas Elter.

Data curation: Yasemin Ural, Yasemin Yilmaz.

Formal analysis: Yasemin Ural.

Funding acquisition: Yasemin Ural, Thomas Elter.

Investigation: Yasemin Ural, Thomas Elter.

Methodology: Yasemin Ural, Thomas Elter, Rabi Raj Datta, Robert Kleinert.

Project administration: Thomas Elter, Axel Heidenreich.

Resources: Michael Hallek, Axel Heidenreich, David Pfister.

Software: Thomas Elter.

Supervision: Michael Hallek, Axel Heidenreich, David Pfister.

Validation: David Pfister.

Visualization: Yasemin Ural, Thomas Elter, Yasemin Yilmaz.

Writing – original draft: Yasemin Ural, Thomas Elter.

Writing – review & editing: Axel Heidenreich, David Pfister.

References

1. Global Oncology Trends 2019: Therapeutics, Clinical Development and Health System Implications [press release]. QVIA Institute, May 2019 2019.
2. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Krebshilfe. Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs. Erhebungsbogen für Onkologische Spitzenzentren und Onkologische Zentren, Inkraftsetzung am 03.12.2019.
3. 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. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs502> PMID: 23274388
4. 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 Multi-disciplinary Oncology Team Meetings. *Front Psychol.* 2019; 10:1245. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01245> PMID: 31354555
5. 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.
6. Letzen B, Wang CJ, Chapiro J. The Role of Artificial Intelligence in Interventional Oncology: A Primer. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30(1):38–41.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.08.032> PMID: 30528289

7. Schmidt C. M. D. Anderson Breaks With IBM Watson, Raising Questions About Artificial Intelligence in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(5).
8. Seidman AD, Pilewskie ML, Robson ME, Kelvin JF, Zauderer MG, Epstein AS, 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. p. e12042–e.
9. Somashekhar SP, Sepulveda MJ, Puglielli S, Norden AD, Shortliffe EH, Rohit Kumar C, et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol.* 2018; 29(2):418–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx781> PMID: 29324970
10. Kim EJ, Woo HS, Cho JH, Sym SJ, Baek JH, Lee WS, et al. Early experience with Watson for oncology in Korean patients with colorectal cancer. *PLoS One.* 2019; 14(3):e0213640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213640> PMID: 30908530
11. Lee WS, Ahn SM, Chung JW, Kim KO, Kwon KA, Kim Y, 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. <https://doi.org/10.1200/CCI.17.00109> PMID: 30652564
12. Zhou N, Zhang CT, Lv HY, Hao CX, Li TJ, Zhu JJ, et al. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Clinical Practice for Patients with Cancer in China. *Oncologist.* 2019; 24(6):812–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0255> PMID: 30181315
13. Choi YI, Chung JW, Kim KO, Kwon KA, Kim YJ, Park DK, 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. <https://doi.org/10.1155/2019/8072928> PMID: 30854352
14. Bungartz KD, Lalowski K, Elkin SK. Making the right calls in precision oncology. *Nat Biotechnol.* 2018; 36(8):692–6. <https://doi.org/10.1038/nbt.4214> PMID: 30080824
15. Yu SH, Kim MS, Chung HS, Hwang EC, Jung SI, Kang TW, 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. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03214-y> PMID: 32335733
16. Calero JJ, Oton LF, Oton CA. Apps for Radiation Oncology. A Comprehensive Review. *Transl Oncol.* 2017; 10(1):108–14.
17. Specchia ML, Frisicale EM, Carini E, Di Pilla A, Cappa D, Barbara A, et al. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. *BMC Health Serv Res.* 2020; 20(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4930-3> PMID: 32005232
18. Devitt B, Philip J, McLachlan SA. Re: Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(23):1838. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt311> PMID: 24187010
19. Krasna M, Freeman RK, Petrelli NJ. Re: Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(23):1839–40. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt313> PMID: 24187012
20. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017; 542(7639):115–8. <https://doi.org/10.1038/nature21056> PMID: 28117445
21. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, 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. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x> PMID: 31110349
22. Rubin R. Artificial Intelligence for Cervical Precancer Screening. *JAMA.* 2019; 321(8):734. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0888> PMID: 30806677
23. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafiyan H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature.* 2020; 577(7788):89–94. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6> PMID: 31894144
24. Tian Y, Liu X, Wang Z, Cao S, Liu Z, Ji Q, 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.
25. Kim M, Kim BH, Kim JM, Kim EH, Kim K, Pak K, et al. Concordance in postsurgical radioactive iodine therapy recommendations between Watson for Oncology and clinical practice in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 2019; 125(16):2803–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.32166> PMID: 31216369
26. Liu C, Liu X, Wu F, Xie M, Feng Y, Hu C. Using Artificial Intelligence (Watson for Oncology) for Treatment Recommendations Amongst Chinese Patients with Lung Cancer: Feasibility Study. *J Med Internet Res.* 2018; 20(9):e11087. <https://doi.org/10.2196/11087> PMID: 30257820
27. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.0 April 2018.

