

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

**„Implementierung einer digitalen Applikation zur
Validierung und Qualitätssicherung
onkologischer Tumorboards - Anwendung beim
frühen, nicht metastasierten Mammakarzinom.“**

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

vorgelegt von
Paulina Klose
aus Euskirchen

promoviert am 16. Mai 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. Gutachterin: Professorin Dr. med. K. Rhiem

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:

Herrn PD Dr. med. Thomas Elter
Herrn Dr. med. Wolfram Malter
Herrn Dr. med. David Hoier

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

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

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

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

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Konstanz, den 12. Dezember 2023

P. Klose

Danksagung

Ein besonders großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. Thomas Elter für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit, für seine Geduld, die ansteckende Motivation und sein ermutigendes Lob.

Ich danke auch Herrn Dr. Wolfram Malter und Herrn Dr. David Hoier für die geduldige Beantwortung meiner vielen Fragen während der Durchführung sowie des Schreibens dieser Arbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern für all ihre Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus (wo auch immer ich bin) danken.

Auch danke ich meinem lieben Onkel Morti für jegliches leckere Essen während der letzten Jahre. So war meine Stimmung stets gut, diese Arbeit zu einem gelungenen Ende zu bringen!

Als letztes danke ich meinen Freundinnen, Nati und Carla, die mich mit neuen Ideen unterstützt haben und meinem Partner Jasper für sein aufmunterndes Lachen.

Für Marlene

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 ZUSAMMENFASSUNG.....	11
2 EINLEITUNG	13
2.1 Das Mammakarzinom	13
2.1.1 Epidemiologie	13
2.1.2 Ätiologie	14
2.1.3 Klinische Symptomatik	14
2.1.4 Vorsorge	15
2.1.5 Diagnostik	15
2.1.6 Stadieneinteilung.....	16
2.1.7 Therapie.....	18
2.1.8 Nachsorge	21
2.2 Multidisziplinäre Tumorboards	21
2.2.1 Nationaler Krebsplan und Nationale Dekade gegen Krebs.....	21
2.2.2 Anforderungen an Tumorboards	22
2.2.3 Voraussetzungen des Mamma-Tumorboards	23
2.2.4 Evidenz	24
2.2.5 Qualität	25
2.3 Personalisierte Medizin.....	25
2.4 Digitalisierung im Gesundheitswesen	26
2.4.1 Digitale Unterstützungssysteme.....	27
2.4.2 Künstliche Intelligenz.....	28
2.4.3 Expertensysteme	31
2.4.4 Clinical Decision Support Systems (CDSS).....	32
2.5 Smartphone-Applikationen.....	33
2.5.1 Die Applikation Easy Oncology	34
2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	35
3 MATERIAL UND METHODEN	37
3.1 Material	37
3.1.1 Easy Oncology	37

3.1.2	Therapiefinder frühes Mammakarzinom	37
3.1.3	Tumorboard primäres Mammakarzinom	38
3.2	Methoden	39
3.2.1	Ethikvotum	39
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	39
3.2.3	Datenextraktion und -aufbereitung	40
3.2.4	Prüfung der Therapieempfehlungen auf Übereinstimmung	40
3.2.5	Validierung des Abfragealgorithmus	42
4	ERGEBNISSE	43
4.1	Beschreibung der Studienpopulation	44
4.2	Übereinstimmungsrate zwischen App und Tumorboard-Empfehlung	45
4.2.1	Concordant, for consideration – korrekte alternative Entscheidung (CAD)	46
4.2.2	Non-concordant, not recommended – keine Übereinstimmung	46
4.2.3	Zweite Nebenfragestellung	46
4.2.4	Dritte Nebenfragestellung (Subgruppenanalyse)	47
5	DISKUSSION	50
5.1	Diskussion des Gesamtergebnisses	50
5.2	Fehleridentifikation und Validierung der Applikation	50
5.3	Diskussion der ersten und zweiten Nebenfragestellung	56
5.4	Diskussion der dritten Nebenfragestellung (Subgruppenanalyse)	56
5.5	Vergleich mit Vorarbeiten	57
5.6	Limitationen	58
5.6.1	Limitationen der Studie	59
5.6.2	Limitationen des Therapiealgorithmus	59
5.7	Bedeutung der Ergebnisse für den Gesamtkontext	60
5.8	Abschließende Zusammenfassung	61
5.9	Ausblick	62
6	LITERATURVERZEICHNIS	64

7	ANHANG	72
7.1	Abbildungsverzeichnis	72
7.1.1	Abbildung 1: Überblick Therapiemöglichkeiten Mammakarzinom	72
7.1.2	Abbildung 2: Easy Oncology Startseite, Direkteinstieg Therapiefinder und Informationen zum Therapiefinder frühes Mammakarzinom	73
7.1.3	Abbildung 3: Therapiefinder Beispiel Algorithmus frühes Mammakarzinom	74
7.1.4	Abbildung 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	75
7.1.5	Abbildung 5: Ablauf Prüfung auf Übereinstimmung und Einordnung	76
7.1.6	Abbildung 6: Übereinstimmung nach Alter	77
7.1.7	Abbildung 7: Übereinstimmung nach Menopausenstatus	78
7.1.8	Abbildung 8: Übereinstimmung nach UICC-Stadium	79
7.1.9	Abbildung 9: Übereinstimmung nach Hormonrezeptor-/Her2neu-Status	80
7.1.10	Abbildung 10: Anzeige keine Generierung einer Therapieempfehlung durch Easy Oncology	81
7.1.11	Abbildung 11: Easy Oncology Therapiefinder Anzeige Genetisches Rezidivrisiko/ Oncotype und Detailtext Therapieempfehlung	82
7.1.12	Abbildung 12: Gesamtübereinstimmung der validierten App	83
7.2	Tabellenverzeichnis	84
7.2.1	Tabelle 1: TNM-Klassifikation Mammakarzinom (8. Auflage)	84
7.2.2	Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC/- AJCC (8. Auflage)	85
7.2.3	Tabelle 3: Screening Prozess bezüglich Einschluss- und Auswertekriterien	86
7.2.4	Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation	87
7.2.5	Tabelle 5: Gesamtübereinstimmungsrate	88

Abkürzungsverzeichnis

ADAPT	Adjuvant Dynamic marker- Adjusted Personalized Therapy- Studie
ADH	Atypische Duktale Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AI	Aromatase Inhibitor
APP	digitale Applikation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging- Reporting and Data System
BPM	Best Practise Medicine
<i>BRCA1</i>	<i>Breast Cancer Gene 1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast Cancer Gene 2</i>
bzw.	beziehungsweise
CAD	korrekte alternative Entscheidung
CC	Cancer Center
CCC	Comprehensive Cancer Center
CDSS	Clinical Decision Support System/ klinisches Entscheidungsunterstützungssystem
CIO	Centrum für Integrierte Onkologie
CPGs	Clinical Practical Guidelines/ klinische Praxisleitlinien
CT	Computertomographie
cTNM	(clinical) klinisches Tumor Nodus Metastasen Stadium
CTS5	Clinical Treatment Score
CTX	Chemotherapie
DCIS	Ductales Carcinoma in Situ
DiGA	digitale Gesundheitsanwendung
DiPA	digitale Pflegeanwendung
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DPAC	Decision Support System for Making Personalized Assessments and Recommendations Concerning Breast Cancer Patients
Dr.	Doktor
eGK	elektronische Gesundheitskarte
ePA	elektronische Patientenakte
EK	Experten Kuration
ER	Östrogenrezeptor

E-Rezept	elektronisches Rezept
GGMA	Gesellschaft für Gesundheitsmarktanalyse
Gy	Gray
Her2neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hormonrezeptor
HRT	Hormontherapie
IBM	International Business Machines Corporation
KI	Künstliche Intelligenz
KM	Kontrastmittel
KM-MRT	Kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie
LCIS	Lobuläres Carcinoma in Situ
LK	Lymphknoten
MDTB	Multidisziplinäres Tumorboard
MRT	Magnetresonanztomographie
MSK	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
n	Anzahl
NST	No Special Type
<i>PALB2</i>	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>
POETIC	Peri-Operative Endocrine Therapy-Individualising Care- Studie
PR	Progesteronrezeptor
Prof.	Professor
pTNM	pathohistologisches Tumor Nodus Metastasen Stadium
R0-Resektion	kein Residualtumor
R1-Resektion	mikroskopischer Residualtumor
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsie
TI	Telematikinfrastruktur
TNBC	Triple Negatives Mammakarzinom
TNM	Tumor Nodus Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKK	Universitätsklinik Köln
WFO	Watson for Oncology
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsdiagnosen

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Forschungsarbeit stellenweise nur das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich - sofern nicht anders kenntlich gemacht - gleichermaßen auf alle Geschlechter, männlich, weiblich und divers.

1 Zusammenfassung

Einleitung

Tumorboards nehmen heutzutage eine zentrale Bedeutung in der Krebsbehandlung ein. Die Vorstellung eines jeden Krebspatienten im Tumorboard ist für die Deutsche Krebsgesellschaft zur Zertifizierung als Tumorzentrum obligat. Tumorboards fördern nachweislich die Behandlungsqualität von Krebspatienten. Problematisch ist jedoch die limitierte Zeit, die bei stetig zunehmenden Fallzahlen für die Diskussion der einzelnen Behandlungsempfehlungen zur Verfügung steht.

Hier bietet ein klinisches Entscheidungsunterstützungssystem (CDSS) eine Möglichkeit der Entlastung. Durch qualitativ hochwertige, leitlinienkonforme Abdeckung von definierten Standardfällen, bliebe mehr Zeit und Raum für die Diskussionen komplexerer Fälle.

Methode

Tumorboard-Empfehlungen des „M0“- Mamma-Tumorboards der Universitätsklinik Köln aus dem Jahr 2019-2020 wurden retrospektiv mit Therapieempfehlungen der CDSS Smartphone Applikation ‚Easy Oncology‘ verglichen. Die durch den sogenannten „Therapiefinder“ für das frühe Mammakarzinom generierten digitalen Therapieempfehlungen wurden zunächst mit den realen Empfehlungen des Tumorboards auf grundsätzliche Übereinstimmung (Konkordanz) geprüft. Die nicht übereinstimmenden Fälle wurden identifiziert und tiefergehend auf partielle (concordant, for consideration) oder fehlende Übereinstimmung (non-concordant, not recommended) überprüft. Die zu abweichender oder fehlender Übereinstimmung führenden Faktoren wurden analysiert, der Abfragealgorithmus verbessert und in verbesserter Version erneut getestet.

Ergebnisse

Die Gesamtübereinstimmungsrate zwischen Tumorboard- und App-Empfehlung lag bei 91,4%. Eine direkte Übereinstimmung (concordant, recommended) fand sich in 77,5% (117) der Fälle. Eine teilweise Übereinstimmung war in 13,9% (21) und keine Übereinstimmung in 8,6% (13) der Fälle vorliegend. Gründe für eine fehlende Übereinstimmung waren insbesondere nicht vorliegende Resultate eines Multigen-Expressionstests (Oncotype), der vom Abfragealgorithmus zur Abklärung einer Chemotherapie-Indikation in bestimmten Situationen erfragt wurde. In Subgruppenanalysen nach Alter, Menopausenstatus, UICC-Stadium und Hormonrezeptor-/Her2neu-Status zeigten sich unterschiedlich hohe Übereinstimmungsraten; insbesondere im UICC Stadium IIB und bei HR+/Her2- Karzinomen. Nach Fehleridentifikation und anschließender Validierung des verbesserten Abfragealgorithmus konnte die Gesamtübereinstimmung auf 93,4% erhöht werden.

Schlussfolgerung

Diese Arbeit zielt nicht darauf ab, klinisches Fachwissen zu ersetzen, sondern die Arbeitsbelastung in MDTBs zu verringern. Insgesamt erwies sich das Experten-kuratierte CDSS als geeignetes Instrument, um Standardfälle, die etwa ein Drittel (33,6% - ca. 43%) ausmachten, als solche zu erkennen sowie korrekte Behandlungsempfehlungen zu generieren. Im Ergebnis wird dadurch die zeitliche Belastung von Tumorboards zugunsten der umfassenden Besprechung komplexer Fälle verbessert.

Der Plan ist, das CDSS in die routinemäßige Tumorboard-Software zu implementieren, um seine Auswirkungen auf die onkologische Versorgung weiter qualitativ zu bewerten.

2 Einleitung

Die Inzidenz von Krebserkrankungen steigt infolge zunehmenden Bevölkerungswachstums sowie höherer Lebenserwartung.^{1,2} Damit nimmt die Bedeutung von Krebserkrankungen zu. Zusätzlich stellen sie eine besondere gesellschaftliche Relevanz dar, weil das Gesundheitssystem weltweit mit Kosten in Höhe von mehr als einer Billion Dollar jährlich belastet wird. Nach den kardiovaskulären Erkrankungen sind Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache weltweit.³ Im Jahr 2020 sind ca. 10 Millionen Menschen an Krebs verstorben.^{2,4}

In Deutschland hingegen wurde die Inzidenz von Krebserkrankungen im Jahr 2019 vom Zentrum für Krebsdiagnosen (ZfKD) auf etwas mehr als eine halbe Million (502.655) Fälle geschätzt. Bei Männern traten 267.730 und bei Frauen 234.925 Erkrankungen auf. Davon betrafen 71.375 Fälle die Brustdrüse, andere häufige Krebsdiagnosen waren Prostata- (68.579), Dickdarm- (58.967) und Lungenkarzinome (59.221).⁵

2.1 Das Mammakarzinom

Im Folgenden wird das Krankheitsbild des Mammakarzinoms zunächst unter verschiedenen Aspekten betrachtet. Die dargestellten Informationen beleuchten zum einen die Relevanz der Erkrankung, zum anderen ist das Verständnis dieser Erkrankung wichtig für die Nachvollziehbarkeit der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, die im späteren Verlauf miteinander verglichen werden.

2.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist mit 30% die häufigste maligne Erkrankung der Frau und geht mit einem Lebenszeitrisiko von 12,8% einher. Das heißt, dass etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt.⁵ Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 64 Jahren.¹

Die Inzidenz von Brustkrebs weltweit lag laut der World Health Organization (WHO) im Jahr 2020 bei 2,26 Millionen Fällen, die Mortalität bei 685.000 Fällen.⁶

In Deutschland wiederum liegt die Mortalitätsrate bei ca. 18.000 Fällen jährlich und ist seit Jahrzehnten kontinuierlich rückläufig. Das 5-Jahres Überleben aller Frauen nach der Diagnosestellung von Brustkrebs liegt bei etwa 88%.⁷ Bei rechtzeitiger Erkennung und richtiger Behandlung der Krebserkrankung sind die Überlebenschancen hoch. Gerade im lokal begrenzten Stadium stehen die Heilungschancen gut.⁸

2.1.2 Ätiologie

Als Ursprung für eine Brustkrebserkrankung gelten verschiedenste Risikofaktoren. Diese können ätiologisch in beeinflussbare Faktoren wie Lebensstil und nicht beeinflussbare Faktoren wie Alter, Genetik und Hormone unterteilt werden.

Neben dem weiblichen Geschlecht ist einer der größten Risikofaktoren für Brustkrebs das Alter. Besonders zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr ist die Inzidenz sehr hoch.⁹ Zu weiteren nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen eine hohe Brustgewebsdichte, Diabetes und toxische Faktoren wie Strahlenexposition der Brust im Kindes- und Jugendalter.¹⁰ Dem gegenüber stellen ein ungesunder Lebensstil mit hohem Alkoholkonsum, Nikotinabusus, ungesunder Ernährung und verminderter körperlicher Aktivität beeinflussbare und vermeidbare Risikofaktoren dar.¹¹

Hormonelle Risikofaktoren beziehen sich auf einen langen hormonell aktiven Zeitraum (frühe Menarche und späte Menopause). Verlängert wird dieser Zeitraum unter anderem durch keine oder wenige Schwangerschaften, durch eine generell späte erste Geburt, durch keine bzw. eine kurze Stillzeit, durch Adipositas, aber auch durch eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause.¹²

Zu den hereditären Risikofaktoren zählen insbesondere Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA 1 und 2 (Breast Cancer Gene1, Breast Cancer Gene 2)* sowie *PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2)*.¹³ Trägerinnen mit einer *BRCA1* oder *BRCA2* Mutation erkranken mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 60 Prozent und häufig bereits vor dem 50. Lebensjahr. Auch das Risiko am Ovariakarzinom zu erkranken, ist bei Mutationsträgerinnen erhöht.¹⁴

2.1.3 Klinische Symptomatik

Im Klinikalltag stellen sich Frauen mit verschiedenen lokalen Symptomen vor, klassischerweise mit einem tastbaren verhärteten, indolenten Knoten in der Brust. Aber auch verschiedene Hautveränderung wie Einziehungen oder Orangenhaut (peau d'orange) bzw. Veränderung der Hautkontur gehören zu möglichen Symptomen. Auffällig erscheinen außerdem eine Sekretion oder Blutung aus der Mamille, eine deutliche Einziehung der Mamille oder auch eine neu aufgetretene verstärkte Asymmetrie der Brust. Rötung und Überwärmung der Mamma beim inflammatorischen Mammakarzinom sind als eine eher seltene Entität zu finden. Zu den weiteren häufigen lokalen Symptomen zählen tastbar vergrößerte Lymphknoten in der Axilla oder Supraklavikularregion. Sehr selten stellen sich Patientinnen mit einem lokal weit fortgeschrittenen Karzinom, das sich vor allem durch Ulzerationen zeigt und auf die gesamte Brustwand (cancer en cuirasse) bereits ausgebreitet hat. Generell fehlen Allgemeinsymptome im Rahmen einer B-Symptomatik wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust häufig in frühen Stadien des Mammakarzinoms.¹⁵

2.1.4 Vorsorge

Vor dem Hintergrund, dass das Alter den wichtigsten populationsbezogenen Risikofaktor darstellt, wurde das staatliche Vorsorgeprogramm für Brustkrebs in Deutschland altersadaptiert modifiziert.

Eine regelmäßige ärztliche Brustuntersuchung im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchung (Inspektion, Palpation der Mamma und Axilla) wird jährlich ab dem 30. Lebensjahr empfohlen.