3. Diskussion

Die rasante Entwicklung von neuen Therapiestrategien im Bereich der Onkologie erfordert qualitativ hochwertige Entscheidungen, um adäquate individuelle Behandlungen der Patienten mit Prostatakarzinom zu ermöglichen.⁵⁶ Die unübersichtliche Vielzahl neuer Ansätze und Therapien und damit einhergehenden Aktualisierungen stellt Mediziner*innen bei der Entscheidung für oder gegen eine Behandlungsstrategie vor Herausforderungen.⁴⁻⁷ Die Abhaltung von multidisziplinären Tumorboards (MDTs) ist daher zentral für die Therapie und Behandlung von Krebserkrankungen, sie binden aber auch zeitliche und personelle Ressourcen.⁵⁷ Es herrscht aktuell eine Kontroverse über die Effektivität der MDTs, sowie über die Verbesserung der Ergebnisse für die Patient*innen durch ihre Durchführung.^{6,8,57,58} Problematisch ist hier die Sicherstellung der Expertise der teilnehmenden Mediziner*innen und die mögliche Beeinflussung aufgrund wirtschaftlicher Interessen.^{6,56,59,60} Auch die Verbesserung der Qualität der onkologischen Versorgung durch Tumorboards wird häufig diskutiert, denn einheitliche Qualitätskriterien fehlen bisher.^{56,57,59,60} Ansätze in diese Richtung zielen auf die Messbarkeit der Arbeit der Mediziner*innen im Team durch Selbstbewertungsinstrumente.^{57,61-63} Eine bessere Zusammenarbeit im Team führt laut einer Studie zu besseren Entscheidungen des multidisziplinären Tumorboards.⁶⁴ Auch die Struktur und das Ziel von Tumorboards sollen in Zukunft festgelegt werden, denn bislang ist ein eindeutiges Vorgehen für die Durchführung lediglich rudimentär definiert.^{57,65}

Aufgrund der Uneinheitlichkeit von multidisziplinären Tumorboards ist auch die Messbarkeit ihres Nutzens für die Patient*innen erschwert.⁶⁶ Eine Studie, die 138 Zentren betrachtet, zeigte jedoch Veränderungen bei den Entscheidungen für Therapiestrategien und folgenden Behandlungen durch die Durchführung von Tumorboards.⁶ Problematisch ist vor allem die zur Verfügung stehende Zeit. Multidisziplinäre Tumorboards finden in einigen Zentren mehrmals pro Woche statt, in einer halben Stunde ist es beispielsweise möglich sechs Fälle zu erörtern und eine Entscheidung zu treffen.⁶⁷ Im klinischen Alltag sind jedoch häufig deutlich mehr Fälle vorhanden, die bearbeitet werden müssen. Es kommt durch Überlastung der Mediziner*innen zu Einbußen bei der Qualität der Entscheidungen oder einer

häufigeren Durchführung von Tumorboards, die zu Lasten der Routineaufgaben in der Klinik geht.

Die Einschätzung einzelner Fälle durch Expert*innen, wie im beschriebenen multidisziplinären Tumorboard, ist derzeit, trotz der beschriebenen Problematiken, der einzige Ansatz, der eine konsistente und genaue klinische Interpretation liefert.⁵ Mit Hilfe einer Wissensdatenbank und künstlicher Intelligenz, könnten relevante Antworten für die klinische Versorgung bereitgestellt werden, wobei gleichzeitig die Wirtschaftlichkeit durch Zeitersparnis erhalten bleibt.⁵ Einen solchen Ansatz stellt die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte und validierte Smartphone Applikation EasyOncology dar, die unter 1.2 detailliert beschrieben wurde. Der Einsatz von künstlicher Intelligenz im Bereich der Onkologie und speziell in Bezug auf das Prostatakarzinom kann die Qualität der Behandlung im Rahmen des multidisziplinären Tumorboards für die jeweiligen Patienten sicherstellen. Die App EasyOncology stellt damit auch ein Instrument zur Sicherung der Behandlungsqualität dar, das eine objektive Vergleichbarkeit der Versorgung des Prostatakarzinoms ermöglicht.

Die gesamte Übereinstimmungsrate für die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Applikation EasyOncology mit den Entscheidungen der Mediziner*innen des multidisziplinären Tumorboards betrug für das Prostatakarzinom 99,1 % (1856/1873). Die stadienspezifischen Konkordanzraten betragen 97,4 % für das Stadium I, 99,2 Prozent für Stadium II, 100 % für Stadium III und 99,2 % für Stadium IV. Die Qualität der Übereinstimmung der Empfehlungen war dabei unabhängig vom Alter und Risikoprofil der Patienten.

Die Empfehlungen der Applikation EasyOncology stimmen mit denen der Mediziner*innen des multidisziplinären Tumorboards nahezu überein. Andere Ansätze, die zuverlässige Standardempfehlungen für Erstlinientherapien durch entscheidungsbasierte Systeme mit künstlicher Intelligenz generieren sollen, blieben bisher hinter den Erwartungen zurück. Die führende Anwendung auf diesem Gebiet, Watson for Oncology (WFO) von IBM, zeigte für die Erstlinientherapie des Prostatakarzinoms im Vergleich zu den Empfehlungen von Mediziner*innen eines multidisziplinären Tumorboards eine Konkordanzrate von lediglich 76 %.⁵² EasyOncology ist damit der Anwendung Watson for Oncology im Hinblick auf die Erstlinientherapie des Prostatakarzinoms deutlich überlegen. Auch bei anderen Tumorentitäten wurden durch Watson for Oncology lediglich niedrige

Übereinstimmungsrate erzielt, so beispielsweise 77 % für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom, 46,4 % bis 65,8 % für Dickdarmkrebs und 12 % für Magenkrebs.⁶⁸⁻⁷⁵ Dies zeigte sich auch in Studien zu anderen Krebsarten, wie Gebärmutterhalskrebs, Brustkrebs oder Lungenkrebs, die ebenfalls keine sehr hohen Konkordanzraten nachwiesen (72,8 %, 93 % und 65,8 %).⁷³⁻⁷⁵

Systeme, die auf künstlicher Intelligenz basieren, scheinen aufgrund ihrer Konzeption und Funktion perfekt dafür geeignet, die immense Menge an onkologischem Wissen, beispielsweise zum in dieser Arbeit beschriebenen Prostatakarzinom, die Ergebnisse aller aktuell themenrelevanten klinischen Studien und publizierten Fallberichte zu erfassen, zu korrelieren und daraus Empfehlungen für die Therapie zu generieren. Der Einsatz dieser Systeme im klinischen Alltag scheint daher naheliegend, hat sich jedoch bisher noch nicht durchgesetzt.^{76,77} Die Gründe hierfür sind vor allem die vergleichsweise langsam voranschreitende Digitalisierung in Deutschland und die damit einhergehende geringe Nutzung digitaler Lösungen, Hindernisse aufgrund von Bürokratie und Datenschutzrichtlinien und fehlende Akzeptanz und Skepsis insbesondere gegenüber künstlicher Intelligenz im Bereich der Medizin, wie im Folgenden erörtert wird.⁷⁷

Der Krankenhausreport aus dem Jahr 2019 beschäftigt sich mit der Digitalisierung im Krankenhaus.⁷⁷ Der Grad der Digitalisierung von Krankenhäusern wird durch EMRAM (engl.: electronic medical record adoption model) abgebildet, das acht Stufen beinhaltet. Die Stufe 0 beschreibt dabei eine nicht vorhandene Digitalisierung, während Stufe 7 einem vollständig digitalisierten Krankenhaus entspricht.⁷⁷ Im Hinblick auf die EMRAM-Werte im internationalen Vergleich in den Jahren von 2011 bis 2017 schreitet die Digitalisierung in den deutschen Krankenhäusern nur langsam voran und es werden lediglich die unteren Stufen des Digitalisierungsgrades erreicht, wie in Abbildung 19 zu sehen.⁷⁸

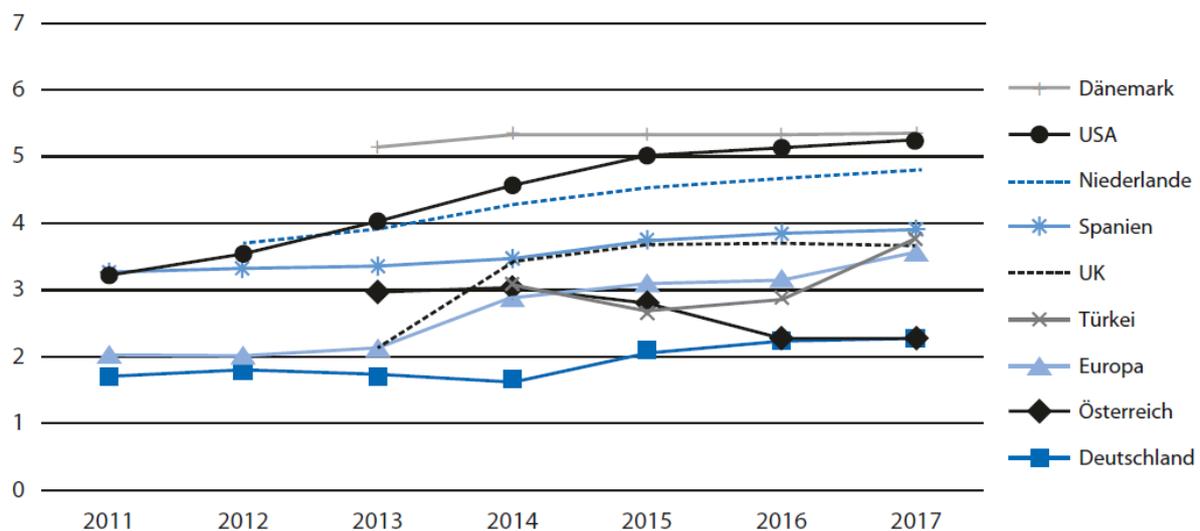


Abbildung 11: Durchschnittliche EMRAM-Werte in ausgewählten Regionen seit 2011.⁷⁸

Im Jahr 2017 betrug der EMRAM-Wert in Deutschland im Durchschnitt 2,3 (n = 167), wobei 38 % der Krankenhäuser die Stufe 0 aufwiesen. Stufe 2 wurde von 27 % der deutschen Krankenhäuser erreicht, während 18 % die Stufe 5 und 1 % Stufe 6 zeigten. Aktuell ist in Deutschland kein Krankenhaus mit Stufe-7-Zertifizierung vorhanden.⁷⁸ Gründe dafür sind die geringen Investitionen in IT-Systeme und Breitbandausbau und die dadurch nur langsam voranschreitende Digitalisierung in Deutschland, eine skeptische Haltung gegenüber dem generellen Nutzen von IT-Systemen in Krankenhäusern und mangelnde Benutzerfreundlichkeit und Interoperabilität bestehender Systeme. Probleme ergeben sich außerdem aus der Umsetzung der Vorgaben zum Datenschutz.^{78,79} Die potenziellen Möglichkeiten der Digitalisierung werden damit im Gesundheitswesen bisher nur geringfügig genutzt. Branchen wie Automobil oder Handel sind hier etwa 10 bis 15 Jahre voraus.^{80,81} Es ist daher zu erwarten, dass die Digitalisierung auch in deutschen Krankenhäusern in den nächsten Jahren voranschreiten wird.

Kliniken und Praxen kommunizieren beispielsweise auch heute noch mit veralteten Techniken, wie dem Faxgerät oder dem Brief, zum Austausch von Befundberichten zwischen Krankenhäusern, Onkolog*innen und anderen Fachärzt*innen. Auch Patient*innenakten werden häufig noch handschriftlich verfasst und in Papierform aufbewahrt.⁸¹ Ansätze wie beispielsweise die „digitale Patient*innenakte“ zielen darauf, die Möglichkeiten der Digitalisierung und den aktuellen Stand der Technik nutzbar zu machen und zu Reduzierungs- und Automatisierungsprozessen beizutragen.⁸¹ Eine zunehmende Digitalisierung transformiert das Krankenhaus auf

systemischer Ebene und verändert damit ebenfalls den Beruf der Mediziner*innen. Die Ausbildung im Bereich Medizin wandelt sich, denn auch die Anforderungen des Berufsbildes ändern sich durch neue Techniken und Möglichkeiten. Einige Aufgaben werden durch digitale Lösungen obsolet, während neue Aufgabenfelder hinzukommen.⁸¹ Beispielsweise könnte durch den Einsatz der digitalen Patient*innenakte in Praxen und Kliniken Zeit für die handschriftliche Dokumentation eingespart werden, die für andere Aufgabenfelder genutzt werden kann.⁸¹ Künstliche Intelligenz wird in einigen medizinischen Bereichen zum Teil bereits eingesetzt, so wurde die herausragende Überlegenheit in der medizinischen Bildverarbeitung und -interpretation für verschiedene Krebsentitäten durch Systeme, die auf künstlicher Intelligenz basieren, bereits demonstriert.⁸²⁻⁸⁵