¹⁶ Seit dem Jahr 2009 ist das Mammografie-Screening flächendeckend in Deutschland etabliert und wird zudem von den Krankenkassen übernommen. ¹⁷ Die in Deutschland gewählte Zielgruppe zwischen 50 bis 69 Jahren wird im zweijährlichen Screening-Intervall eingeladen. ¹⁸ Bei auffälligen klinischen Befunden oder einem bekannten Risikoprofil wird ab dem 40. Lebensjahr eine Mammographie empfohlen. Generell sollte über eine ergänzende Sonografie der Brust und Axilla bei hoher mammographischer Dichte beraten werden.¹⁴

Ein stark erhöhtes Risikoprofil zur Entwicklung invasiver Karzinome besteht bei Mutationen der Gene *BRCA1* und *BRCA2*, sowie bei Bestrahlung der Brustwand im Kindes-/Jugendalter. Eine genetische Beratung sollte nach Leitlinie angeboten werden, falls eine familiäre oder individuelle Belastung vorliegt, die eine Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit von mindestens zehn Prozent aufweist. Für diese Berechnung werden bestimmte Kriterien angewendet und eine Beratung in zertifizierten Brustkrebszentren empfohlen. ^{10,14}

Die Befundbeschreibung der Mammografie erfolgt nach der BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting And Data System). BI-RADS III erfordert eine Kontrolle nach drei bis sechs Monaten, BI-RADS IV-V ist karzinomverdächtig und sollte durch eine Stanzbiopsie weiter abgeklärt werden. ¹⁴

2.1.5 Diagnostik

Die Basisdiagnostik, beinhaltet neben ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung (Inspektion und Palpation von Brust und Lymphabflusswegen), die Mammographie und die Sonografie. Sie werden einerseits zur Abklärung auffälliger Befunde veranlasst, andererseits bei bereits gesichertem Mammakarzinom im Rahmen der prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt. Weiter komplementiert werden kann die Diagnostik bei nicht ausreichend sicheren Befunden durch kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (KM-MRT). ¹⁴

Die histologische Sicherung durch bildgebend gesteuerte minimalinvasive Stanz- oder Vakuumbiopsie ist wegweisend für die Therapieplanung, da notwendige tumorbiologische Faktoren (Tumortyp, Grading, Hormonrezeptorstatus, Her2neu, Ki67) erfasst werden. ¹⁴

Beim Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her2neu) Status handelt es sich um einen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor, der die Zellproliferation über verschiedene Signalwege steuern kann.¹⁹ Das Ki67 ist ein Antigen, das als Proliferationsmarker bei schnellem Wachstum exprimiert wird.²⁰

Histologisch dominiert das nach der neuen Klassifikation als nicht-spezifischer Typ (NST) bezeichnete Karzinom (früher: invasiv duktales Karzinom). Weitere histologisch unterschiedliche Karzinomtypen sind das invasiv lobuläre Karzinom, das tubuläre Karzinom, gefolgt vom muzinösen und dem medullären Karzinom. Sogenannte Präkanzerosen sind das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und die atypische duktales Hyperplasie (ADH).¹⁵ Etwa 6.000 dieser Vorstufen von Brustkrebs werden jährlich in Deutschland gefunden und behandelt.¹ Eine weitere Unterscheidung des Mammakarzinoms erfolgt nach molekularen Subtypen und dadurch nach klinischem Ansprechen. Vereinfacht erfolgt diese Klassifikation nach Immunhistologie in Luminal A- und Luminal B-Tumoren. Luminal A: (HR+; Her2-; Ki67 niedrig) und Luminal B weiter unterschieden nach Her2neu-Status in Her2-negativ: (HR+; Her2-; Ki67 hoch) oder Her2-positiv: (HR+; Her2+; Ki67 hoch oder niedrig). Dabei liegt der optimale Grenzwert von Ki67, um zwischen Luminal A und B zu unterscheiden, noch nicht vor.¹⁴

2.1.6 Stadieneinteilung

Nach umfassender Diagnostik erfolgt die Einteilung der Tumorerkrankung in TNM (Tumor Nodus Metastasen) und UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Stadien.

Die TNM- Klassifikation^{21,22} dient der exakten Beschreibung der Ausdehnung und Lokalisation einer Tumorerkrankung, dem sogenannten Staging und ist in Tabelle 1 dargestellt.

T beschreibt die Größe des Primärtumors, N den regionalen Lymphknotenstatus und M eine vorhandene Fernmetastasierung. cTNM beschreibt die klinische Ausbreitung und pTNM die pathohistologische Klassifikation nach operativer Therapie.^{14,22}

Tabelle 1: TNM- Klassifikation Mammakarzinom (8. Auflage)

TNM	T- Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor max. 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	Tumor > 0,1 cm bis max. 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	Tumor > 0,5 cm bis max. 1 cm im größten Durchmesser
T1c	Tumor > 1 cm bis max. 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor > 2 cm bis max. 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor > 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

TNM	N- Nodalstatus/ regionäre Lymphknoten (LK)
Nx	Nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	LK- Metastase(n) beweglich ipsilateral axillär (Level I und II)
N2	LK- Metastase(n) ipsilateral axillär Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder klinisch erkennbar ipsilateral entlang der Arteria (A.) mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK-Metastasen
N3	LK- Metastase(n) ipsilateral infraklavikulär (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären LK aus Level I und II oder klinisch erkennbar ipsilateral entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer LK-Metastasen Level I und II oder LK- Metastase(n) ipsilateral supraklavikulär mit oder ohne Beteiligung der axillären LK oder der LK entlang der A. mammaria interna

TNM	M- Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Auf der TNM- Klassifikation basierend, wurde die UICC/- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Stadieneinteilung erstellt, die in Tabelle 2 dargestellt wird. ^{14,22} Diese ist maßgeblich für die weitere Therapieentscheidung und wird zur Prognoseabschätzung herangezogen.

Von einem lokal begrenzten Stadium spricht man bis Stadium IIB (T2 N1 M0), von einem lokal fortgeschrittenem Tumorstadium ab Stadium IIB (T3 N0 M0) und höher.

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC/- AJCC (8. Auflage)

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

2.1.7 Therapie

Diese Arbeit widmet sich ausschließlich dem lokal begrenzten Stadium des Mammakarzinoms. Deswegen werden insbesondere die verschiedenen Therapiemöglichkeiten im begrenzten Stadium (I, IIA, IIB (T2N1)) diskutiert und die Therapievorschläge beim fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom nicht weiter erlauert.

Die Basis der Therapieempfehlungen findet sich sowohl in der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie als auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaft AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) Kommission Mamma.

Es stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten, die häufig kombiniert werden, zur Verfügung: die operative Therapie, die medikamentös-systemische Therapie, die Strahlentherapie sowie die zielgerichtete Antikörpertherapie, die ein Teil der Immunonkologie bildet. Ein Überblick über die im weiteren Verlauf vorgestellten Therapiemöglichkeiten bietet Abbildung 1. Alle Therapieoptionen haben ein kuratives Therapieziel.

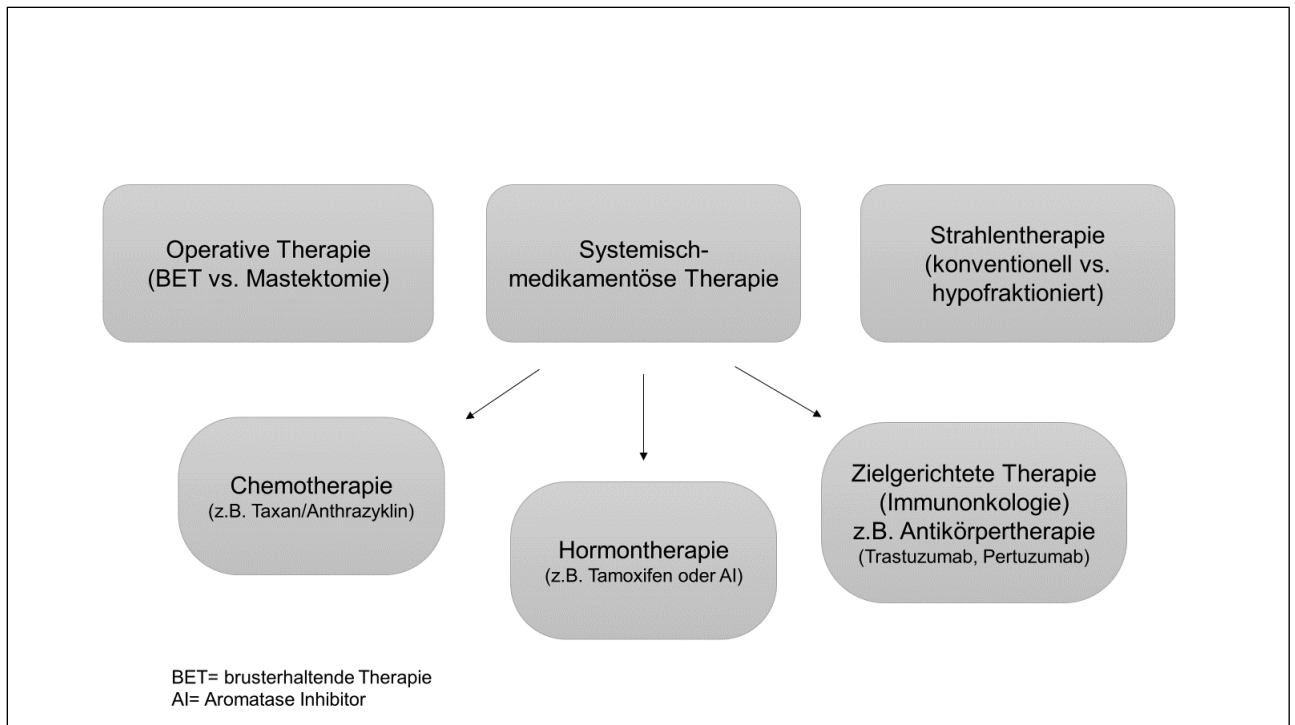


Abbildung 1: Überblick Therapiemöglichkeiten Mammakarzinom

2.1.7.1 Operative Tumorresektion

Das Ziel der operativen Therapie ist die Exstirpation des Tumors in sano (R0). Die Operation ist die Basis bei der Primärerkrankung Mammakarzinom. Die darauffolgende Untersuchung des Tumors durch die Pathologie ist von größter Wichtigkeit. Die Beurteilung der Schnittländer des Residualtumors R0 oder R1 ist entscheidend für eine mögliche Nachresektion. Bei einer R1-Resektion besteht mikroskopisch noch ein Tumorrest.

Bei brusterhaltender Therapie (BET) als Operationsverfahren schließt sich immer eine Radiotherapie zur Reduktion des Rezidivrisikos an. Alternative dazu sind verschiedene Mastektomieverfahren.¹⁴ Ein Verfahren ist die modifizierte radikale Mastektomie mit der Option einer Rekonstruktion, die primär oder sekundär erfolgen kann; beide Verfahren sind bezüglich der Überlebenschancen gleichwertig.²³

Bei der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) handelt es sich um eine zielgerichtete intraoperative Maßnahme, die der Erfassung des Lymphknotenstatus im Stadium cN0 dient und Bestandteil des axillären Stagings ist. Die gezielte Entfernung und Untersuchung von präoperativ markierten Lymphknoten identifiziert Patientinnen mit erhöhtem systemischem und lokalem Risiko und erfolgt auch bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus. Weiterhin dient es der Planung einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie.¹⁴ Ein negativer Sentinel-Lymphknoten hat zur Konsequenz, dass eine Axilla Dissektion nicht indiziert und durchgeführt werden muss. Die SLNB ist im lokalen Stadium mit

geringerer Morbidität assoziiert und der Axilla Dissektion hinsichtlich der lokalen Kontrolle gleichwertig.²³

2.1.7.2 Strahlentherapie

Nach BET-Operation ist die Bestrahlung der betroffenen Brust indiziert. Die adjuvante Bestrahlung kann konventionell oder hypofraktioniert erfolgen. Konventionell bedeutet, dass mit 50 Gray (Gy) über fünf Wochen (25 Sitzungen) bestrahlt wird und hypofraktioniert meint eine verringerte Strahlendosis mit 40-42,5 Gy über einen Zeitraum von drei Wochen (in 15-16 Sitzungen). Hinsichtlich der Überlebenschancen, der lokalen Rezidivrate sowie dem kosmetischen Ergebnis sind beide Verfahren gleichwertig. Lokale Nebenwirkungen wie Ödeme, Teleangiektasien und Brustschrumpfung treten bei hyperfraktionierter Bestrahlung seltener auf.²³ Nach erfolgter Mastektomie soll eine Radiotherapie der Thoraxwand und generell Lymphabflussgebiete je nach Risikoprofil diskutiert werden.¹⁴

2.1.7.3 Systemische Therapie

Eine systemische, medikamentöse Therapie ist abhängig von den biologischen Merkmalen des Karzinoms. Hierzu werden der Tumortyp, die Tumorgöße, der Nodalstatus, das Grading, der Hormonrezeptorstatus und der Her2neu-Status sowie das Ki67 bestimmt. Schließlich beeinflussen auch das Alter der Patientinnen und ihr Menopausenstatus, ob eine adjuvante Therapie notwendig ist und welche Art der adjuvanten Therapie indiziert ist.¹⁴

Die systemische Therapie kann zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen. Eine neoadjuvante Therapie wird bei Her2neu positiven (Her2+) oder z.B. bei triple-negativen Tumoren (TNBC) empfohlen und ist bei T2-Tumoren üblich. Eine weitere Indikation für eine neoadjuvante Therapie ist, wenn durch eine Tumorverkleinerung eine brusterhaltende Therapie (BET) ermöglicht wird oder die Operation aus anderen Gründen verschoben werden muss. Bei TNBC Tumoren werden nach neoadjuvanter Therapie adjuvant Capecitabine eingesetzt^{10,14}

Die Indikation für eine endokrine Therapie besteht in einem positiven Östrogen (ER)- und/ oder Progesteronrezeptor (PR) Status in der Immunhistologie. Liegt dieser bei $\geq 1\%$ positiven Tumorzellkernen, soll eine adjuvante endokrine Therapie über mindestens fünf (bis zehn) Jahre erfolgen. Dies ist bei etwa 75-80% der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom der Fall. Die endokrine Therapie richtet sich nach dem Menopausenstatus und dem Risikoprofil der Patientin. Prämenopausal wird Tamoxifen bevorzugt verabreicht, bei postmenopausalem Status Tamoxifen oder Aromatasehemmer.¹⁰

Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie (CTX) besteht in drei verschiedenen Situationen: Erstens, bei Her2+ Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 mit weiterem Risiko: G3, HR negativ, Ki67 hoch), zweitens bei TNBC und drittens bei Luminal-B Tumoren mit hohem

Rezidivrisiko (Ki67 hoch, G3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter <35 Jahre, Lymphknotenbefall).

Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten und standardisiert für 18 bis 24 Wochen verabreicht werden.

2.1.7.4 Zielgerichtete Therapie

Bei der zielgerichteten Krebstherapie auch Immunonkologie handelt es sich um einen molekularbiologischen Ansatz. Signalwege werden über Rezeptoren und Bindungsstellen gezielt gehemmt und wirken auf das Zell- oder Gefäßwachstum eines Tumors.²⁴ Jedes fünfte invasive duktales Mammakarzinom (20%) exprimiert den Wachstumsfaktorrezeptor Her2neu.^{19,23} Patientinnen mit einem Her2neu überexprimierenden Mammakarzinom sollen zusätzlich zur (neo)adjuvanten Chemotherapie eine doppelte Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab über ein Jahr erhalten. Die Behandlung sollte simultan mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.^{10,14}

2.1.8 Nachsorge

Beim invasiven Mammakarzinom werden in den ersten drei Jahren alle drei Monate, in den folgenden zwei Jahren alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr alle zwölf Monate Anamnese, klinische Untersuchung und Beratung empfohlen. Ziele der Nachsorge bestehen unter anderem in der Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie in der Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen. Darüber hinaus erfolgt standardmäßig bildgebende Diagnostik zur Erkennung eines lokalen Rezidivs oder eines kontralateralen Mammakarzinoms. Bei auffälligen Befunden soll die Nachsorge symptomorientiert spezifiziert werden.^{10,14}

2.2 Multidisziplinäre Tumorboards

Im folgenden Abschnitt werden die Etablierung und Anforderungen sowie der heutige aktuelle Stand von multidisziplinären Tumorboards dargestellt. Dabei werden Vor- und Nachteile von Tumorboards erläutert und ein besonderer Schwerpunkt auf die Evidenz und Qualität von Tumorboards gelegt. Die Informationen zu Tumorboards sind sowohl für das Verständnis der Materialien und Methoden der Studie als auch für die spätere Diskussion der Studienergebnisse wichtig.

2.2.1 Nationaler Krebsplan und Nationale Dekade gegen Krebs

Die in der Vergangenheit erkannten Probleme wie beispielsweise die Krebsversorgung und die Krebsfrüherkennung führten im Jahr 2008 zur Entwicklung des Nationalen Krebsplans.

Dieser wurde vom Bundesministerium für Gesundheit in Kooperation mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren erarbeitet. Der Nationale Krebsplan formuliert 13 verschiedene Ziele und Handlungsfelder, unter anderem auch zur Weiterentwicklung onkologischer Versorgungsstrukturen und einer einheitlichen Qualitätssicherung in der Versorgung.²⁵

Insbesondere Ziel sieben fordert eine Verbesserung der interdisziplinären Kooperation von Tumorboards. Darüber hinaus soll die onkologische Versorgung besser örtlich- und berufsgruppenübergreifend vernetzt werden.²⁵

Elf Jahre später, im Jahr 2019, wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit und weiteren Partnern die auf zehn Jahre angelegte Initiative „Nationale Dekade gegen Krebs“ ins Leben gerufen. Das Ziel dieser Initiative besteht darin, alle verfügbaren Ressourcen in Deutschland zu mobilisieren und das Krankheitsbild Krebs mit allen Mitteln gezielt und ergebnisreich zu bekämpfen.²⁶ Die sieben Handlungsfelder umfassende Initiative thematisiert vor allem Innovationen in der Krebsforschung sowie den deutschlandweiten Zugang für alle Patienten zu einer qualitativ hochwertigen onkologischen Versorgung. Der Schlüssel bei der Optimierung liegt insbesondere in der engen Kooperation zwischen Forschungszentren, Universitätsklinika, qualifizierten Krankenhäusern und Schwerpunktpraxen.²⁶

2.2.2 Anforderungen an Tumorboards

Im Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft sind bestimmte Bedingungen für die interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Betreuung onkologischer Patienten festgelegt. Basis dieses Systems ist die ausschließliche Behandlung von Krebspatienten in zertifizierten Krebszentren mit etabliertem Qualitätsmanagement. Derzeit sind 1.525 solcher Zentren von der DKG (2021) an 1.607 Standorten zertifiziert, davon 123 im Ausland. Andererseits zählt die regelmäßige Durchführung von multidisziplinären Tumorboards bzw. Tumorkonferenzen (MDTBs) dazu.^{27,28}

Die Begriffe Tumorboard und Tumorkonferenz werden hier synonym verwendet.