Für den Einsatz von künstlicher Intelligenz im Gesundheitswesen, wie der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Applikation EasyOncology, ist einerseits ein hohes Maß an Regulierung erforderlich, andererseits müssen ebenfalls Räume für innovative digitale Lösungen geschaffen werden. Regulierungen sind vor allem ethischer und datenschutzrechtlicher Natur, denn die Entwicklung und Nutzung einer digitalen Anwendung erfordert das Speichern und Verwerten großer Mengen an sensiblen Daten. Herausforderungen für die Entwicklung ergeben sich, insbesondere in Deutschland, durch die Vorgaben zum Datenschutz.⁸⁶ Die Vorgaben sind uneinheitlich und variieren zum Teil je nach Bundesland. Weiter ist bisher keine Standardisierung der Norm für die Speicherung und Verwertung von Daten erfolgt. Auf europäischer Ebene hat außerdem die Datenschutzgrundverordnung Gültigkeit, die ebenfalls berücksichtigt werden muss.⁸⁶ Global betrachtet ergeben sich länderspezifisch jeweils andere Regelungen, beispielsweise werden Personen in China in Bezug auf ihre Daten deutlich weniger Rechte als in Deutschland zugestanden.⁸⁷

Eine von der Bitkom 2022 durchgeführte Befragung, an der 535 deutsche Mediziner*innen teilnahmen, zeigt, dass Hürden auch aus ärztlicher Sicht vorrangig in Bezug auf Bürokratie, Zertifizierungsverfahren und zu starke Regulierungsmechanismen bestehen, wie in Abbildung 20 dargestellt.⁸⁸

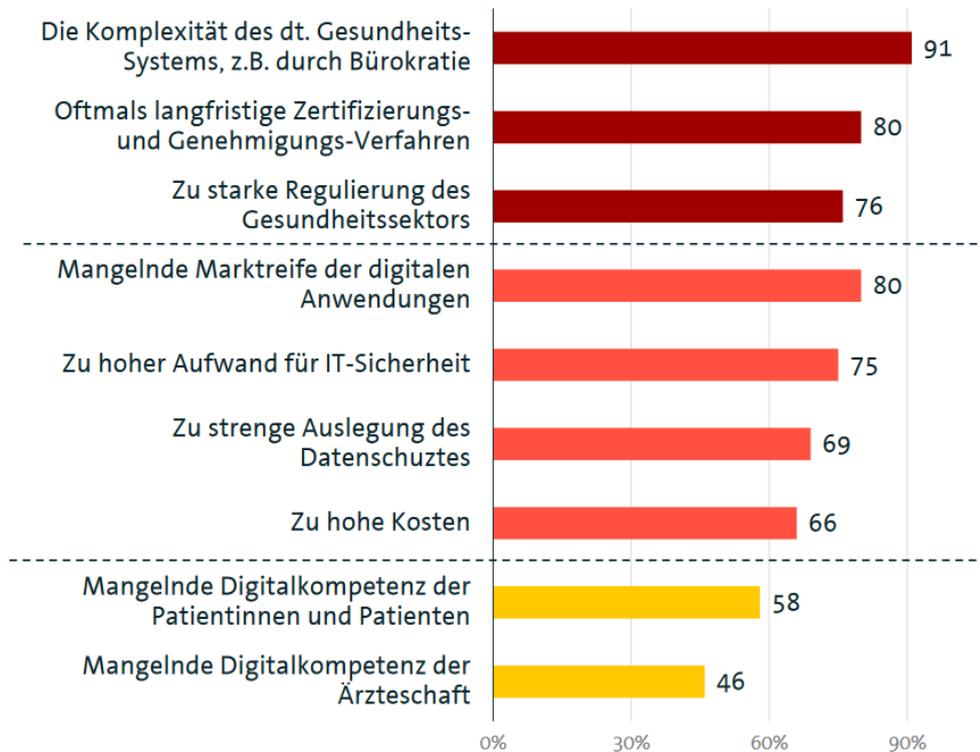


Abbildung 12: Die größten Hindernisse für die Digitalisierung des deutschen Gesundheitswesens laut einer Befragung der Bitkom 2022 (in Prozent).⁸⁸

Eine Befragung zum Thema Digitalisierung im klinischen und praktischen Umfeld, die 80 Urolog*innen beinhaltet, weist darauf hin, dass digitale Produkte wie Plattformen, elektronische Patient*innenakten und Sprechstunden per Video am häufigsten von jüngeren Ärzt*innen genutzt werden. Häufig genannte Gründe für die Nutzung sind der Erwerb von Wissen oder Entscheidungen für Diagnostik und Behandlung.⁸⁹ Im Hinblick auf die Nutzung der elektronischen Patient*innenakte wurden Verbesserungen der Vernetzung (73 %), der Diagnostik (41 %) und der Qualität der Behandlung (48 %) und das Vermeiden von Fehlern bei der Medikation (70 %) als vorteilhaft genannt.⁸⁹

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Akzeptanz künstlicher Intelligenz im Gesundheitswesen. Kritik an KI-Systemen bezieht sich häufig auf die mangelnde Transparenz der Entscheidungsfindung des jeweiligen Systems. Die Entscheidung ist demnach nicht explizit nachvollziehbar und wird anhand von undurchsichtigen Algorithmen getroffen.^{90,91} Ärztinnen und Ärzte müssen sich daher nahezu blind auf die Richtigkeit der Funktionsweise des Systems verlassen, was bei einer Fehldiagnose unter anderem zu ethischen Problemen führen kann. Eine Validierung der Entscheidungen des Systems durch Fachpersonal geht wiederum mit der Bindung von

personellen Ressourcen einher.⁹¹ Die vorliegende Arbeit begegnet dieser Problematik, indem die Vorgabe getroffen wurde, multidisziplinäre Tumorboards mit Hilfe der Applikation EasyOncology im Hinblick auf wenig komplexe Routinefälle zu entlasten. Das häufig vorgebrachte Argument des Ersatzes des Mediziners durch die künstliche Intelligenz wird damit entkräftet, denn für die Diagnostik und Behandlung ist nach wie vor die ärztliche Expertise erforderlich.⁹¹ Allerdings werden Ärztinnen und Ärzte des multidisziplinären Tumorboards durch die Anwendung der App EasyOncology für Standardfälle im Hinblick auf zeitliche Ressourcen entlastet, denn es verbleibt mehr Zeit für die komplexen Fälle.

In der Summe ergeben sich für den Einsatz künstlicher Intelligenz in der Uro-Onkologie Probleme im Hinblick auf aktuelle strukturelle Gegebenheiten und die Akzeptanz von digitalen Lösungen durch Mediziner*innen.^{77,90,91} Grundlage der vorliegenden Arbeit ist daher ein von Expert*innen kuratiertes Entscheidungssystem, das von Mediziner*innen angewandt wurde.⁵ Die Sicherstellung der Qualität der Empfehlungen der Applikation EasyOncology erfolgte durch einen kontinuierlichen Abgleich mit den multidisziplinären Tumorboards zertifizierter Krebszentren.

Grundlage für die Entscheidungsfindung der App EasyOncology sind die aktuellen onkologischen Leitlinien für das Prostatakarzinom.^{1,11,22} Leitlinien müssen jedoch häufig überarbeitet und der neuste Forschungsstand berücksichtigt werden, sodass dies aufgrund der Vielzahl neuer Studien und Forschungsarbeiten bei ihrer Veröffentlichung zum Teil schon nicht mehr gegeben ist und neuere Optionen für die Therapie noch keine Berücksichtigung finden. Die aktuelle wissenschaftliche Evidenz zu neuen diagnostischen Methoden, Behandlungsoptionen und Therapeutika wird daher, neben den leitliniengerechten Empfehlungen, fortlaufend durch Onkolog*innen in der Applikation EasyOncology ergänzt, korrigiert und aktualisiert. Weiter wird die Applikation mit tatsächlichen Entscheidungen in multidisziplinären Tumorboards abgeglichen.

Die sehr hohe Konkordanzrate des in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Systems EasyOncology ergibt sich aus der vorwiegenden Auswertung von Erstlinienfällen, denn hierfür gelten die Vorgaben der Leitlinien zum Prostatakarzinom.^{1,11,21} Die Komplexität eines individuellen Falles steigt mit dem Auftreten von Rezidiven oder Komorbiditäten und, wie beschrieben, stehen jeweils unterschiedliche chirurgische oder medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung.^{1,11,21,34} Eine Limitation der

vorliegenden Arbeit besteht daher im Hinblick auf die hohe Konkordanzrate der Applikation EasyOncology: Die Strategien für die Therapie des Prostatakarzinoms haben sich laut Leitlinie im untersuchten Zeitraum von 2014 bis 2018 nicht signifikant verändert.¹ Die Konkordanzrate ist somit leichter zu erreichen, als es bei einer zwischenzeitlichen Veränderung bzw. Aktualisierung der Behandlungsstrategien der Leitlinienvorgaben der Fall wäre.

Die beschriebene zunehmende Dynamik diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten in der Behandlung des Prostatakarzinoms führt zu deutlich häufigeren und kürzeren Prüfindervallen der Anwendung EasyOncology und zu einer kontinuierlichen Anpassung an die gute klinische Praxis (good clinical practice, GCP). Durch den kontinuierlichen Abgleich von digitalen und analogen Empfehlungen werden systemische Defizite, die zu Abweichungen führen, meist schnell sichtbar und ermöglichen so eine zeitnahe Anpassung der Abfrage-logik an die dynamische Entwicklung von Therapieoptionen.

Das Hauptziel der Entwicklung der Applikation EasyOncology war, im Vorfeld der Tumorboard-Konferenz verlässliche Empfehlungen für Standardfälle des Prostatakarzinoms zu geben, um die hier eingesparte Zeit für die Diskussion komplexer Fälle nutzen zu können. Der Fokus lag daher nicht auf der Erreichung einer vollständigen Übereinstimmung zwischen den Antworten des Tumorboards und den digitalen Empfehlungen von 100 %. Ein automatisiertes entscheidungsunterstützendes System ist nicht in der Lage, alle klinischen Umstände zu berücksichtigen, sondern soll komplexe klinische Konstellationen zuverlässig identifizieren, die dann von Expert*innen im multidisziplinären Tumorboard diskutiert werden. Komplexe Erkrankungen erfordern heute und auch in Zukunft die fachliche Expertise von Mediziner*innen. Die ausgiebige Diskussion dieser Fälle erfordert jedoch Zeit, die mit Hilfe der Applikation EasyOncology genutzt werden könnte, indem Empfehlungen für Standardfälle gegeben werden.

Eine Konkordanzrate von 100 % besitzt wenig Aussagekraft, wenn keine Validierung der Empfehlungsqualität des Referenzboards erfolgt. Es ist daher notwendig, Entscheidungsnetzwerke aufzubauen, um eine möglichst verlässliche Basis für Empfehlungen zu generieren und die Grundlage für die geforderte Sicherheit von Empfehlungen zu schaffen. Aus diesem Grund wurde aktuell eine Kreuzvalidierung

verschiedener urologischer Krebszentren initialisiert, um die Verzerrung durch die Validierung durch ein einzelnes Zentrum zu beseitigen.