Als Tumorboard wird ein Treffen von Experten verschiedener medizinischer Fachrichtungen (z.B. Gynäkologie, Radiologie, Pathologie, Chirurgie, Strahlentherapie, Hämato-Onkologie) definiert, die sich in den zertifizierten Krebszentren beraten und über die individuelle Therapie eines jeden Tumorpatienten diskutieren.^{29,30}

Eingeführt wurden diese Konferenzen bereits in den 1970er Jahren und bildeten die Wiege der interdisziplinären Kooperation. In den 1990er Jahren wurden Tumorboards in Deutschland fest etabliert und in den klinischen Alltag umgesetzt.^{31,32}

Mit der steigenden Anzahl verfügbarer Behandlungsoptionen sowie den höheren Erwartungen der Öffentlichkeit an die Gesundheitsversorgung, hat die Komplexität der

Therapieentscheidungsfindung für Krebspatienten zugenommen. Die Einführung multidisziplinärer Tumorboards ist im Prozess der Entscheidungsfindung ein wesentlicher Schritt zur Verbesserung der klinischen Leistung.³³

Wider Erwarten weisen Tumorboards generell eine große Varianz in verschiedenen Merkmalen auf. Der Zeitpunkt der Vorstellung im Tumorboard kann postoperativ, prätherapeutisch, im weiteren Behandlungsverlauf oder als Wiedervorstellung erfolgen. Die Teilnehmerstruktur variiert von inter- bzw. multidisziplinärer Zusammensetzung über intern innerhalb eines Klinikums bis zu intersektoral bzw. mit anderen Kliniken im Verbund, gegebenenfalls auch mit Patiententeilnahme. Im Klinikalltag findet das Tumorboard in der Regel als örtliche Präsenzveranstaltung statt. Alternativ kann die Tumorkonferenz auch virtuell erfolgen oder einzelne teilnehmende Fachrichtungen können sich virtuell zur Präsenzveranstaltung dazuschalten. Schwerpunktmäßig lassen sich organspezifische wie beispielweise das Mamma-Tumorboard von allgemeinen und molekularen Tumorboards unterscheiden.³⁰

Gegenwärtig bestehen insgesamt 24 zertifizierte organspezifische Krebszentren am Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) der Universitätsklinik Köln, die in regelmäßig stattfindenden Tumorboards eine Vielzahl onkologischer Patienten diskutieren.³⁴

2.2.3 Voraussetzungen des Mamma-Tumorboards

Voraussetzungen für die Zertifizierung als Brustkrebszentrum durch die DKG sind unter anderem spezifische strukturelle Anforderungen. Diese Anforderungen und Inhalte werden im DKG Erhebungsbogen für Brustkrebszentren³⁵ zusammengefasst. Bezugnehmend auf die Durchführung von Multidisziplinären Tumorboards bei Brustkrebserkrankungen werden diese Anforderungen im Erhebungsbogen³⁵ unter „1.2 Interdisziplinäre Zusammenarbeit“ formuliert: Der Zertifizierungsprozess als Brustkrebszentrum erfordert eine Mindestfallzahl von 100 Primärtumoren. Darüber hinaus hat mindestens einmal wöchentlich die Tumorkonferenz stattzufinden. Beteiligte Professionen auf Facharzteebene sind anhand einer Teilnehmerliste nachzuweisen und beinhalten den Brustoperateur, die Radiologie, die Pathologie, die Strahlentherapie sowie die internistische- oder gynäkologische Onkologie (sofern Chemotherapie von der Gynäkologie durchgeführt wird). Über die getroffenen Entscheidungen der Tumorkonferenz muss ein Protokoll geführt werden. Behandlungspläne bzw. Empfehlungen des Tumorboards gelten grundsätzlich als bindend. Im Falle festgestellter Abweichungen von der ursprünglich festgelegten Therapieplanung oder von den Leitlinien, ist es erforderlich, dass diese Abweichungen protokolliert und bewertet werden.³⁵

Die Umsetzung der Tumorboards wird im Nachgang in Audits überprüft und ist in den Jahresberichten als Kennzahl zu berücksichtigen.³⁰

2.2.4 Evidenz

Das Management von Krebspatienten wird heutzutage weltweit standardisiert auf der Grundlage multidisziplinärer Tumorboards durchgeführt. Die Forschungsergebnisse und Studien zu etablierten Tumorboards, die den Einfluss auf die Entscheidungsfindung untersuchen und das Ergebnis für den Patienten bewerten, sind begrenzt.

Die als selbstverständlich angesehenen Vorteile von Tumorboards gilt es noch weiter zu evaluieren.³⁶

Im Ergebnis zeigt sich eine gemischte Evidenz bezüglich der Auswirkungen multidisziplinärer Tumorboards auf die Entscheidungsfindung und die klinischen Ergebnisse. In der Vergangenheit wurden als bestes Ergebnis die MDTBs Behandlungsempfehlungen in Form von Leitlinien angesehen.³⁷

Festgestellte Vorteile durch die Implementierung von multidisziplinären Tumorboards zeigten sich einerseits in einer Verbesserung der Diagnose- und Behandlungsempfehlungen zahlreicher onkologischer Patienten. Andererseits fanden sich Hinweise auf ein verbessertes Patientenüberleben durch bessere klinische und prozessuale Entscheidungen bei der Durchführung von MDTBs. Des Weiteren wurde festgestellt, dass MDTBs die Einhaltung von klinischen Praxisleitlinien (CPGs) fördern.³⁶⁻³⁸ Neue Erkenntnisse zeigen außerdem, dass das Engagement von Ärzten im Tumorboard mit einer verbesserten Patiententeilnahme an klinischen Studien verbunden sein kann.^{39,40}

Dennoch ist nur wenig Evidenz über Assoziationen zwischen der Teilnahme am Tumorboard, den Merkmalen des Tumorboards und den individuellen Versorgungsmustern der Patienten vorhanden. Dabei zeigten sich keine eindeutigen Hinweise auf einen direkten Zusammenhang zwischen den Faktoren der Teilnahme am Tumorboard und dem Gesamtüberleben. Nachweislich profitiert nur ein kleiner Anteil von Patienten am meisten von spezifischen multidisziplinären Diskussionen.^{39,41}

Neben dem enormen zeitlichen Aufwand, dürfen auch nicht die durch Tumorboards verursachten Mehrkosten außer Acht gelassen werden. Dies ist berechtigt, da die Mehrkosten bei prototypischen Onkologischen Spitzenzentren (CCC) bei etwa 1,4 Millionen Euro und bei prototypischen Organkrebszentren (CC) bei circa 370.000 Euro pro Jahr liegen.³⁰

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für viele Aspekte der Krebsbehandlung im Rahmen von Tumorboards noch Nachweise hinsichtlich der Auswirkung auf die klinische Praxis fehlen. Die Forderungen nach weiteren Studien, die Daten hinsichtlich der Auswirkungen auf das Überleben, der Lebensqualität und der Patientenzufriedenheit liefern, sind begründet. Dabei sollen neue Prozessindikatoren definiert werden, die die Leistung der MDTBs umfassender und konsequenter bewerten.⁴²

Ein Alleinstellungsmerkmal nimmt das durch die DKG etablierte Zertifizierungsverfahren mit seinen zugrundeliegenden umfänglichen Daten und Unterlagen ein. Es repräsentiert in

Deutschland die größte vorhandene Datenbasis für multidisziplinäre Tumorboards. ³⁰ Durch Analyse und Auswertung der vorhandenen Daten lassen sich neue Erkenntnisse gewinnen.

2.2.5 Qualität

Eine qualitativ hochwertige multidisziplinäre Tumorboard-Empfehlung hat nachhaltig Auswirkung auf die Lebensqualität, die Versorgung und das Überleben der erkrankten Patienten, ist aber auch gesellschaftlich gesehen von Relevanz im Hinblick auf die Kosten des Gesundheitssystems. ³⁰

Verschiedene qualitative Einflussfaktoren wie eine gute Vorbereitung und Auswahl der Fälle, das Format und die Struktur des Treffens sowie die vorhandene Expertise der einzelnen teilnehmenden Fachrichtungen sind dafür entscheidend. Darüber hinaus ist eine effiziente Leitung in Form eines Moderators, der die Interaktion zwischen den anwesenden Ärzten fördert, zielführend. Dabei sind eine gute Teamdynamik sowie klare Kommunikation von hoher Bedeutung. Der Benefit zwischen dem Zeit- und Arbeitsaufwand für Tumorboards wird im Rahmen eines möglichen Optimierungspotenzials diskutiert. Mit dem Ziel ein besseres Zeitmanagement zu erreichen, sind Vorbereitung, Durchführung sowie Effizienz und Wirkung hinsichtlich der Patientenversorgung zu verbessern. ³⁶

Denn zum klinischen Alltag gehören aktuell Zeitdruck, übermäßige Fallbelastungen, geringe Anwesenheiten, schlechte Teamarbeit und mangelnde Führung. All diese Faktoren führen zu Informationsmangel und letztlich zu einer Verschlechterung der Entscheidungsfindung und minderen Qualität von MDTBs. ⁴³

Auch durch zunehmende Zweitmeinungsverfahren steigt die Anzahl der zu bearbeitenden Fälle im Tumorboard und die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem. ⁴⁰

Nach den Erkenntnissen von Lamb et al. gilt es, über priorisierte Vorstellungskriterien von Patienten in Tumorboards nachzudenken. Sein Vorschlag besteht darin, Patienten mit unkomplizierterer Behandlung, nicht im aktuellen Format ausgiebig im Tumorboard zu besprechen. Seiner Meinung nach sollen Entscheidungen für diese Standardfall- Patienten dem Tumorboard Team ohne Detaillierungsgrad vorgelegt und die wertvolle Teamsitzungszeit stattdessen für die Diskussion komplexerer Patientenfälle genutzt werden. Die Erprobung dieses Ansatzes wird durch Lamb angeraten. Falls sich dieser Ansatz als erfolgreich aufweist, könnte sich die Struktur und der Fokus der MDTBs positiv verändern. ⁴³

2.3 Personalisierte Medizin

Personalisierte Medizin allgemein bedeutet, dass eine Therapie ganz spezifisch auf den einzelnen Patienten maßgeschneidert wird. Die Zukunftsvision der personalisierten Medizin besteht darin, bereits vor Behandlungsbeginn die optimale Therapie für jeden einzelnen

Patienten zu kennen und gleichzeitig damit verbunden auch die höchstmögliche therapeutische Wirksamkeit erzielen zu können. Dafür müssen allerdings einige Voraussetzungen gegeben sein. Das ist zum einem die breite Nutzung von Hochdurchsatztechnologien zum Verständnis der ursächlichen Krankheitsmechanismen auf der Ebene von Genen, Proteinen und Molekülen. Zum anderen dieses molekulare Verständnis mit genauen Informationen zum Gesundheitszustand und Lebensstil (E-Health) des Patienten sowie eigenen Patientenfaktoren- und Bedürfnissen zu verknüpfen. ⁴⁴

Die Definition von Krebs und die damit verbundenen Therapiemöglichkeiten für Krebspatienten haben sich innerhalb der letzten zehn Jahre stark verändert und weiterentwickelt. Krebs ist nicht mehr eine einzige Krankheit, die bei der Diagnose mit Chemotherapeutika behandelt wird, sondern hat sich zu einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen entwickelt, die eine sorgfältige molekulare Interpretation sowie individuelle Behandlungspläne erfordern. Die personalisierte Onkologie gilt als vielversprechender Erfolgsschlüssel und Vorreiter der personalisierten Medizin und findet bei zahlreichen Tumorentitäten (malignes Melanom, Lungenkrebs, etc.) durch Mutationsanalysen bereits Anwendung. Durch Unterstützung von Künstlicher Intelligenz, zum Beispiel durch automatische Analyse neuer Paper, ist es leichter möglich bei der Vielzahl neuer Informationen und den stetig neu gewonnenen Erkenntnissen auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu bleiben.

Auch das Bundesministerium für Bildung und Forschung arbeitet an der Implementierung personalisierter Behandlungsansätze verschiedener Erkrankungen in die klinische Praxis. Hier sieht das Ministerium als zentralen Schwerpunkt die Koordination der Zusammenarbeit und die Vernetzung von Wissenschaft, Wirtschaft, Zulassungsbehörden, Ärzten und Patienten. Insgesamt befindet sich das deutsche Gesundheitssystem auf einem langsamen Weg der Implementierung der personalisierten Medizin. Bei einem Großteil der Visionen handelt es sich bislang um Zukunftsvisionen, die für eine erfolgreiche Umsetzung weiterhin viel Forschung und Entwicklung benötigen. ⁴⁵

2.4 Digitalisierung im Gesundheitswesen

Das Bundesministerium für Gesundheit sieht Fortschritte in der Digitalisierung als wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Weiterentwicklung des Gesundheitssystems. Dabei bietet konsequent umgesetzte Digitalisierung große Chancen in Bezug auf schnellere Kommunikation, effizientere Verwaltungsabläufe sowie die Abschaffung von Papier und Faxnachrichten. Darüber hinaus ermöglicht eine schnellere Bereitstellung von Patientendaten eine leitliniengerechte Behandlung und Therapie. Die in den zurückliegenden Jahren nur Schritt für Schritt umgesetzte digitale Transformation führte nicht auf direktem Weg zu den erhofften Strukturen für ein modernes Gesundheitswesen und datenbasierter Medizin. Ein

wesentlicher Aspekt der Zielsetzung besteht in der Erleichterung alltäglicher Abläufe für Patienten, Pflege und Ärzte. Gewählte Schwerpunkte der digitalen Transformation sind vor allem der Aufbau der sicheren Vernetzung im Gesundheitswesen (Telematikinfrastruktur, TI)). Auf Basis dieser konnte die Einführung der elektronischen Gesundheitskarte (eGK), der elektronischen Patientenakte (ePA) und des elektronischen Rezepts (E-Rezept) vorangetrieben werden. Darüber hinaus besteht das neue Angebot der digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) und der digitalen Pflegeanwendungen (DiPA) für die Versicherten. Außerdem sind neue Nutzungsmöglichkeiten für die Videosprechstunde und weitere Leistungen in der Telemedizin vorhanden. ⁴⁶

2.4.1 Digitale Unterstützungssysteme

Viele Mediziner fühlen sich bei der Behandlungsentscheidung von den sich schnell ändernden wissenschaftlichen Erkenntnissen über beispielsweise therapierelevante Mutationen, aktualisierte Behandlungsrichtlinien und neu zugelassene Medikamente überfordert. Bei dieser Flut neuer Informationen stets auf dem neuesten Stand zu sein, gestaltet sich zunehmend schwieriger. ³

Im klinischen Alltag stellen digitale Medien einen sehr relevanten Anteil der Arbeitswirklichkeit dar, mit einer mehrmals täglichen Nutzung von über 70%. ⁴⁷ Das zeigt eine aktuelle Studie von AMBOSS und der Gesellschaft für Gesundheitsmarktanalyse (ggma). Der Einsatz digitaler Medien ist für klinisch tätige Ärzte in Fragen bezüglich Diagnostik und Therapie selbstverständlich. Neben online Wissensplattformen wie AMBOSS werden Recherchen häufig auch auf medizinisch nicht validierten Seiten wie Wikipedia vorgenommen. Weitere häufig genannte Seiten waren AWMF/Leitlinien, DocCheck, Arzneimittel Pocket und Google. Dass gerade fundierte Informationen relevant sind, zeigte die Studie, indem zwischen zehn bis 30% der Ärzte ihre Behandlungsentscheidung revidierten, nachdem sie ein Krankheitsbild oder eine Behandlungsmethode nachschlugen. ⁴⁷

Seit 1987 sind die durch Shortliffe definierten drei grundlegenden Typen klinischer Unterstützungssysteme bekannt: Informationsmanagement, Fokussierung der Aufmerksamkeit (z.B. Warnmeldungen) und als drittes die patientenspezifische Konsultation.

⁴⁸

Zwanzig Jahre später unterteilt die medizinische Informatik in ihrer Fachliteratur klinische Unterstützungssysteme in folgende sechs Kategorien: Unterstützung bei der Medikamentendosierung, Bestellhilfen, Warn- und Erinnerungshinweise, Anzeige relevanter Informationen, Expertensysteme und Unterstützung des Arbeitsablaufs. ⁴⁹

Daraus folgt, dass digitale Unterstützungssysteme im klinischen Alltag bereits eine Vielzahl von Anwendungen haben und teilweise den Aufwand von Recherchen und

Informationsgewinnung erleichtern können. Die Studie von AMBOSS und der ggma verdeutlicht dabei die hohe Nachfrage und das aktuelle Bedürfnis nach digitaler Unterstützung.

2.4.2 Künstliche Intelligenz

Künstliche Intelligenz (KI) wird von einer Maschine bzw. einem Computer angewendet und basiert auf der Automatisierung intelligenten Verhaltens.^{3,50} Eine genauere Definition von KI gestaltet sich schwierig, da der Begriff "Intelligenz" noch keine eigene bzw. einheitliche Definition besitzt. Letztendlich umfasst KI jedoch zwei Bereiche: einerseits die Erforschung „intelligenten“ Verhaltens zur Problemlösung. Andererseits „intelligente“ Lösungen, die aus den gewonnenen Erkenntnissen im System erzeugt werden. Dabei ist die Herangehensweise nicht auf die menschliche Lösungserarbeitung beschränkt, sondern die Bestrebungen liegen in der Generierung von Lösungswegen über das menschliche Denken hinaus.⁵¹

Bei der zeitlichen Entwicklung der KI lassen sich vier Phasen unterscheiden: Ende der 1950er/Anfang der 1960er Jahre wurden erste Ansätze einfacher allgemeiner Problemlösungsverfahren gestartet, insbesondere in der symbolisch, nicht-numerischen Informationsweiterverarbeitung, beispielsweise induzierte Regeln. Universitäre Forschungsgruppen thematisierten in der zweiten Phase zentrale Fragestellungen wie Sprachverarbeitung, automatisches Problemlösen und visuelle Szenenanalysen. Die in den 70er Jahren stattfindende dritte Phase der Entwicklung von KI beschäftigte sich mit Entwürfen integrierter Robotersysteme und expertenhaft problemlösender Systeme auch in der medizinischen Diagnostik und Therapie. Im Jahr 1980 wurde die vierte Entwicklungsphase durch Mathematisierung, präzise Wissensverarbeitung und "Intelligente Systeme" eingeleitet.