4. Literaturverzeichnis

- 1 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.2, 2021. AWMF-Registernummer: 043/022OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (accessed Feb 07, 2022).
- 2 Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, La Roza G de. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; **15**: 3866–71.
- 3 QVIA Institute. Global Oncology Trends 2019. Therapeutics, Clinical Development and Health System Implications. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019> (accessed Dec 16, 2021).
- 4 Deutsche Krebshilfe. Kompetenzverbund Personalisierte Onkologie. Deutsche Krebshilfe und Land Baden-Württemberg fördern Netzwerk für innovative Krankenversorgung der Zukunft. Pressemitteilung der Universitätsklinika Freiburg, Heidelberg, Tübingen und Ulm. <https://www.krebshilfe.de/informieren/presse/neues-aus-der-forschung/krankenversorgung-der-zukunft/> (accessed Jan 22, 2022).
- 5 Bungartz KD, Lalowski K, Elkin SK. Making the right calls in precision oncology. *Nat Biotechnol* 2018; **36**: 692–96. <https://doi.org/10.1038/nbt.4214>.
- 6 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**: 113–21. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs502>.
- 7 Mensah J, Graeven U, Wesselmann S. Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs. Erhebungsbogen für Onkologische Spitzenzentren und Onkologische Zentren. *Onkologie* 2017; **23**: 711–18. <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0272-0>.
- 8 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. *Front Psychol* 2019; **10**: 1245. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01245>.
- 9 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Prostata C61. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschlan

- d/kid_2019/kid_2019_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile (accessed Feb 07, 2022).
- 10 Brögermann C, Chun F-H, Fonara P, et al. Prostatakarzinom. In: Rübber H, ed. Uroonkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014: 484–603.
 - 11 Mottet N., Bellmunt J., Briers E., Bolla M., Bourke L., Cornford P., De Santis M., Henry A., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Van den Poel H., Van den Kwast T.H., Rouvière O., Wiegand T., members of the EAU – ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate-Cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (accessed Feb 07, 2022).
 - 12 Wittekind C, ed. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Leipzig, Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017.
 - 13 Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc, 2017.
 - 14 Reichelt U, Erbersdobler A. Epidemiologie, Pathologie und Molekularbiologie des Prostatakarzinoms. *Onkologe* 2013; **19**: 711–18. <https://doi.org/10.1007/s00761-013-2491-3>.
 - 15 Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016; **70**: 106–19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>.
 - 16 Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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 Path* 2016.
 - 17 Schlomm T SG. Beurteilung des Prostatakarzinoms. Gleason-Score: Status 2016. *Deutsches Ärzteblatt* 2016: 14–18.
 - 18 Kristiansen G, Roth W, Helpap B. Grading von Prostatakarzinomen. *Pathologe* 2016; **37**: 352–54. <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0185-5>.
 - 19 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for

- clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969–74. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.
- 20 Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth MP, eds. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015.
- 21 Lowrance WT, Breau RH, Chou R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J Urol* 2021; **205**: 14–21. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001375>.
- 22 Lowrance WT, Breau RH, Chou R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II. *J Urol* 2021; **205**: 22–29. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001376>.
- 23 Pfister D, Ganswindt U, Heidenreich A. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und lokales Rezidiv. *Onkologie* 2013; **19**: 728–36. <https://doi.org/10.1007/s00761-013-2482-4>.
- 24 Boyer AL, Unkelbach J. Intensity-Modulated Radiation Therapy Planning. In: Zhou S, Zhou L, eds. *Physical medicine and rehabilitation*, Vol. 10. Amsterdam: Elsevier, 2014: 431–70.
- 25 Meyer JL, ed. *IMRT, IGRT, SBRT. Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*. Basel: S. Karger, 2011.
- 26 Kishan AU, Shaikh T, Wang P-C, et al. Clinical Outcomes for Patients with Gleason Score 9-10 Prostate Adenocarcinoma Treated With Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Comparative Analysis. *Eur Urol* 2017; **71**: 766–73. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.046>.
- 27 Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011; **117**: 2883–91. <https://doi.org/10.1002/cncr.25900>.
- 28 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**: 5226–34. <https://doi.org/10.1002/cncr.25456>.
- 29 Mearini L, Zucchi A, Costantini E, Bini V, Nunzi E, Porena M. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced N0M0 prostate cancer. *Urol Int* 2010; **85**: 166–72. <https://doi.org/10.1159/000316944>.

- 30 Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007; **178**: 493-9; discussion 499. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.105>.
- 31 Shi R, Chong KT, Tan PH. Histopathological features of recurrent prostate adenocarcinoma after high intensity focused ultrasound (HIFU) focal treatment: A case report. *Urol Case Rep* 2021; **38**: 101744. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2021.101744>.
- 32 Wilborn D, Schmidt S. Möglichkeiten der Kryotherapie beim Prostatakarzinom: Primäre Kryotherapie (Kältetherapie) für das lokale oder lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. *Urologe* 2018; **57**: 1490–93. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0805-1>.
- 33 Kukielka AM, Hetnał M, Dąbrowski T, et al. Salvage prostate HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia for local recurrence after radiation therapy failure. *Strahlenther Onkol* 2014; **190**: 165–70. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0486-z>.
- 34 Pichler M, Hutterer G, Medizinische Universität Innsbruck. Therapieoptionen beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC). https://www.vielgesundheit.at/website/hidden/201130_PlusPrint_Therapieoptionen_mHSPC_epaper.pdf (accessed Dec 16, 2021).
- 35 Kretschmer A, Todenhöfer T. Systemische Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2020; **59**: 1565–76. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01381-9>.
- 36 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: a cancer journal for clinicians* 1972; **22**: 232–40. <https://doi.org/10.3322/canjclin.22.4.232>.
- 37 Rübber H, ed. Uroonkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- 38 Heidenreich A, Pfister D, Ohlmann CH, Engelmann UH. Androgendeprivation in der Therapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2008; **47**: 270–83. <https://doi.org/10.1007/s00120-008-1636-2>.
- 39 Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term

- survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019; **30**: 1992–2003. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396>.
- 40 Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *JCO* 2018; **36**: 1080–87. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>.
- 41 Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; **19**: 194–206. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30911-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30911-7).
- 42 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel. Zytiga® (Abirateron). - neu zugelassene Indikation -. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201307-Zytiga.pdf> (accessed Feb 07, 2022).
- 43 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; **381**: 121–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>.
- 44 Stenzl A, Dunshee C, Giorgi U de, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol* 2020; **78**: 603–14. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.019>.
- 45 Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 2019; **37**: 2974–86. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>.
- 46 Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; **381**: 13–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>.
- 47 Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2091–102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>.

- 48 Smith MR, Fizazi K, Sandhu SK, et al. Niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): Correlative measures of tumor response in phase II GALAHAD study. *JCO* 2020; **38**: 118. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.118.
- 49 Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2018; **19**: 975–86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30365-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30365-6).
- 50 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**: 688–701. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.001>.
- 51 Letzen B, Wang CJ, Chapiro J. The Role of Artificial Intelligence in Interventional Oncology: A Primer. *J Vasc Interv Radiol* 2019; **30**: 38-41.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.08.032>.
- 52 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**: 407–13. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03214-y>.
- 53 Ural* Y, Heidenreich A, Elter T, et al. MP79-07 VALIDATION AND IMPLEMENTATION OF A MOBILE APP DECISION SUPPORT SYSTEM FOR QUALITY ASSURANCE OF TUMOR BOARDS. ANALYZING THE CONCORDANCE RATES FOR PROSTATE CANCER AT A MULTIDISCIPLINARY TUMOR BOARD OF A TERTIARY REFERRAL CENTRE. *J Urol* 2020; **203**. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000971.07>.
- 54 Elter, T., Esser, H.W. MSD Gesundheitspreis 2019. EasyOncology – Qualitätssicherung onkologischer Tumorboards. <https://docplayer.org/153203969-Msd-gesundheitspreis-2019.html> (accessed Feb 07, 2022).
- 55 Calero JJ, Oton LF, Oton CA. Apps for Radiation Oncology. A Comprehensive Review. *Transl Oncol* 2017; **10**: 108–14. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.08.008>.
- 56 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**: 73. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4930-3>.

- 57 Offermanns G, Koldžić E, Schweiger A. Qualitätsentwicklung in der onkologischen Versorgung durch multiprofessionelle Teamarbeit am Beispiel von Tumorboards: ein Überblick. *Public Health Forum* 2019; **27**: 205–07. <https://doi.org/10.1515/pubhef-2019-0050>.
- 58 Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy* 2015; **119**: 464–74. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.09.006>.
- 59 Devitt B, Philip J, McLachlan S-A. Re: Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**: 1838. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt311>.
- 60 Krasna M, Freeman RK, Petrelli NJ. Re: Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**: 1839–40. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt313>.
- 61 Harris J, Taylor C, Sevdalis N, Jalil R, Green JSA. Development and testing of the cancer multidisciplinary team meeting observational tool (MDT-MOT). *Int J Qual Health Care* 2016; **28**: 332–38. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzw030>.
- 62 West MA, Lyubovnikova J. Illusions of team working in health care. *J Health Organ Manag* 2013; **27**: 134–42. <https://doi.org/10.1108/14777261311311843>.
- 63 Taylor C, Brown K, Lamb B, Harris J, Sevdalis N, Green JSA. Developing and testing TEAM (Team Evaluation and Assessment Measure), a self-assessment tool to improve cancer multidisciplinary teamwork. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**: 4019–27. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2493-1>.
- 64 Lamb BW, Green JSA, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients. *J Am Coll Surg* 2013; **217**: 412–20. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.035>.
- 65 Offermanns G. Gesundheitsziele als Schlüssel zu mehr Integration und Qualität im Gesundheitssystem. *Soziale Sicherheit*; **2013**: 323–33.
- 66 Charara RN, Kreidieh FY, Farhat RA, et al. Practice and Impact of Multidisciplinary Tumor Boards on Patient Management: A Prospective Study. *Journal of Global Oncology* 2017; **3**: 242–49. <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.004960>.
- 67 Bumm R, Siess M, Lange M, Siewert JR. Notwendige Voraussetzungen für die Funktion eines onkologischen Kompetenzzentrums. *Informationstechnologie,*

- Befunddokumentation und Telekommunikation. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; **127**: 907–12. <https://doi.org/10.1055/s-2002-25382>.
- 68 Kim EJ, Woo HS, Cho JH, et al. Early experience with Watson for oncology in Korean patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2019; **14**: e0213640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213640>.
- 69 Lee W-S, Ahn SM, Chung J-W, 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. <https://doi.org/10.1200/CCI.17.00109>.
- 70 Choi YI, Chung J-W, 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. <https://doi.org/10.1155/2019/8072928>.
- 71 Kim M, Kim BH, Kim JM, et al. Concordance in postsurgical radioactive iodine therapy recommendations between Watson for Oncology and clinical practice in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2019; **125**: 2803–09. <https://doi.org/10.1002/cncr.32166>.
- 72 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**: e14122. <https://doi.org/10.2196/14122>.
- 73 Liu C, Liu X, Wu F, Xie M, Feng Y, Hu C. Using Artificial Intelligence (Watson for Oncology) for Treatment Recommendations Amongst Chinese Patients with Lung Cancer: Feasibility Study. *J Med Internet Res* 2018; **20**: e11087. <https://doi.org/10.2196/11087>.
- 74 Somashekhar SP, Sepúlveda M-J, Puglielli S, et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol* 2018; **29**: 418–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx781>.
- 75 Zou F-W, Tang Y-F, Liu C-Y, Ma J-A, Hu C-H. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Real Clinical Practice for Cervical Cancer Patients in China: A Retrospective Analysis. *Front Genet* 2020; **11**: 200. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00200>.