⁵²

Allgemein liegen die wichtigsten Einsatzfelder von KI heutzutage in der Sprach- und Bildverarbeitung, in Expertensystemen und in Robotern.^{51,53} Auf Künstlicher Intelligenz (KI) basierende Systeme unterstützen die Wirtschaft und unsere Gesellschaft bereits im alltäglichen Leben (beispielsweise Tutorsysteme in der Schule, etc.) und beginnen zunehmend auch Anwendung im Gesundheitswesen zu finden, beispielsweise in der Krebsdiagnostik.^{53,54} KI-basierte Anwendungen kommen bereits bei einer Vielzahl technischer (End-)Geräte zum Einsatz. Dabei lassen sich Anwendungen nicht nur in Smartphones und Apps finden, sondern auch in Autos oder Haushaltsgeräten. Der Einsatz von KI vereinfacht die Informationsbeschaffung für Nutzer und verschafft enormen Mehrwert für Anbieter und Anwender in vielerlei Hinsicht.⁵⁵

Zusammenfassend ist KI ein momentan aktuelles und kontrovers diskutiertes Thema mit schnellen technischen Veränderungen. Dabei ist KI in einigen Bereichen dem Menschen überlegen und kann bei Arbeitsabläufen, die bislang von Menschen keinesfalls, nicht so schnell und/oder nur unzureichend verrichtet werden konnten, unterstützen.

Eine gängige Unterteilung von KI erfolgt in schwache und starke KI. Dabei hat schwache KI das Ziel, menschliche Fähigkeiten auf demselben oder einem etwas höheren Niveau zu erreichen. Starke KI dagegen beschreibt die Bestrebung, menschliche Fähigkeiten durch den Einsatz von Technologie in nahezu allen Bereichen unseres Alltages durch künstliche Anwendungen zu erreichen.^{51,55}

Ein wesentliches Element der KI sind sogenannte neuronale Netze. Aus der Neurowissenschaft stammend, bezeichnet der Begriff eine beliebige Anzahl in Verbindungen stehender Neuronen, die als Teile bestimmte Aufgaben haben. Unter einem neuronalen Netzwerk ist also ein System von Hard- und Software zu verstehen, das über eine große Anzahl von Prozessoren verfügt, die parallel arbeiten und in mehreren Schichten angeordnet sind.⁵¹

KI wird von einer Maschine angewendet und versucht basierend auf Logik, Problemlösungen zu erzielen. Die aktuelle Hoffnung bei der Weiterentwicklung von KI liegt in der KI-gestützten Interpretation neuer, komplexer Forschungsergebnisse und deren Ergebnisprüfung als größte Herausforderung.^{3,51}

Dabei werden drei verschiedene Formen des Trainings künstlicher Intelligenz unterschieden: Machine Learning, Crowdsourcing und Experten Kuration. Diese werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

2.4.2.1 Machine Learning

Machine Learning (ML) basiert auf vier Säulen: der automatisierten Wissensgenerierung, dem Training durch Algorithmen, der Identifikation von Zusammenhängen sowie dem Erkennen unbekannter Muster. ML beschreibt dabei den Prozess, dass KI sich eigenständig weiterentwickelt und selbstständig mit neu gefundenen Algorithmen weiterarbeitet. Dazu erfordert ML eine enorm große Anzahl an "Trainings"-Datensätzen, um mit neuen Informationen eigenständig Schlussfolgerungen zu ziehen oder Vorhersagen zu treffen ohne jegliche weitere menschliche Programmierung. Bei der Entwicklung immer leistungsstärkerer Algorithmen können verschiedene Arten des Lernens unterschieden werden: überwachtes Lernen (Supervised Learning), unüberwachtes Lernen (Unsupervised Learning) und verstärkendes Lernen (Reinforcement Learning). Eine weitere Form des Lernens ist das sogenannte "Deep Learning". Darunter versteht man eine Art des maschinellen Lernens, die zum einen größere Bandbreiten an Datenressourcen verarbeiten kann und zum anderen weniger Datenvorverarbeitung durch den Menschen erfordert. Deep Learning kann genauere Ergebnisse liefern als herkömmliche maschinelle Lernansätze.^{3,51}

Die Reihe verschiedener Anwendungsgebiete und -beispiele von ML reichen von Bildanalysen über Videoüberwachung bis zu Assistenzsystemen. In der Medizin unterstützen ML-

Algorithmen sowohl bei der Analyse und Interpretation medizinischer Daten (beispielsweise in der Radiologie), als auch beim Patientenmanagement, in der Forschung und in der Vorhersage von Krankheitsausbrüchen.⁵⁶

2.4.2.2 Crowdsourcing

Crowdsourcing bedeutet, dass bestimmte Aufgaben und Arbeitsprozesse traditionell ausgelagert werden und interne Teilaufgaben durch eine Masse (Crowd) an freiwilligen Internetnutzern, unbezahlt oder bezahlt, erledigt werden. Somit werden in kurzer Zeit eine große Menge an Daten generiert, kontrolliert und interpretiert, die wiederum als Input für Maschinen oder KI dienen.

Crowdsourcing wird unterschiedlich definiert; letztendlich sind jedoch zwei Elemente entscheidend: (1.) die große Gruppe von Personen (Anzahl), mit und ohne Fähigkeiten, die potenzielle Lösungen vorschlagen; und (2.) das Teilen der Lösungen durch Implementierung oder Open-Access-Materialien.⁵⁷ Innovative Ansätze wie Crowdsourcing stellen demnach eine nützliche gemeinschaftsbasierte Methode zur Verbesserung von medizinischen Dienstleistungen dar. In Forschungsstudien findet Crowdsourcing in der Medizin bereits in einem breiten Spektrum Anwendungen: beispielsweise bei der Evaluation operativer Fähigkeiten, in der Laien-Reanimation und im Umgang mit HIV- Testung. Darüber hinaus fördert Crowdsourcing das öffentliche Engagement in der medizinischen Forschung, da so Personen die Möglichkeit bekommen Ideen einzureichen, Beiträge zu beurteilen und in Organisationskomitees mitzuwirken.⁵⁸

Crowdsourcing wird aufgrund drei wesentlicher Punkte kritisiert: Zunächst erscheint das Gruppenkonzept als Wahnsinn oder Verrücktheit, darüber hinaus besteht das Problem mangelnder Qualität bei einzelnen Teilabgaben und abschließend gilt die Fokussierung auf Beispiele als Problem.⁵⁷ Crowdsourcing baut also auf ehrenamtliche Kuratoren, ist aber gleichzeitig auf Experten angewiesen und lässt sich in unterschiedlichen Bereichen einsetzen. Die Qualität kann daher sehr unterschiedlich sein und Informationen sind nicht durchweg verlässlich.³ Weitere Implementierung und Evaluationen von Crowdsourcing-Ansätzen sind somit erforderlich und gerechtfertigt.⁵⁸

2.4.2.3 Experten Kuration

Experten Kuration (EK) beschreibt den Prozess, dass Experten einer wissenschaftlichen Disziplin Daten verschiedenster Quellen sammeln, lesen, kommentieren, interpretieren und bewerten. Proprietäre Software wird in Einzelfallstudien benutzt und bietet starke Einschränkungen in der Wieder-/ Weiterveränderung und Änderung durch Dritte. Sie dient Wissenschaftlern zur Pflege kuratierter Daten, zur Unterstützung bei Analysen sowie bei der Berichterstellung und Datenbereitstellung. Die Kombination von Menschen und Software weist

Vorteile wie eine einheitliche Integration neuer Daten, Tests und Therapien auf, die auf diese Weise in qualitätskontrollierte Berichte verfasst werden können, die Mediziner in der Patientenversorgung und Therapiefindung unterstützen können.³

Wenn EK im Rahmen von KI umgesetzt werden soll, handelt es sich um sogenannte Expertensysteme.

2.4.3 Expertensysteme

Als Expertensysteme werden Computerprogramme, die "wie ein menschlicher Experte" den Nutzer bei der Lösung komplexer Fragestellungen unterstützen, beschrieben. Die dafür erforderlichen Voraussetzungen bestehen in der Generierung konkreter Handlungsempfehlungen, die von einer systemtechnisch verfügbaren Datenbank abgeleitet werden. Eine Art menschliches Wissen für den Computer verständlich zu machen, bieten beispielsweise Wenn-Dann-Beziehungen. Expertensysteme, die schon über Jahrzehnte auf Basis dieser Funktion vorhanden sind, konnten durch KI innerhalb der letzten Jahre wesentlich ausgebaut und verbessert werden.⁵¹

Folgende drei Komponenten von Expertensystemen können unterschieden werden: Zum (1.) Wissenserwerb, zur (2.) Entwicklung von Problemlösungen und zur (3.) Kommunikation von Lösungen.

Beim Wissenserwerb geht es um den Auf- und Ausbau einer Wissensbasis, damit Entscheidungen auf einer möglichst relevanten Datenbasis getroffen werden. Die Herausforderung besteht dabei darin, die Datenströme von Big Data „anzuzapfen“ und nur relevante Informationen zur Entscheidungsunterstützung bereitzustellen oder beim eigenständigen Treffen von Entscheidungen zu berücksichtigen.

Bei der Entwicklung von Problemlösungen können zwei verschiedene Vorgehensweisen zum Einsatz kommen: Beim datengetriebenen bzw. vorwärts verketteten Ansatz wird auf Basis der vorliegenden Daten auf eine Entwicklung in der Zukunft geschlossen. Beim ereignisinduzierten bzw. rückwärts verketteten Ansatz dagegen wird eine Hypothese über den Ablauf bereits abgeschlossener Prozesse festgehalten. Basierend auf den so gewonnenen Erkenntnissen können Entscheidungen bzw. Entscheidungsempfehlungen generiert werden.

Die dritte entscheidende Komponente eines Expertensystems ist die „Ausgabefunktion“ bzw. Übermittlung des Lösungsansatzes. Hier geht es darum, gefundene Lösungen dem Nutzer des Systems nachvollziehbar zu präsentieren. Die Qualität und Nachvollziehbarkeit dieser Erklärung stellt dabei ein wichtiges Akzeptanzkriterium dar.⁵¹

Dass Expertensystemen im Kontext der Künstlichen Intelligenz eine sehr hohe Bedeutung zukommt, ist nachvollziehbar. Abschließend besitzen KI-gestützte Systeme somit die Fähigkeit, auf einer gewissen Anfangs-Wissensbasis aufbauend, eigenständig dazuzulernen

und auf diese Weise das Erkenntnisvermögen des Menschen auszuweiten und perspektivisch - zu überwinden.⁵¹

2.4.4 Clinical Decision Support Systems (CDSS)

Decision Support System (DSS), im deutschen Entscheidungsunterstützungssystem, ist definiert als ein Softwaresystem, das Informationen sammelt, auswertet und präsentiert, auf Basis dieser Funktionen operative oder strategische Entscheidungen getroffen werden.⁵⁹

Im medizinischen Bereich können computergestützte Analysewerkzeuge sowie klinische Entscheidungsunterstützungssysteme (CDSS) bereits bei klinischen Prozessen und der Verwaltung von medizinischen Daten und Wissen helfen. Etabliertes klinisches Wissen und aktuelle Patienteninformationen werden nach einer bestimmten Strategie zusammengefasst und führen so zu einer Verbesserung der Patientenversorgung auf allen Ebenen. Anwendungen von CDSS reichen hierbei von Assistenz-Tools für die Diagnose und Untersuchung von Krankheiten bis hin zu therapeutischen Verfahren. Sie unterstützen den Kliniker ein besseres und effektiveres Zeitmanagement in der Patientenkonsultation zu erreichen.^{60,61}

Die durch EK unterstützten KI-Systeme, wie CDSS, bieten bislang die relevanteste und klinisch sicherste Möglichkeit in der Nutzung, um angemessene Therapien bereitzustellen bzw. zu empfehlen. Der Kliniker kann sich hierbei darauf verlassen, dass die EK durchdachte, genaue und zuverlässige klinische Interpretationen liefert, die regelmäßig im Rahmen einer definierten Qualitätskontrolle aktualisiert werden. Momentan ist KI somit keine eigenständige Lösung, sondern eher ein Werkzeug, das vorläufig zur Unterstützung der EK und CDSS eingesetzt werden kann.^{3,62}

2.4.4.1 Beispiel IBMs WFO

International Business Machines Corporation (IBMs) Watson for Oncology (WFO), Software as a Service, ist ein kognitives Computer- Entscheidungsunterstützungssystem, das 2015 veröffentlicht wurde. Es bietet Onkologen evidenzbasierte Behandlungsoptionen, die unter anderem auf der EK von Ärzten des Memorial Sloan Kettering (MSK) Cancer Center basieren. Dabei deckt es sowohl Erst- als auch Zweitlinien- Therapien von Brust-, Lungen-, Darm-, Rektum-, Magen- und Gebärmutterhalskrebs ab. Darüber hinaus analysiert WFO Patientendaten anhand Tausender historischer Fälle und kombiniert seine Erkenntnisse mit klinischem Fachwissen sowie externen Forschungsergebnissen. Konkret besitzt es also die Fähigkeit, einen Großteil seines Wissens durch das "Lesen" von Literatur, Protokollen und Patientenkarten zu generieren und wird zudem durch Testfälle und Experten des MSK trainiert. Des Weiteren liefert WFO Verabreichungsinformationen sowie Warnhinweise und Toxizität für jedes Medikament.^{63,64}

Zusammengefasst ist WFO somit das erste eingeführte System in der Onkologie, das einen kognitiv-unterstützten Ansatz für die Therapieentscheidung von Krebspatienten bietet. Aufgrund vielversprechender Ergebnisse in Studien (93%ige Konkordanzrate zwischen WFO und Tumorkonferenzen Brustkrebs) ⁶⁴, wurde WFO in 14 Ländern weltweit eingeführt und weiter getestet, darunter China, die USA, Holland, Thailand, Indien, Korea, Polen, Slowakei und Bangladesch. Jedoch war die Konkordanzrate nicht überall so hoch wie zuvor berichtet, beispielsweise nur 77% beim Mammakarzinom. ⁶⁵

2.4.4.2 Beispiel DPAC

Das CDSS “Decision Support System for Making Personalized Assessments and Recommendations Concerning Breast Cancer Patients“ (DPAC) wurde für die personalisierten Beurteilungen und Empfehlungen von Brustkrebspatientinnen entwickelt. Dabei erlernte es mit Hilfe eines Algorithmus Interaktionen aus Datensätzen und traf auf Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse Behandlungsentscheidungen, die das Ziel verfolgten, die Wahrscheinlichkeit einer fünf-Jahres-Metastasierung von Brustkrebserkrankungen zu minimieren. Die Ergebnisse zeigten in der Studiengruppe, die durch die DPAC-Empfehlung behandelt wurden, eine Minimierung der Wahrscheinlichkeit für Metastasen, gegenüber der Studiengruppe ohne DPAC- Empfehlung. Dementsprechend kamen Jiang et al. zu dem Schluss, dass DPAC bei der Analyse und Sammlung von Daten effektiv arbeitet und durch die gesammelten Informationen die Entscheidungsfindung von Behandlungsempfehlungen unterstützen kann. ⁶⁶

2.5 Smartphone-Applikationen

Als App, aus dem Englischen “Application”, wird ein Programm oder eine Software bezeichnet, die auf ein mobiles Endgerät wie ein Smartphone oder einen Tablet-PC heruntergeladen werden kann. ⁶⁷

Die beiden bekanntesten Betriebssysteme für mobile Applikationen sind iOS von Apple und Android von Google. Beide Betriebssysteme sind nicht miteinander kompatibel, sodass jedes mit einem anderen Ansatz programmiert ist. Die Entwicklung nativer iOS-Apps erfolgt mit der Programmiersprache Objective-C oder Swift, native Android-Apps werden in Java oder Kotlin entwickelt. ⁶⁸ In Deutschland nutzten im Jahr 2021 etwa 40% iOS und 58% Android. ⁶⁹

Im Rahmen der Digitalisierung im Gesundheitswesen gibt es auch eine stetig wachsende Anzahl an Gesundheits- und Medizinischen Apps. Gesundheits-Apps richten sich vorwiegend an gesundheitsinteressierte, medizinische Laien, sind kostenfrei im App-Store verfügbar und unterliegen keiner Qualitätskontrolle. Patienten oder chronisch erkrankte Menschen nutzen diese Gesundheits-Apps beispielsweise zur Entspannung, zur Begleitung körperlichen

Trainings, für Wellness oder für ihre Ernährung. Medizinische Apps hingegen richten sich an medizinisches Fachpersonal und haben eine klare medizinische Funktion. Sie unterliegen dem Medizinproduktegesetz und variieren in ihren Anwendungen von medizinischen Nachschlagewerken, Rechnern zur Arzneimitteldosierung bis zur Anzeige medizinische Bilder und Dokumente.⁷⁰

2.5.1 Die Applikation Easy Oncology

Die digitale Applikation (App) ‚Easy Oncology‘ wurde an der Universitätsklinik Köln am Zentrum für Integrierte Onkologie als Experten-kuratiertes Clinical Decision Support System (CDSS) entwickelt. Diese Software-Applikation für mobile Endgeräte wurde in Zusammenarbeit mit onkologisch tätigen Ärzten verschiedener Fachrichtungen entwickelt. Als ein zertifiziertes Medizinprodukt dient die App als Werkzeug einer von Experten aufbereiteten und betreuten Entscheidungshilfe und zeigt ein einem Algorithmus folgendes Abfrageergebnis. Die Applikation basiert auf den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften und wird unter ärztlicher Aufsicht in regelmäßigen Abständen aktualisiert.

Die Benutzung von ‚Easy Oncology‘ richtet sich an Ärzte aller Fachrichtungen, die in eine Behandlung onkologischer Patienten involviert sind. Sie ermöglicht einen schnellen Überblick über Diagnostik, Therapieempfehlung und Nachsorge. Die Applikation kann sowohl für iOS als auch für Android Endgeräte genutzt und heruntergeladen werden.

Von der Startseite der App (wie in Abbildung 2 gezeigt) gelangt man einerseits zum Nachschlagewerk „Tumoren & Therapien“, das sich in neun Tumorentitäten weiter unterteilt, sowie zum „Direkteinstieg Therapiefinder“. Hier sind derzeit insgesamt elf Algorithmus-basierte Abfragesysteme vorhanden.