- 76 Glauner P. Künstliche Intelligenz im Gesundheitswesen: Grundlagen, Möglichkeiten und Herausforderungen. In: Grinblat R, Etterer D, Plugmann P, eds. Innovationen im Gesundheitswesen. Rechtliche und ökonomische Rahmenbedingungen und Potentiale. Wiesbaden, Germany, Heidelberg: Springer Gabler, 2022: 143–60.
- 77 Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J, eds. Krankenhausreport 2019. Das digitale Krankenhaus. Berlin: Springer Open, 2019.
- 78 Stephani V, Busse R, Geissler A. Benchmarking der Krankenhaus-IT: Deutschland im internationalen Vergleich. In: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J, eds. Krankenhausreport 2019. Das digitale Krankenhaus, vol 2019. Berlin: Springer Open, 2019: 17–32.
- 79 Fegeler C, Zsebedits D, Bochum S, Finkeisen D, Martens UM. Implementierung eines IT-gestützten molekularen Tumorboards in der Regelversorgung. *Forum* 2018; **33**: 322–28. <https://doi.org/10.1007/s12312-018-0459-3>.
- 80 Kade-Lamprecht E, Sander M. Was kann die Gesundheitswirtschaft aus dem Retail lernen? In: Matusiewicz D, Muhrer-Schwaiger M, eds. Neuvermessung der Gesundheitswirtschaft. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2017: 145–58.
- 81 Matusiewicz D, Aulenkamp J, Werner JA. Effekte der digitalen Transformation des Krankenhauses auf den Wandel des Berufsbild des Arzt. In: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J, eds. Krankenhausreport 2019. Das digitale Krankenhaus, vol 2019. Berlin: Springer Open, 2019: 101–13.
- 82 Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; **542**: 115–18. <https://doi.org/10.1038/nature21056>.
- 83 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**: 954–61. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>.
- 84 Rubin R. Artificial Intelligence for Cervical Precancer Screening. *JAMA* 2019; **321**: 734. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0888>.
- 85 McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 2020; **577**: 89–94. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6>.

- 86 Zimmermann S, Höffgen K-U. Künstliche Intelligenz im Krankenhaus. In: Grinblat R, Etterer D, Plugmann P, eds. Innovationen im Gesundheitswesen. Rechtliche und ökonomische Rahmenbedingungen und Potentiale. Wiesbaden, Germany, Heidelberg: Springer Gabler, 2022: 175–90.
- 87 Wang Y. Rechtliche Rahmenbedingungen von KI in der VR China. In: Grinblat R, Etterer D, Plugmann P, eds. Innovationen im Gesundheitswesen. Rechtliche und ökonomische Rahmenbedingungen und Potentiale. Wiesbaden, Germany, Heidelberg: Springer Gabler, 2022: 161–74.
- 88 Bitkom Research. Digitalisierung in Praxis und Klinik. https://www.hartmannbund.de/wp-content/uploads/2022/10/Bitkom_Charts_AerzteschaftDigital_2022_final.pdf (accessed Nov 01, 2022).
- 89 Borkowetz A, Leitsmann M, Baunacke M, et al. Akzeptanz und Stand der Digitalisierung in Klinik und Praxis : Aktuelles Stimmungsbild in der deutschen Urologie. *Urologie* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00120-022-01889-2>.
- 90 Gretton C. Trust and Transparency in Machine Learning-Based Clinical Decision Support. In: Zhou J, Chen F, eds. Human and machine learning. Visible, explainable, trustworthy and transparent. Cham, Switzerland: Springer, 2018: 279–92.
- 91 Howard J. Artificial intelligence: Implications for the future of work. *Am J Ind Med* 2019; **62**: 917–26. <https://doi.org/10.1002/ajim.23037>.

5. Anhang

5.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealgorhythmus beim Prostatakarzinom. ¹⁰	11
Abbildung 2: Gleason-Grading System. ¹⁰	14
Abbildung 3: Benutzeroberfläche der Applikation EasyOnkology	28
Abbildung 4: Bereich "Tumoren & Therapien" der APP EasyOnkology	29
Abbildung 5: Kategorisierung des Prostatakarzinoms in der APP EasyOnkology	30
Abbildung 6: Optionen der Applikation EasyOnkology für das Prostatakarzinom	30
Abbildung 7: Erste Unterkategorie "Vorsorge & Diagnostik" im Bereich "Prostatakarzinom" der APP EasyOnkology	31
Abbildung 8: Zweite Unterkategorie "TNM, Gleason & Stadien" im Bereich "Prostatakarzinom" der Applikation EasyOnkology	32
Abbildung 9: Dritte Unterkategorie "Therapie" im Bereich "Prostatakarzinom" der Applikation EasyOnkology	33
Abbildung 10: Therapieoptionen für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom in der Unterkategorie "Therapie" des Prostatakarzinoms	34
Abbildung 11: Durchschnittliche EMRAM-Werte in ausgewählten Regionen seit 2011. ⁷⁸	52
Abbildung 12: Die größten Hindernisse für die Digitalisierung des deutschen Gesundheitswesens laut einer Befragung der Bitkom 2022 (in Prozent). ⁸⁸	54

5.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA). ¹	9
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms. ¹³	12
Tabelle 3: Stadien nach UICC (2017). ¹³	13
Tabelle 4: Graduierungsgruppen des Gleason-Scores (nach ISUP 2014). ¹⁶	14
Tabelle 5: Risikogruppen für ein Rezidiv des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (nach D`Amico). ^{1,19}	15
Tabelle 6: Therapieformen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. ¹	15
Tabelle 7: Definitionen von Aktiver Beobachtung und Abwartendem Beobachten. ¹¹	16
Tabelle 8: Unterschiede zwischen LDR und HDR Brachytherapie. ¹¹	19
Tabelle 9: Therapieformen des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. ¹	20
Tabelle 10: Therapieoptionen bei mHSPC. ¹	25
Tabelle 11: Einteilung von Patienten mit mHSPC. ³⁴	26

6. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden von mir als „Corresponding-“ und Erstautorin beim Journal „PLOS Digital Health“ im Juni 2023 vorabveröffentlicht.
<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000054>