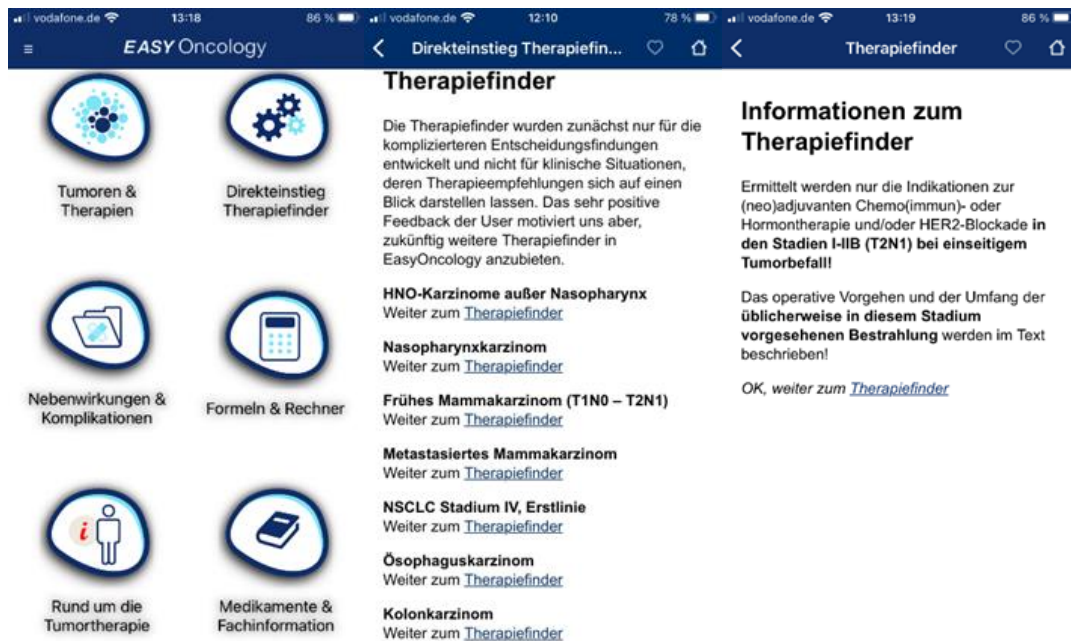


Abbildung 2: Easy Oncology Startseite, Direkteinstieg Therapiefinder und Informationen zum Therapiefinder frühes Mammakarzinom

Neben dem Direkteinstieg Therapiefinder können von der Startseite aus weitere Kategorien wie Informationen zu Nebenwirkungen und Komplikationen, Formeln und Rechner und auch Medikamente und Fachinformationen gewählt werden.

Die App ‚Easy Oncology‘ wurde bereits für die Therapieempfehlungen des Prostatakarzinoms, gastrointestinaler Karzinome und einiger weiterer Karzinome an der Universitätsklinik Köln getestet, verbessert und validiert.

Basis dieser Forschungsarbeit ist nun der vorhandene Algorithmus für die Therapieempfehlung des frühen, nicht metastasierten Mammakarzinoms der App ‚Easy Oncology‘.

2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist die Entwicklung eines Abfragealgorithmus, mit dem zuverlässig Therapieempfehlungen gegeben werden können. Schließlich besteht das Bestreben darin, diesen Algorithmus dann in realen Tumorboards unterstützend einzusetzen. Diese Forschungsarbeit untersucht hierbei den bestehenden Algorithmus der Smartphone-Applikation ‚Easy Oncology‘ als ein Experten-kuratiertes CDSS-Tool.

Die Hauptfragestellung besteht im Übereinstimmungsgrad der App-Empfehlungen des Algorithmus von ‚Easy Oncology‘ mit den realen Therapieempfehlungen des Tumorboards des

frühen primären Mammakarzinoms „M0“ der Universitätsklinik Köln nach betrachtetem Zeitraum. Hauptziel ist also insbesondere die Validierung des vorhandenen Algorithmus als geeignete Orientierungshilfe und Unterstützungs-Tool im klinischen Alltag. Im Prozess der Validierung der Applikation sollen Fehler identifiziert und soweit möglich behoben werden, um so den Algorithmus in seiner Eigenleistung deutlich zu verbessern und dadurch eine ausreichende Sicherheit bei der Nutzung der App zu gewährleisten. Darüber hinaus bietet sich die Möglichkeit, die Qualität der Tumorboard-Entscheidungen objektiv zu bewerten.

Drei verschiedene Nebenfragenstellungen werden untersucht.

Die erste Nebenfragestellung besteht darin, zu überprüfen, ob sich der Grad der Übereinstimmung im retrospektiven Zeitverlauf verändert. Diese Forschungsarbeit nimmt an, dass sich der Übereinstimmungsgrad im Laufe des Betrachtungszeitraumes erhöht, da sich die App auf dem aktuellen Stand der Forschung und Empfehlungen befindet.

Die zweite Nebenfragestellung erforscht in welchem Maße die App generell Tumorboard Fragestellungen des Mammakarzinoms abdecken kann und wo Probleme bestehen, die nicht durch die App lösbar sind.

Die dritte Nebenfragestellung untersucht die Übereinstimmungsraten in gewählten Subgruppen: nach Erkrankungsstadium (UICC), nach Alter, nach Menopausen- und nach Hormonrezeptor/Her2neu-Status.

Zusammengefasst ist das verfolgte Forschungsziel ein Beitrag zur Entwicklung eines transparenten Qualitätsmanagementsystems für Tumorzentren in Deutschland auf Einzelfallbasis.

3 Material und Methoden

3.1 Material

Die Primärdaten des „M0“ Mamma-Tumorboards wurden in zwei Computerprogrammen der Universitätsklinik Köln, ORBIS (Dedalus) und in ODSeasy (asthenis), erfasst. Retrospektiv wurde eine Primärdatentabelle angefertigt und daraus eine pseudonymisierte Auswertetabelle generiert, die keine personenbezogenen Daten enthielt (ohne Angabe von Wohnort, Krankenhaus-ID, Name, Vorname oder Geburtsdatum). Der Patientename wurde durch einen Fall-Identifikationscode und das Geburtsdatum durch das Lebensalter ersetzt. Der Beobachtungszeitraum der Tumorboard-Empfehlungen der Universitätsklinik Köln wurde auf die Jahre 2019 bis 2020 begrenzt. Weitere Daten, wie das Erkrankungsstadium, das Alter der Patienten, vorhandene Einträge zur Molekularpathologie (Hormonrezeptorstatus und Her2neu-Status) sowie Komorbidität, wurden in der Auswertetabelle zur Korrelation erfasst. Fehlende Daten wurden so weit wie möglich ergänzt.

3.1.1 Easy Oncology

„Easy Oncology“ ist eine Smartphone-Applikation und ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt. Die Entwicklung der App wurde unter Aufsicht einer interdisziplinär zusammengesetzten Gruppe erfahrener Fachärzte erfolgreich abgeschlossen. Ziel der Applikation ist es, die komplexen Standards der Onkologie in Diagnostik und Therapie schnell, intuitiv und übersichtlich darzustellen. Dabei richtet sich die App an Kollegen aller Fachrichtungen, die in die Behandlung onkologischer Patienten involviert sind und ein Behandlungskonzept erstellen oder nachvollziehen müssen. Des Weiteren bietet die App Informationen zu Therapienebenwirkungen, einzelnen Medikamenten, komplementären Behandlungen sowie zu sozialmedizinischer Unterstützung. Grundlage der App-Empfehlung ist eine Zusammenfassung der aktuellen deutschen und internationalen onkologischen Leitlinien sowie Empfehlungen einzelner Fachgesellschaften. Dabei werden auch relevante Neuzulassungen, die teils noch nicht in den Leitlinien erfasst sind, bei Therapieempfehlungen berücksichtigt und von führenden Spezialisten bestätigt. Herausgeber der Applikation sind Prof. Dr. Michael Hallek, PD Dr. Thomas Elter und Dr. Heinz-Wilhelm Esser. „Easy Oncology“ ist somit als ein auf Experten-Kuration-basierendes CDSS einzuordnen.

In dieser Forschungsarbeit wird nun der bestehende Therapiefinder-Algorithmus „Frühes Mammakarzinom (T1N0 -T2N1)“ als CDSS getestet.

3.1.2 Therapiefinder frühes Mammakarzinom

Der Therapiefinder-Algorithmus wurde basierend auf den S3- Leitlinien für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, sowie den AGO- Empfehlungen

zur Diagnostik früher und fortgeschrittener Mammakarzinome erstellt. Durch Mithilfe mehrerer qualifizierter Fachärzte wie Dr. Wolfram Malter, Leiter des Brustzentrums der Universitätsklinik Köln und PD Dr. Thomas Elter, wurde der Algorithmus in die Software der Applikation ‚Easy Oncology‘ implementiert.

Bei den Informationen zum Therapiefinder wird wiederholt ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Indikationen zur (neo)adjuvanten Chemo(immun)- oder Hormontherapie und/oder Her2-Blockade in den Stadien I-IIb bei einseitigem Tumorbefall ermittelt werden.

Der Algorithmus fragt zunächst immer nach Tumorgröße (T), Her2neu-Status und Hormonrezeptorstatus. Weitere benötigte abfragerrelevante Informationen können der Differenzierungsgrad, der Lymphknotenstatus, das Alter und der Menopausenstatus der Frau sein. In einigen Fällen werden Informationen zum Oncotype und der Ki67 benötigt. Erst nach Angabe aller erforderlichen Daten spricht die App eine Therapieempfehlung aus, die im blauen Kasten in der App angezeigt wird (siehe Abbildung 3).

The screenshot shows the 'Therapiefinder' app interface with the following data points:

Parameter	Value
Tumorgröße (T)	Tumor 5 -20mm (T1b-c)
HER2 Status	negativ
Hormonrezeptor	ER-/PgR-schwach positiv: ≥1%-10%
Differenzierung	G1-2
Lymphknotenstatus	N0
Alter	> 35 Jahre
Ki67%	Ki67 niedrig (≤10%)
Status	postmenopausal
Therapieempfehlung	Tamoxifen oder Aromatasehemmer über 5 Jahre.

Abbildung 3: Therapiefinder Beispiel Algorithmus frühes Mammakarzinom

3.1.3 Tumorboard primäres Mammakarzinom

Am CIO der Universitätsklinik Köln findet unter der Leitung von Dr. Wolfram Malter und Dr. Laura Paul einmal wöchentlich donnerstags das „M0“- Tumorboard des primären Mammakarzinoms statt. Die weiteren am Tumorboard beteiligten Fachrichtungen sind die Internistische Onkologie (Klinik I für Innere Medizin), die Gynäkologie/Senologie

(Brustzentrum), die Radiologie, die Pathologie sowie die Radio-Onkologie. Die Tumorboard-Empfehlung wird zertifizierungsgemäß nach der Besprechung in der elektronischen Patientenakte festgehalten.³⁴ Die behandelten Daten dieser Forschungsarbeit wurden aus den Tumorboard-Empfehlungen der Jahre 2019 bis 2020 gewonnen.

3.2 Methoden

In diesem Abschnitt der Forschungsarbeit werden die Studienmethoden beschrieben. Nach Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt die Datenextraktion- und Aufbereitung. Darauf folgt die Überprüfung der Übereinstimmung zwischen dem digitalen Therapiealgorithmus und den realen Tumorboard-Empfehlungen sowie die Bewertung dieser Übereinstimmung nach Kategorien. Zum Schluss findet die Validierung und Verbesserung des bestehenden Algorithmus statt.

3.2.1 Ethikvotum

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

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Studie wurden folgende Fälle ausgeschlossen: Patienten mit Duktalem Carcinoma in situ (DCIS) oder fortgeschrittenem Stadium (UICC IIB (T3N0), IIIA-C)), beidseitigem Befall wie auch einer Doppelung bei beidseitigem Befall. Darüber hinaus wurden Fälle bei denen Abfrageangaben für den Algorithmus fehlten, aus der Studie exkludiert, da sie die Auswertekriterien nicht erfüllten. Dies waren Fälle, bei denen Angaben zur Histologie fehlten oder der Oncotype für die Algorithmus Abfrage nicht vorlag, sodass die Anwendung des Algorithmus kein Ergebnis zeigte.

Demnach bestand die Studienpopulation ausschließlich aus Fällen weiblichen Geschlechts, die ein frühes, lokal begrenztes Stadium (UICC I, IIA, IIB (T2N1)) und einen einseitigen Befall aufwiesen und zudem im Jahr 2019-2020 im Tumorboard besprochen wurden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abbildung 4 dargestellt.

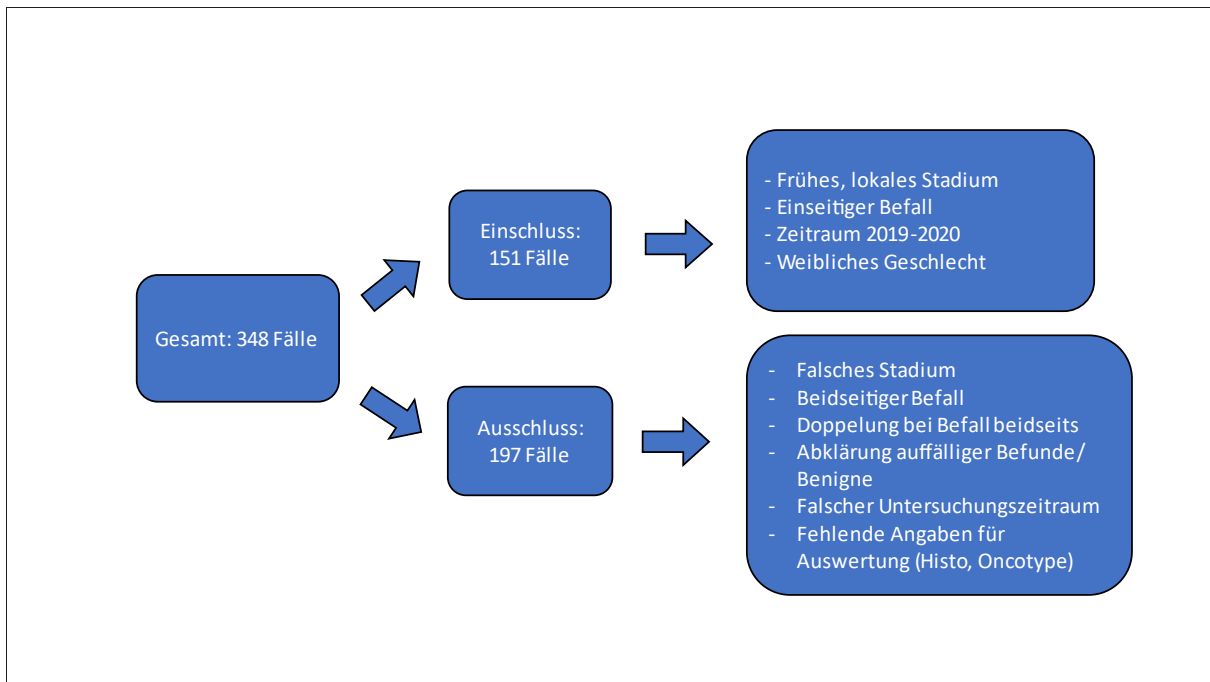


Abbildung 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

3.2.3 Datenextraktion und -aufbereitung

Zur medizinischen Dokumentation und zum Management der Patientenbehandlung werden an der Universitätsklinik Köln das Krankenhaus-Informationssystem ORBIS von Dedalus sowie die Software ODSeasy von asthenis benutzt. Die dort zum frühen Mammakarzinom generierten Einträge aus dem Untersuchungszeitraum 2019 bis 2020 wurden in Tabellenformat in Excel übertragen und zur weiteren Auswertung pseudonymisiert. Die einzelnen Variablen beinhalten Informationen zum Tumorstadium und zur Tumorbiologie. Auch die Empfehlungsentscheidungen des Tumorboards wurden als Variablen in Excel generiert.

3.2.4 Prüfung der Therapieempfehlungen auf Übereinstimmung

Nach Eingabe aller erforderlichen Tumordaten in den bereits bestehenden Therapiefinder-Algorithmus des frühen Mammakarzinoms der Applikation Easy Oncology wurde für jeden Fall eine Therapieempfehlung generiert. Diese Therapieempfehlung wurde anschließend retrospektiv der realen Tumorboard-Empfehlung des Brustzentrums der Universitätsklinik Köln gegenübergestellt. Das jeweilige Ergebnispärchen wurde miteinander verglichen und auf Übereinstimmung geprüft (siehe Abbildung 5). Im ersten Screening wurde die Übereinstimmung nur in die Kategorien ja und nein eingeteilt. Im zweiten Screening wurden die nicht übereinstimmenden Fälle weiter unterteilt nach concordant, for consideration und

non-concordant, not recommended. Diese methodische Einteilung wurde bereits in mehreren veröffentlichten Publikationen verwendet. ^{64,65,71}

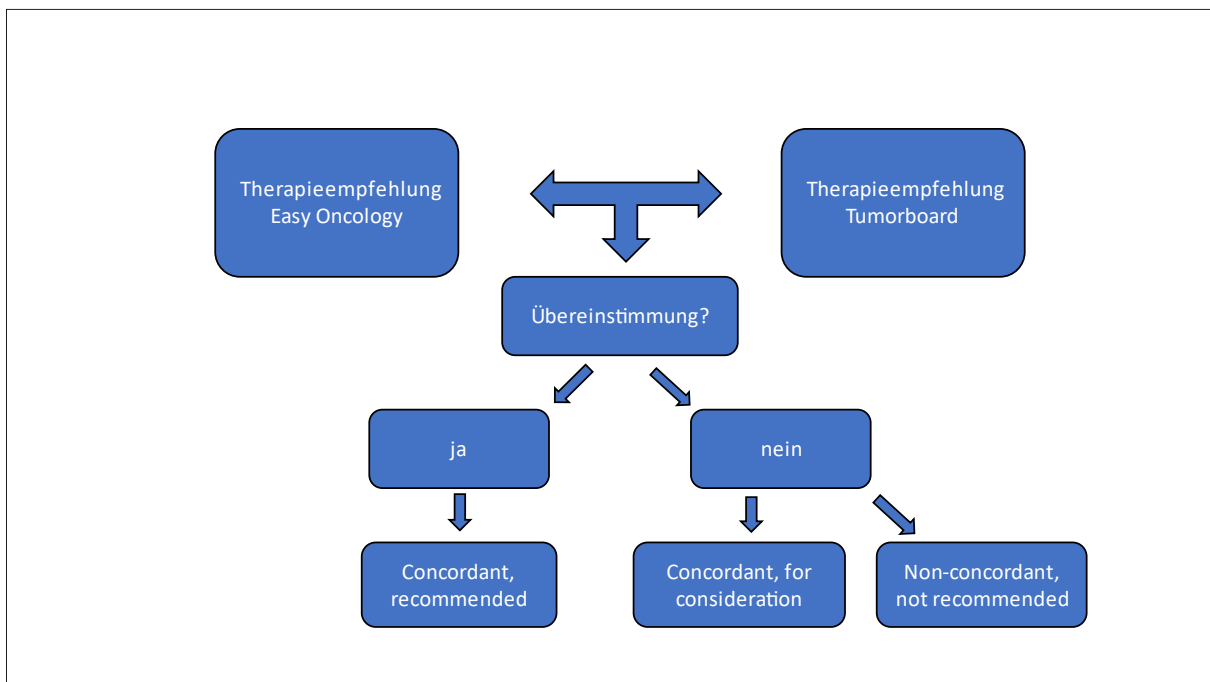


Abbildung 5: Ablauf Prüfung auf Übereinstimmung und Einordnung

Die Übereinstimmung wurde in drei Bewertungsstufen unterteilt:

1. **“concordant, recommended”** (direkte Übereinstimmung)
App und Tumorboard-Empfehlung sind identisch.
2. **“concordant, for consideration”** (korrekte alternative Entscheidung)
App und Tumorboard-Empfehlung sind zuerst nicht übereinstimmend (non-concordant/diskonkordant). Nach Überprüfung durch Experten wurde die Ursache der Differenz untersucht und der App oder dem Tumorboard als korrekte alternative Entscheidung (CAD) nach Best Practise Medicine (BPM) zugeordnet.
3. **“non-concordant, not recommended”** (keine Übereinstimmung, keine Empfehlung)
App und Tumorboard-Empfehlung haben keine Übereinstimmung. Die App oder das Tumorboard gibt eine inkorrekte Empfehlung bzw. Fehlentscheidung.

Bei nicht übereinstimmenden Ergebnispärchen wurde die Ursache der Differenz untersucht. Hier wurden Fehler identifiziert, analysiert und soweit möglich in Fehlerkategorien zusammengefasst. Diese Fehlerkategorien oder auch Einzelfälle wurden dann durch Spezialisten entweder als korrekte alternative Entscheidung bewertet oder als Fehlentscheidungen der App oder des Tumorboards zugeordnet und bewertet.

Als Übereinstimmung in der folgenden Auswertung wurden die Kategorien 1 “concordant, recommended” sowie Kategorie 2 “concordant, for consideration” gewertet.

3.2.5 Validierung des Abfragealgorithmus

Die im Rahmen der Auswertung identifizierten Fehler des Therapiealgorithmus werden diskutiert und bewertet. Mögliche Verbesserungen werden erarbeitet und in den Therapiealgorithmus implementiert.

4 Ergebnisse

Die deskriptive Statistik und Datenanalyse erfolgte mittels Microsoft Excel (Version 2302) sowie der Statistik Software IBM SPSS (Version 29.0.0.0). Grafiken und Tabellen wurden durch SPSS, Microsoft Excel und Power Point erstellt.

Im Zeitraum 2019 bis 2020 wurden insgesamt 348 Fälle im interdisziplinären Tumorboard besprochen und auf Einschlusskriterien (weiblich, einseitiger Tumor, lokalisiertes Stadium) für die weitere Analyse geprüft. 163 Fälle wurden aufgrund von fortgeschrittenem oder zu frühem Krankheitsstadium (n=96), bilateralen Tumoren (n=10), Falldoppelung bei beidseitigem Tumor (n=10), Abklärung auffälliger Befunde (n=39), männlichem Geschlecht (n=4) oder versehentlichen Fehleingaben/ falschem Untersuchungszeitraum (n=4) in der ersten Screening Runde herausgefiltert. Durch die Datenbereinigung konnten somit 185 Patientenfälle mit Fragen zum Behandlungskonzept eines lokalisierten Brustkrebses identifiziert werden. In der zweiten Screening Runde wurden 34 Fälle wegen fehlender Histologie und fehlenden Oncotypes aus der Auswertung ausgeschlossen. Demnach wurden letztlich 151 Fälle (43,4%) auf Übereinstimmung untersucht. 197 Fälle (56,6%) wurden somit insgesamt für die weiteren Untersuchungen aus der Studie ausgeschlossen, da sie die Einschluss- und Auswertekriterien nicht erfüllt haben. Der Screening Prozess bezüglich der konkreten Einschluss- und Auswertekriterien ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Screening Prozess bezüglich Einschluss- und Auswertekriterien

	Absolut	Prozent
Gesamtzahl	348	100%
1. Screening Runde		
Einschlusskriterien erfüllt	185	53,2%
Einschlusskriterien nicht erfüllt	163	46,8%
- Falsches Stadium	96	48,7%
- Beidseitiger Befall	10	5,0%
- Fall-Doppelung bei beidseitigem Befall	10	5,0%
- Abklärung auffälliger Befunde/ Benigne	39	19,8%
- Männliches Geschlecht	4	2,0%
- Falscher Untersuchungszeitraum	4	2,0%
2. Screening Runde		
- Fehlende Angaben für die Auswertung durch	34	17,2%
fehlende Histologie	19	9,6%
fehlende Angaben Oncotype	15	7,6%
Auswertekriterien erfüllt	151	43,4%

Auswertekriterien nicht erfüllt	194	56,6%
--	------------	--------------

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

Von den insgesamt 348 untersuchten Fällen aus dem Jahr 2019 bis 2020 erfüllten 151 Fälle (43,4%) die Einschluss- und Auswertekriterien der Studie und wurden weitergehend untersucht. Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Alle Patientinnen waren weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 56,7 Jahre, dabei lag die Altersspanne aller Patienten zwischen 29 und 91 Jahren und der Median bei 56 Jahren.

Prä- oder perimenopausal waren 37,1% (56) der Patienten, postmenopausal waren 62,9% (95). Der Menopausenstatus prä- und perimenopausal wurde zu einer Kategorie zusammengefasst, da im Abfragealgorithmus der App nur zwischen prä- und postmenopausal ausgewählt werden kann.

61,6% (93) der Patienten waren Hormonrezeptor positiv und Her2neu negativ (HR+/Her2-), 16,6% (25) der Fälle HR+/Her2+ und 15,2% (23) TNBC (triple negative Karzinome). HR-/Her2+ waren 6,6% (10).

Insgesamt waren 51% der Fälle UICC Stadium I, 40,4% Stadium II. Davon entsprachen 50,3% (76) der Fälle Stadium IA sowie 0,7% (1) IB. Stadium IIA entsprachen 31,1% (47) und Stadium IIB 9,3% (14). 8,6% (13) konnten aufgrund eines fehlenden histologischen Lymphknotenstatus (pN) keinem Stadium zugeordnet werden.

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation

Alter	In Jahren
Von - bis	29 - 91
Median	56,00
Mittelwert	56,71

Menopausenstatus	Absolut	Prozent
Prä-/ Perimenopausal	56	37,1%
Postmenopausal	95	62,9%

Hormonrezeptor-/ Her2neu-Status	Absolut	Prozent
HR+ Her2 +	25	16,6%
HR+ Her2 -	93	61,6%
HR - Her2 +	10	6,6%

TNBC	23	15,2%
------	----	-------

Legende: „+“ = positiv; „-“ = negativ, HR= Hormonrezeptor, Her2= Her2neu-Status, TNBC= triple negatives Mammakarzinom

UICC-Stadium	Absolut	Prozent
IA	76	50,3%
IB	1	0,7%
IIA	47	31,1%
IIB (T2 N1 M0)	14	9,3%
Fehlende Info pN	13	8,6%

4.2 Übereinstimmungsrate zwischen App und Tumorboard-Empfehlung

Die Gesamtübereinstimmungsrate sowie die Übereinstimmungsrate nach Subgruppen wie Alter, Menopausenstatus, UICC-Stadium und Hormonrezeptor-/Her2neu-Status, wurden errechnet.

Die Übereinstimmungsrate der gesamten Studienpopulation lag bei 91,4% (138). Dabei fand sich eine direkte Übereinstimmung (concordant, recommended) in 77,5% (117) der Fälle und eine korrekte alternative Entscheidung (CAD) (concordant, for consideration) bei weiteren 13,9% (21) der Fälle. Keine Übereinstimmung (non-concordant, not recommended) war in 8,6% (13) der Fälle vorliegend. Die Gesamtübereinstimmungsrate ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Übereinstimmungsrate

Übereinstimmungsrate	Absolut	Prozent
Gesamtübereinstimmung	138	91,4%
Concordant, recommended	117	77,5%
Concordant, for consideration	21	13,9%
- Hormontherapie neoadjuvant = adjuvant	9	6,0%
- Multimorbidität	5	3,3%
- Tumorboard-Entscheidung nicht dokumentiert	4	2,6%
- Studie korrekte Alternative	2	1,3%
- Oncotype intermediär	1	0,6%
Non-concordant, not recommended	13	8,6%
- App andere Empfehlung bei fehlendem Oncotype	10	6,6%
- Hormonrezeptor schwach positiv	3	2,0%
Gesamt	151	100%

4.2.1 Concordant, for consideration – korrekte alternative Entscheidung (CAD)

Als korrekte alternative Entscheidung (concordant, for consideration) wurden 13,9% (21) der Fälle gewertet. Diese Fälle waren in der ersten Auswertung diskordant. Bei der weiteren genaueren Untersuchung und Fehleranalyse konnten diese Fälle durch Experten als korrekte alternative Entscheidung gewertet werden und in verschiedene Kategorien unterteilt werden (siehe Tabelle 5). In 6,0% (9) der Fälle wurde eine Hormontherapie neoadjuvant durchgeführt, durch die App aber erst adjuvant empfohlen. Da die Hormontherapie aber letztlich durchgeführt wurde, wurde dies als CAD gewertet. In 3,3% (5) der Fälle ging es um multimorbide Patienten. Bei diesen Patientinnen hat die App aufgrund der Tumorbiologie eine korrekte alternative Therapieempfehlung ausgesprochen. Da diese aber aufgrund der Multimorbidität, die die App nicht berücksichtigt, durch das Tumorboard nicht empfohlen wurde, wurde diese Fallkonstellation als CAD gewertet. In 2,6% (4) der Fälle fehlte die finale Tumorboard-Empfehlung als Vergleichspaar. Andere 1,3% (2) zeigten bei Studienteilnahme eine korrekte alternative Entscheidung der App ‚Easy Oncology‘ und 0,6% (1) bei intermediärem Oncotype eine richtige Empfehlung durch die App.

4.2.2 Non-concordant, not recommended – keine Übereinstimmung

Keine Übereinstimmung (non-concordant, not recommended) zeigte sich in 8,6% (13) der Fälle. Hier fanden sich zwei verschiedene Fehlertypen, welche in Tabelle 5 dargestellt werden. In 6,6% (10) der Fälle wurde durch die App bei fehlendem Oncotype eine andere Empfehlung generiert. Diese besteht in der Empfehlung für eine Chemotherapie und ist nicht übereinstimmend mit den Empfehlungen des Tumorboards. In 3 Fällen (2,0%) war der Hormonrezeptorstatus schwach positiv und damit diskordant zur Tumorboard-Empfehlung.

4.2.3 Zweite Nebenfragestellung

Aufgrund der zuvor präsentierten Daten lässt sich die zweite Nebenfragestellung beantworten, die erforschte, in wie weit die App generell Tumorboard Fragestellungen des Mammakarzinoms abdecken konnte.

Von den 348 untersuchten Fällen, erfüllten nur 151 Fälle (43,4%) die Einschluss- und Auswertekriterien. 197 Fälle (56,6%) wurden aus der Studie exkludiert.

Eine direkte Übereinstimmung (concordant-recommended) fand sich bei 117 Fällen (33,6%). Somit ließen sich durch die Implementierung der App etwa ein Drittel der Fälle der Studienpopulation direkt beantworten. Wenn man die weiteren 34 Fälle (concordant-for consideration und not-concordant) betrachtete, ließen sich insgesamt (151), also weniger als die Hälfte aller besprochenen Tumorboard Patientinnen über den Algorithmus der Applikation beantworten (43,4%).

4.2.4 Dritte Nebenfragestellung (Subgruppenanalyse)

Da verschiedene Forschungsarbeiten mit IBMs WFO unterschiedliche Übereinstimmungsraten nach Kategorien wie Alter, UICC-Stadium und Hormonrezeptor-/Her2neu-Status zeigten, ^{64,65,71} wurde auch diese Studienpopulation weitergehend in bestimmten Subgruppen zusammengefasst und die Übereinstimmungsrate innerhalb dieser Subgruppen analysiert.

Es ist daher von großem Interesse für die vorliegende Arbeit, die Übereinstimmung von App und Tumorboard für die gewählten Subgruppen zu betrachten (siehe Abbildung 6-9). Die Subgruppen wurden in dieser Arbeit nach Patientenalter, Menopausenstatus, UICC-Stadium und Hormonrezeptor-/Her2neu-Status gebildet.

Dabei fanden sich folgende Ergebnisse: Die genaue Betrachtung des Patientenalters ergab die höchste Gesamtübereinstimmungsrate in der Altersgruppe unter 35 Jahren (100%). Auch in den anderen Altersgruppen gab es eine Gesamtübereinstimmung von etwa 90%. Die niedrigste direkte Übereinstimmung (concordant, recommended) fand sich in der Altersgruppe >70 Jahre mit 71,4% (siehe Abbildung 6).

Im Bezug auf den Menopausenstatus zeigte sich bei prä- und perimenopausalen Frauen eine höhere Gesamtübereinstimmung (94,6%) als bei postmenopausalen Frauen (89,5%). Dabei war die direkte Übereinstimmung bei den prä- und perimenopausalen Frauen niedriger (75%) (siehe Abbildung 7).

Nach UICC-Stadium zeigten Patienten in Stadium I (98% - 100%) höhere Gesamtübereinstimmungsraten von App- und Tumorboard-Empfehlung, als Patienten in Stadium II. UICC Stadium IIA wies eine Gesamtübereinstimmung von 83% auf, während diese bei Stadium IIB bei 71,4% lag. Im Stadium IIB zeigte sich auch die geringste direkte Übereinstimmung (50,0%) (siehe Abbildung 8).

Bei der Untersuchung der Übereinstimmung nach Rezeptorstatus lag die höchste Gesamtübereinstimmung bei HR+/ Her2- Karzinomen vor (100%). Auch TNBC (95%) und HR-/Her2+ Karzinome (90%) zeigten hohe Gesamtübereinstimmungsraten. Bei HR+/Her2- Karzinomen lag die niedrigste Gesamtübereinstimmung mit 88,2% vor (siehe Abbildung 9).

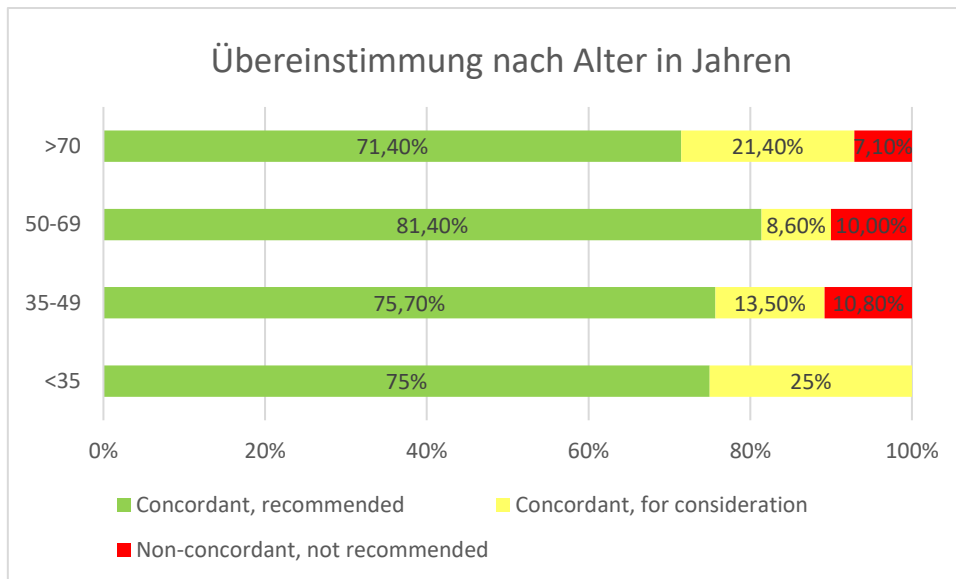


Abbildung 6: Übereinstimmung nach Alter

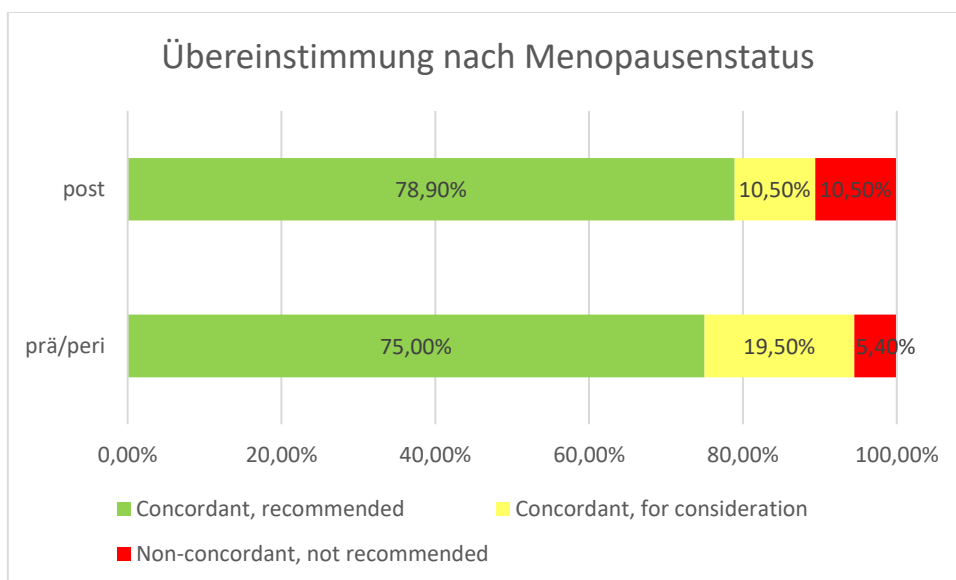


Abbildung 7: Übereinstimmung nach Menopausenstatus

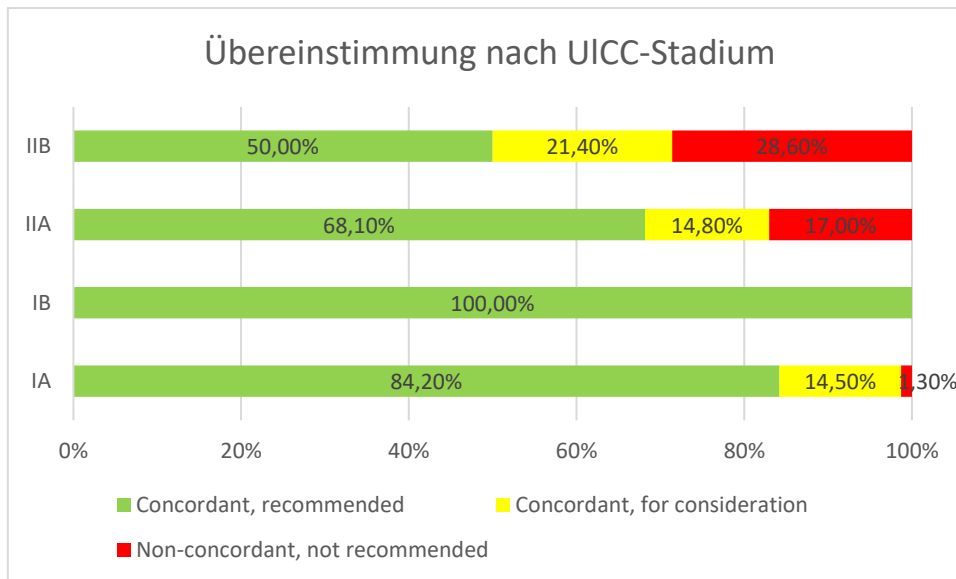
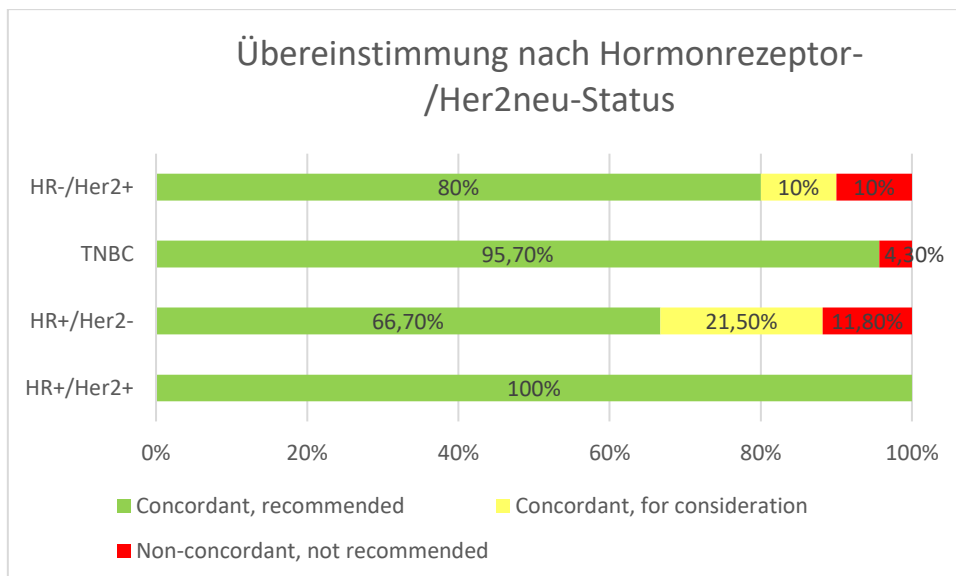


Abbildung 8: Übereinstimmung nach UICC-Stadium



Legende Abb.9: „+“ = positiv; „-“ = negativ; HR= Hormonrezeptor, Her2=Her2neu, TNBC= triple negative breast cancer

Abbildung 9: Übereinstimmung nach Hormonrezeptor-/Her2neu-Status

5 Diskussion

In diesem Abschnitt werden zuerst die Gesamtergebnisse vorgestellt und daraufhin die während der Durchführung und Auswertung der Studie gefundenen Fehler des Therapiealgorithmus erörtert. Diese Fehler führten zu einer Modifikation und Validierung des bestehenden Algorithmus der App ‚Easy Oncology‘. In weiteren Abschnitten werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse diskutiert und gefundene Limitationen der Studie und des Therapiefinders dargestellt. Zum Schluss der Diskussion erfolgt zuerst der Vergleich mit Vorarbeiten und darauf die Einordnung der Ergebnisse in einen Gesamtkontext. Dadurch lässt sich die Bedeutung der App für die klinische Praxis ableiten.

5.1 Diskussion des Gesamtergebnisses

Die Hauptfragestellung beschäftigte sich mit der Untersuchung der Übereinstimmungsrate zwischen der App-Empfehlung von ‚Easy Oncology‘ und der Therapieempfehlung des „M0“ Tumorboards der Universitätsklinik Köln.

Die Gesamtübereinstimmungsrate der Studienpopulation lag bei 91,4% (138). Dies lässt sich als gute Übereinstimmungsrate und damit als ein gutes Gesamtergebnis bewerten. Dabei war eine direkte Übereinstimmung (concordant, recommended) in 77,5% (117) der Fälle vorfindbar und eine teilweise Übereinstimmung (concordant, for consideration) bei weiteren 13,9% (21) der Fälle. Keine Übereinstimmung (non-concordant, not recommended) fand sich in 8,6% (13) der Fälle. Im folgenden Kapitel 5.6 erfolgt eine Einordnung der Ergebnisse und der Vergleich mit Vorarbeiten.

5.2 Fehleridentifikation und Validierung der Applikation

Die Hauptfragestellung dieser Forschungsarbeit bestand in der Fehleridentifikation und der damit verbundenen Fehlerdiskussion. Daraus folgte einerseits die Möglichkeit teilweise Fehler zu beheben, andererseits konnte untersucht werden, inwieweit die App überhaupt Fälle abdecken konnte und wo Schwierigkeiten in der Nutzung lagen. Dadurch konnte eine Validierung der App erzielt werden, die eine ausreichende Sicherheit bei der Anwendung des Therapiefinders gewährleisten kann.

Die Fehler, die in den Kategorien „non-concordant, not recommended“ und „concordant, for consideration“ identifiziert wurden, werden in der Diskussion als Hauptfehler mit weitreichender Konsequenz und als kleinere, technische Fehler klassifiziert. Im folgenden Abschnitt werden die gefundenen Fehler sowie deren Lösungsansätze beschrieben.

Insgesamt traten vier Hauptfehler auf:

Hormonrezeptor schwach positiv

Ein schwerwiegender Fehler der App war eine Untergliederung des Hormonrezeptorstatus in negativ (ER-/PR- negativ <10%) und positiv (ER-/PR- positiv >10%). Nach AGO Empfehlungsgrad 3 gilt ein ER-/PR- Status zwischen 1% - 10% als endokrin fraglich sensitiv. Durch neue Erkenntnisse⁷² bezüglich des Rezeptorstatus erfolgte eine neue Unterteilung in der App: ER-/PR- negativ bei <1% positiven Tumorzellen, ER-/PR- schwach positiv bei ≥1%-10% positiven Tumorzellen und ER/PR- positiv: ≥10% positiven Tumorzellen. Laut deutschen Experten ist ein Schwellenwert ≥1% für die Empfehlung einer adjuvanten endokrinen Therapie ausreichend.⁷² Diese Änderung wurde im April 2021 in den Algorithmus des Therapiefinders implementiert. Fehler, die bei drei Fällen aufgrund des Hormonrezeptorstatus auftraten, lagen vor allem in einem schwach positiven Hormonrezeptorstatus bei 1% - 9% positiven Tumorzellen und deren Anzeige als negativ im nicht validierten Algorithmus. In den Ergebnissen lassen sich diese Fehler unter HR schwach positiv in Tabelle 5 finden und sind als solche Fehler ausgewertet worden. Die Implementierung der neuen Kategorieneinteilung erfolgte schon während der Auswertung der Studie im Jahr 2021. Deshalb ist dieser Fehler bereits behoben und im neuen Algorithmus übereinstimmend (concordant, recommended). Somit besteht nun eine weitere Übereinstimmung in 2,0% (3) Fällen und die Gesamtübereinstimmung erhöht sich auf 93,4% (141).

App zeigt andere Empfehlung bei fehlendem Oncotype

Der zweite Hauptfehlerpunkt lag darin, dass die App bei fehlendem Oncotype trotzdem eine Therapieempfehlung generierte (vergleiche Tabelle 7). Diese Empfehlung bestand immer in einer adjuvanten Chemotherapie, während das Tumorboard auch ohne Oncotype zur Entscheidung kam, dass eine adjuvante CTX nicht erforderlich war. Hier wurde bislang keine Verbesserung für den Therapiealgorithmus gefunden.

In den Fehlererörterungen führte der Vergleich der Fallkonstellationen und der Tumorboard-Empfehlung dazu, dass aufgrund der Ki67 Entscheidungen getroffen werden können; diese aber hauptsächlich auf Erfahrungen der Experten beruhen. In 7 der 10 Fälle liegt die Ki67 <10%, bei 2 der 10 Fälle bei 10% - 12% und in einem Fall ist sie nicht vorhanden und stattdessen ein anderer Risikoscore (CTS5 Risk). In allen Fällen wird keine CTX empfohlen.

Der Stellenwert des Proliferationsindex Ki67 beim frühen HR+/Her2- Mammakarzinom wird seit Jahren diskutiert und führte bislang zu keinem eindeutigen Ergebnis. Während internationale Experten zu dem Schluss kommen, bei Patientinnen mit der Konstellation (früh, HR+/Her2-) und einer Ki67 ≥5% keine und ab einer Ki67 >30% eine CTX zu empfehlen, halten sich die deutschen Experten bezüglich eindeutiger Cut-off Werte zurück. Laut dieser gibt es keine definitiven Ki67-Grenzwerte in der (N0) Situation, die per se eine CTX indizieren. Bei

einer intermediären Ki67 (10-25%) sind weitere Kriterien zur Risikoabschätzung laut deutschen Experten heranzuziehen.⁷² Wie man die Ki67 anstatt des Oncotypes in diesen Fällen in den Algorithmus implementieren könnte und ob diese Überlegung überhaupt sinnvoll ist, bleibt demnach weiter zu diskutieren und abzuwarten. Klar ist, dass sich die Experten dafür erst einig werden müssen und eine Implementierung ohne eindeutigen Cut-off Wert für den Algorithmus nicht möglich ist.

Letztlich muss festgehalten werden, dass eine sichere Anwendung der App nur erfolgen kann, wenn ohne vorhandenen Oncotype keine App-Empfehlung generiert wird oder strikt darauf verwiesen wird, dass der Therapiefinder nur bei vorhandenem Oncotype angewendet werden darf. Dies wurde bisher noch nicht verbessert bzw. umgesetzt, da bei der Auswertung der Studie die Fehlersuche erst nach anderen Kategorien erfolgte und andere Erklärungsmöglichkeiten als Fehlergrund gesucht wurden. Somit war die Art von Fehler vorerst nicht so augenscheinlich wie andere gefundene Fehler. Diesen Punkt gilt es aber dennoch bei der nächsten Validierung der App zu verbessern.

App: Verweis auf Detailtext

Ein weiterer Fehler, der bei der Untersuchung der App aufgefallen ist, lag darin, dass die App bei fehlendem Oncotype oder fehlender bzw. nicht eindeutiger Ki67 keine App-Empfehlung generierte und auf den Detailtext verwies (siehe Abbildung 10). Als nicht eindeutige Ki67 im Abfragealgorithmus galt eine Ki67 zwischen >10% bis <25%.

Diese 15 Fälle wurden aus der Studie exkludiert, da hier kein Vergleich zwischen App und Tumorboard vorgenommen werden konnte und die Auswertekriterien somit nicht erfüllt waren (siehe Tabelle 3). Das Tumorboard kam aber auch ohne diese Informationen zu einer Therapieempfehlung. Letztlich bleibt positiv zu bewerten, dass die App hier ihre Grenzen kennt und bei nicht eindeutigen Informationen keine Empfehlung ausspricht.

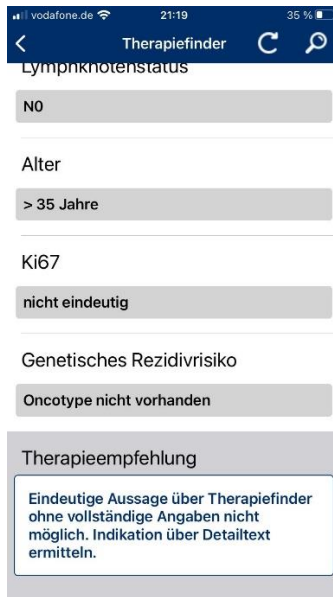


Abbildung 10: Anzeige keine Generierung einer Therapieempfehlung durch Easy Oncology

pN1mic

Ein weiterer in der Untersuchung aufgetretener Fehler war, dass man im Algorithmus beim Lymphknoten Status nur zwischen N0 und N1 wählen kann, nicht aber N1mic oder auch N1a. pN1mic gilt nicht wie pN1, sondern pN1mic wird in Tumorboard-Entscheidungen sogar gewertet wie pN0. Hier besteht laut Experten der Universitätsklinik Köln keine Indikation für eine CTX, die bei pN1 fast immer erforderlich ist. Dieses gefundene Problem gilt es bei der nächsten Überarbeitung des Algorithmus ebenfalls zu verbessern.

Weitere Fehler

Weitere Fälle, die bei vorliegender Diskonkordanz von Experten als teilweise übereinstimmend (concordant, for consideration) gewertet wurden, waren verschiedenen Ursprungs (siehe Tabelle 5) und wurden als kleinere Fehler gewertet.

Die App empfiehlt in ihrem Algorithmus nur eine adjuvante Hormontherapie. Wenn die Hormontherapie im Rahmen der Tumorboard-Empfehlung auch bereits neoadjuvant oder neoadjuvant- und adjuvant durchgeführt wurde, wurde das als teilweise CAD gewertet.

Multimorbidität wird in der vorliegenden Arbeit als das Bestehen von zwei oder mehr gleichzeitig bestehenden chronischen Erkrankungen definiert, die in der Behandlung als gleichrangig anzusehen sind.⁷³ Patienten, die aufgrund von erhöhtem Alter in Kombination mit mehreren Vor- und Begleiterkrankungen, durch das Tumorboard keine CTX mehr empfohlen bekommen haben, aufgrund ihrer Tumorbilologie nach Leitlinie aber eine CTX bekommen

sollten, wurden auch als teilweise übereinstimmend bewertet. Dies wird dadurch begründet, dass die App eine korrekte Therapieempfehlung nach Tumorbiologie generiert, bei ihrer Entscheidung jedoch keine patientenspezifischen Faktoren berücksichtigen kann. Letztlich gilt diese Konstellation als komplexer und nicht als Standardfall in der Bewertung. Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass durch Multimorbidität entstehende komplexe Fälle grundsätzlich nicht durch die App beantwortet werden sollen.

Bei den als fehlendes Tumorboard Vergleichspaar identifizierten Fällen wurde die Therapieempfehlung der App durch Experten überprüft und als korrekte alternative Entscheidung und somit als teilweise Übereinstimmung gewertet.

Zwei Fälle wurden in der Kategorie Studie korrekte Alternative zusammengefasst (siehe Tabelle 5). Hierbei handelt es sich jeweils um zwei Einzelfälle, bei denen die Patienten der Universitätsklinik Köln an der ADAPT oder an der POETIC Studie teilnahmen.

Die ADAPT (Adjuvant Dynamic marker- Adjusted Personalized Therapy) Studie untersuchte bei HR+/Her2- Brustkrebs im Frühstadium als angepasste personalisierte Therapie die endokrine Therapie plus Ribociclib im Vergleich zur Chemotherapie bei mittlerem Risiko.⁷⁴ Bei diesem Fall wurde eine CTX bei mittlerem Risiko adjuvant im Tumorboard beschlossen und durchgeführt, da kein Oncotype bestimmbar war. Nach Tumorbiologie konnte jedoch auch auf die CTX verzichtet werden. Dies entsprach der App Empfehlung und wurde als CAD (concordant, for consideration) gewertet.

Die POETIC (Peri-Operative Endocrine Therapy-Individualising Care) Studie, bei der es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie handelt, untersuchte HR+/Her2- frühe Brustkrebs-Patienten hinsichtlich eines langfristig verbesserten krankheitsbezogenen Outcomes bei einer perioperativen endokrinen Therapie mit Letrozol oder Anastrozol.^{75,76} Die Patientin erhielt nach Tumorboard-Entscheidung ausschließlich eine Hormontherapie (HRT). Der App Algorithmus generierte eine Empfehlung zur CTX, die bei pT1c N0 G3 als korrekte alternative Entscheidung gewertet wird.

Wenn der Oncotype vorliegt, dieser aber für die App erstmal nicht einzuordnen ist (intermediär = RS 11-25), wird in der App-Empfehlung durch den Therapiefinder auf den Detailtext verwiesen (siehe Abbildung 11). Hier werden verschiedene Situationen dargestellt und es ist entscheidend, dass der Detailtext gelesen wird, da sich hieraus eine Änderung der Therapieempfehlung (blauer Kasten) ergeben kann. In diesem Beispiel wird eine CTX (blauer Kasten) empfohlen, durch das Lesen des Detailtextes ist diese bei einem Oncotype von 15 aber wieder hinfällig. Dieser Fall wurde als eine CAD (concordant, for consideration) gewertet.

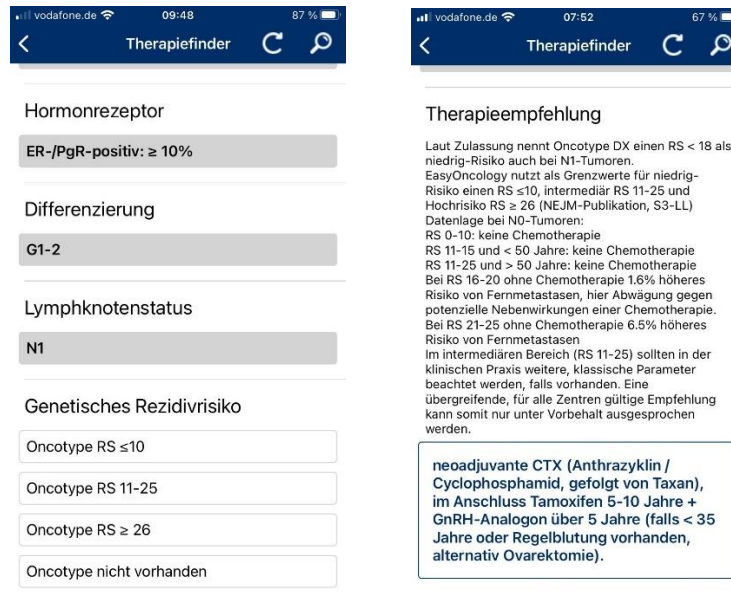


Abbildung 11: Easy Oncology Therapiefinder Anzeige Genetisches Rezidivrisiko/ Oncotype und Detailtext Therapieempfehlung

Ein weiterer Fehler war ein technischer Fehler in einem Kommentar Feld im Algorithmus der Therapieempfehlung. Dieser wurde erkannt und sofort behoben (Fall 8520).

Nach erfolgreicher Fehleridentifikation der App und teilweise vorgenommenen Verbesserungen des Therapiefinders ist die abschließende Übereinstimmung nach Validierung der App zwischen App und Tumorboard-Empfehlungen bei 93,4% (siehe Abbildung 12).

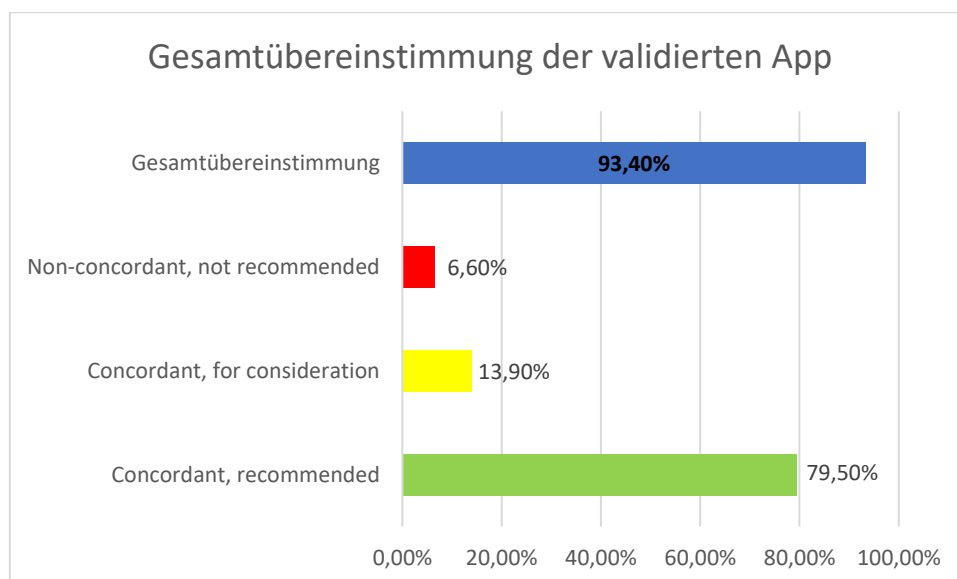


Abbildung 12: Gesamtübereinstimmung der validierten App

5.3 Diskussion der ersten und zweiten Nebenfragestellung

Die erste Nebenfragestellung bestand in der Überprüfung der Veränderung der Übereinstimmungsrate im retrospektiven Zeitverlauf. Die Zeitdiskrepanz zwischen Tumorboard-Empfehlung (2019-2020) und der im zeitlichen Vergleich späteren ‚Easy Oncology‘ App-Empfehlung (2021-2023) lag bei maximal drei bis vier Jahren. Die letzte Aktualisierung der Applikation erfolgte im April 2021. Letztlich ließ sich diese Fragestellung anhand der Daten nicht hinreichend beantworten und erfordert weitere Untersuchungen.

Die zweite Nebenfragestellung erforschte in welchem Maße die App generell Tumorboard Fragestellungen des Mammakarzinoms abdecken konnte und wo Probleme bestanden, die durch die App nicht lösbar waren. Durch die Implementierung der Applikation ließen sich etwa ein Drittel der Fälle der Studienpopulation direkt beantworten (33,6%). Wenn man die weiteren 34 Fälle (concordant-for consideration und not-concordant) betrachtete, ließen sich insgesamt weniger als die Hälfte aller besprochenen Tumorboard Patientinnen über den Algorithmus der Applikation beantworten (43,4%). Letztlich verbleibende Fehler oder bislang durch die App nicht lösbar, sind die 10 Fälle, bei denen der Oncotype fehlt und die App die Empfehlung zur CTX generiert. Dieses Problem ist bislang im Algorithmus noch nicht gelöst.

5.4 Diskussion der dritten Nebenfragestellung (Subgruppenanalyse)

Die dritte Nebenfragestellung untersuchte die Übereinstimmungsraten in gewählten Subgruppen: nach Erkrankungsstadium (UICC), nach Alter, nach Menopausenstatus und auch nach Hormonrezeptor-/Her2neu-Status. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zeigen, dass die Übereinstimmungsrate nach den gewählten Kategorien variiert.

Eine besonders hohe Übereinstimmung (100%) ist demnach mit niedrigem Alter (<35 Jahre) assoziiert. Je älter die Patienten (>70 Jahre), desto geringer war die direkte Übereinstimmung (71,4%). Dies lässt sich einerseits dadurch erklären, dass ältere Patientinnen eher multimorbide waren und damit in die Kategorie concordant, for consideration (CAD) fielen. Basierend auf der deskriptiven Statistik findet sich insgesamt kein Hinweis auf einen Unterschied in der Gesamtübereinstimmung nach Alter. Auch beim Menopausenstatus weisen prä- oder perimenopausale (94,6%) Frauen eine höhere Übereinstimmungsrate als postmenopausale (89,5%) Frauen auf. Gleichzeitig ist der Unterschied in der Gesamtübereinstimmung eher gering.

Nach UICC-Stadien wies Stadium I eine höhere Gesamtübereinstimmung (98,7% - %100%) auf. In Stadium IIA und IIB zeigten sich Übereinstimmungsraten zwischen 71,4% - 83%. In Stadium IIB ließ sich auch die niedrigste direkte Übereinstimmung mit 50,0% finden. Insgesamt waren nur 14 Fälle Stadium IIB. Als CAD (concordant, for consideration) bewertet, waren drei Fälle aufgrund von Multimorbidität und nicht übereinstimmend (non-concordant, not

recommended) vier Fälle vom Fehlertyp 2, wo eine CTX bei fehlendem Oncotype durch die App empfohlen wurde, laut Tumorboard aber nicht erforderlich war. Um dies weiter auf Signifikanz zu untersuchen, sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl an UICC Stadium IIB erforderlich.

Bei der Übereinstimmung nach Hormonrezeptor-/Her2neu-Status lag die höchste Gesamtübereinstimmung bei HR+/Her2+ Karzinomen vor (100%). Auch TNBC (95%) und HR-/Her2+ Karzinome (90%) zeigten hohe Gesamtübereinstimmungsrate. Bei HR+/Her2- Karzinomen lag die Gesamtübereinstimmung dagegen bei nur 88,2%. Hier lag keine Übereinstimmung in elf Fällen (11,8%) vor. Die Gründe hierfür liegen dabei vor allem in den Fehlern durch einen nicht vorhandenen Oncotype und der App-Empfehlung für eine CTX.

Somit ist das Fazit, dass sowohl der Rezeptorstatus als auch der Menopausenstatus wenig Einfluss auf die Übereinstimmungsrate haben. Das größte Problem für Diskonkordanz besteht im UICC Stadium IIB und in der Subgruppe Erhöhtes Alter (<70 Jahre).

5.5 Vergleich mit Vorarbeiten

An der Universitätsklinik Köln wurden bereits einige Forschungsarbeiten hinsichtlich des Vergleichs der Algorithmen der App Easy Oncology (EO) mit MDTB-Empfehlungen zu verschiedenen Tumorentitäten durchgeführt. Dabei zeigten sich Übereinstimmungsrate zwischen 87% bis 100%.

Die Übereinstimmungsrate beim Prostatakarzinom zwischen der App und dem Tumorboard der Universitätsklinik Köln lag bei 99,1%, in Subgruppen sogar bei 100%.⁷⁷ Die Konkordanzrate zwischen EO und den Entscheidungen des MDTB der Universitätsklinik Köln bezüglich zahlreicher Gastrointestinaler Tumorentitäten (Ösophagus-, Magen-, Kolon-, Rektum- und Pankreaskarzinom) zeigte Übereinstimmungsrate zwischen 90,4% bis 93,8%.

⁷⁸

Bei der Studie zum metastasierten Mammakarzinom konnten durch den Therapiefinder der App EO eine 87%ige Gesamtübereinstimmung erzielt werden.⁷⁹

Somit lassen die Ergebnisse dieser Studie mit einer Gesamtübereinstimmung von 91,4% beim frühen Mammakarzinom daran anknüpfen.

In zahlreichen Vorarbeiten mit IBMs WFO wurden verschiedene Übereinstimmungsrate erzielt. Bezüglich Brustkrebserkrankungen variierten diese Gesamtübereinstimmungsrate von 77% bis 93%.

Somashekhar et al. (2018) erzielten bei einer Studie in Indien zu Brustkrebs eine Übereinstimmungsrate zwischen Therapieempfehlungen von WFO und dem MDTB von 93%. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass bei Patientinnen im UICC Krankheitsstadium I oder IV eine geringere Übereinstimmung (80% bzw. 86%) vorhanden war als bei Patientinnen

im Krankheitsstadium II oder III (97% bzw. 95%). Dabei wurde festgestellt, dass das Patientenalter sowie das Brustkrebsstadium einen signifikanten Einfluss auf die Konkordanzrate haben und der Hormonrezeptorstatus (Konkordanz zwischen 92% und 95%) allein keinen Einfluss hat.⁶⁴

Zhou et al. (2019) wiesen in ihrer Studie mit WFO in China nur eine Übereinstimmungsrate bei Brustkrebserkrankungen von insgesamt 64,2% (77/120) (concordant, recommended) vor. Brustkrebs wurde hier nach molekularen Subgruppen in Luminal A, Luminal B und TNBC-Tumoren unterteilt. Die Übereinstimmung betrug bei Luminal B 68,8% und TNBC 59,4%. Außerdem untersuchten sie weitere Krebserkrankungen und verglichen die Therapieempfehlungen von WFO mit MDTBs. Die Ergebnisse zeigten eine große Varianz. Die höchste Übereinstimmung wurde mit 96% beim Ovarialkarzinom erzielt. Brust- und Lungenkrebs kamen auf eine Konkordanzrate von etwa 80% (concordant, recommended und concordant, for consideration). Weniger konkordant waren mit 74% das Rektumkarzinom sowie mit 64% das Kolonkarzinom und der Gebärmutterhalskrebs. Die Konkordanz bei Gastrointestinalen Tumoren lag bei nur 12%.⁶⁵

Zhao et al. (2020) führten eine andere Studie zur Übereinstimmungsrate zwischen WFO und MDTB-Therapieempfehlungen bei Brustkrebs in China durch. Hier lag die Konkordanz bei 77%. Auch hier wurden vor allem das Patientenalter sowie das Brustkrebsstadium als Faktoren für eine Varianz in der Übereinstimmung identifiziert. Darüber hinaus sah Zhao et al. den Hauptgrund für eine niedrige Konkordanz in der Entscheidung für oder gegen eine CTX.⁷¹

Die Subgruppenanalysen dieser Arbeit zeigen im Vergleich mit Somashekhar et al. eine höhere Konkordanz in UICC Stadium I (98,7%-100%), jedoch eine deutlichere Diskonkordanz in UICC Stadium IIB. Dass ein höheres Patientenalter einen signifikanten Einfluss auf die Übereinstimmungsrate hat, kann diese Studie zum Teil bestätigen. Die von Zhao et al. beschriebene niedrige Konkordanz durch die Entscheidung für oder gegen eine CTX kann durch diese Studie bestätigt werden. Die gewählten Subgruppen von Zhou et al. nach Luminal A und Luminal B- Tumoren kann mit dieser Studie nicht verglichen werden, da hier einzig Subgruppen nach Hormonrezeptoren und Her2 Status ohne Ki67 gewählt wurden. Die TNBC-Subgruppe kann trotzdem verglichen werden und hier findet sich im Vergleich eine höhere Konkordanz (concordant, recommended) (59,4% WFO Zhou et al. versus 95,7% Easy Oncology und Tumorboard Universitätsklinik Köln%).

5.6 Limitationen

Im Folgenden werden Limitationen der Studie betrachtet, um eine korrekte Einordnung der Studienergebnisse zu ermöglichen. Die Limitationen ergeben sich insbesondere aus dem Studiendesign und dem Therapiealgorithmus.

5.6.1 Limitationen der Studie

Mögliche Schwächen der Forschungsarbeit könnten in einer zu geringen Fallzahl und somit einer verringerten statistischen Signifikanz oder verringerten Power liegen. Wie bereits zuvor in der Nebenfragestellung diskutiert, erfüllten von den 348 untersuchten Fällen, 151 Fälle (43,4%) die Einschlusskriterien. 197 Fälle (56,6%) wurden aus der Studie exkludiert. Im Vergleich mit der Forschungsarbeit zum Therapiefinder „metastasiertes Mammakarzinom“ (6% - 7%) erfüllten mehr Fälle die Einschlusskriterien und es konnte insgesamt eine höhere Fallzahl erreicht werden.⁷⁹ Trotzdem würde eine noch höhere Fallzahl signifikantere Ergebnisse erzielen und die Power der Studie erhöhen.

Eine weitere Limitation der Studie ist ein mögliches Entwicklungs-Bias: Die alleinige Zusammenarbeit mit dem Brustkrebszentrum der Universitätsklinik Köln könnte auf einen „Single Center Bias“ hinweisen. Das Risiko von Overfitting bei der Entwicklung des Decision Support Systems (DSS) könnte bestehen.

Das Studiendesign ist eine retrospektive Beobachtungsstudie, die wegen ihres Studiendesigns nicht den höchsten Evidenzgrad erreichen kann. Auch die Zeitdiskrepanz zwischen Tumorboard-Empfehlung (2019-2020) und der im zeitlichen Vergleich späteren ‚Easy Oncology‘ App-Empfehlung (2021-2023) könnte zu nicht übereinstimmenden Ergebnissen beitragen, beispielsweise im Rahmen einer Leitlinienänderung. Konkret bestätigt werden konnte dies bei der Durchführung dieser Forschungsarbeit jedoch nicht.

Schließlich bleibt die statistische Begrenzung als Limitation aufzulisten: Die verwendete Methodik zur Bestimmung der Konkordanzraten ist rein deskriptiver Natur. Es können auf diese Weise keine Schlussfolgerungen über klinische Vorteile gezogen werden.

5.6.2 Limitationen des Therapiealgorithmus

Einige der Limitationen des Therapiealgorithmus lassen sich über die Ausschlusskriterien der Studie erklären. Der Therapiefinder kann nicht für doppelseitigen Befall angewendet werden. Hierbei handelt es sich um einen komplexeren Fall, der im Tumorboard besprochen werden muss. In dieser Studie belief sich die Anzahl doppelseitiger Fälle auf insgesamt 2,8% (10/348). Somit deckt der Algorithmus nur die einfachen, einseitigen Standardfälle ab.

Der Therapiefinder ist explizit für das frühe, nicht metastasierte Mammakarzinom konzipiert worden und kann somit andere frühere oder spätere Stadien in seinem Algorithmus nicht abbilden. Insgesamt entsprechen in Deutschland 81% der Fälle bei Brustkrebs Erstdiagnose UICC Stadium I und II.⁵ Diese Zahl verdeutlicht erneut die Relevanz. Bereits fortgeschrittene, metastasierte Karzinome oder Rezidiv Erkrankungen können über den anderen Therapiefinder „Therapiefinder metastasiertes Mammakarzinom“ ermittelt werden, jedoch gelten auch hierbei einige Limitationen zu beachten.

Da nur einer von 100 Fällen bei Brustkrebs das männliche Geschlecht betrifft⁵, gehört diese Konstellation auch nicht zu den Standardfällen und wird durch den Algorithmus der App nicht abgedeckt.

Auch müssen für das korrekte Arbeiten des Therapiefinders alle benötigten Informationen des Abfragealgorithmus vorhanden sein, insbesondere die Histologie, aber auch der Oncotype (wie Tabelle 3 verdeutlicht).

Durch die Betrachtung von inkorrekten oder alternativen Entscheidungen des Therapiealgorithmus lassen sich weitere Limitationen identifizieren.

Bei einem nicht erfassten Oncotype (genetisches Risikoprofil) empfiehlt die Applikation aus Sicherheit immer eine CTX. Im Tumorboard können darüber hinaus Entscheidungen gegen eine CTX getroffen werden, aufgrund klinischer Erfahrung und anderer, durch die App nicht erfassbarer Parameter. An dieser Stelle wie bereits zuvor erläutert, ergaben die Untersuchungen, dass die einzige sichere Möglichkeit ohne vorhandenen Oncotype darin besteht, dass die App keine Empfehlung generiert oder strikt darauf verweisen muss, dass der Therapiefinder nur bei vorhandenem Oncotype angewendet werden darf.

Der Therapiefinder kann Tumorboard-Entscheidungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht ersetzen. Hierfür spricht neben den Fehlentscheidungen der App, dass nur 151 der 348 Fälle des frühen Mammakarzinoms an der Universitätsklinik Köln im Jahr 2019 bis 2020 für eine Therapieentscheidung durch die App in Frage gekommen sind. Die direkte Übereinstimmung lag bei 117 Fällen. Das heißt, dass nur etwa 33,6% (117/348) bis maximal 43% (151/348) der Fälle überhaupt durch die App beantwortet werden können.

5.7 Bedeutung der Ergebnisse für den Gesamtkontext

Die unter anderem durch den Nationalen Krebsplan²⁵ und die Nationale Dekade gegen Krebs²⁶ geforderte Weiterentwicklung onkologischer Versorgungsstrukturen, werden durch die Implementierung und Verwendung der Applikation angesprochen und umgesetzt.

Die im Zertifizierungsverfahren der DKG²⁷ geforderten Fallbesprechungen eines jeden Tumorpatienten im Rahmen der Qualitätssicherung gestalten sich bei der zunehmenden Anzahl an Krebserkrankungen¹ schwierig und nicht mehr realisierbar.

Weil in Studien zur Evidenz und Qualität von Tumorboards jedoch gezeigt werden konnte, dass die Durchführung von Tumorboards einerseits die Einhaltung von Leitlinien verbessert, andererseits zu einem besseren Überleben von Patienten führt und darüber hinaus die Teilnahme an Studien fördert³⁷⁻³⁹, wird an der Durchführung festgehalten. Gleichzeitig müssen die aktuellen Probleme bei der Durchführung von Tumorboards adressiert und eine Suche nach Lösungen thematisiert werden. Denn der im klinischen Alltag vorherrschende

Zeitmangel und die übermäßig zunehmenden Fallzahlen lassen sich vorerst nicht einfach und schnell beseitigen.⁴³

An dieser Stelle können klinische Entscheidungsunterstützungssysteme ansetzen und klinisch tätige Ärzte entlasten.

Die Ergebnisse dieser Studie sowie auch die anderer Vorarbeiten, die an der Universitätsklinik Köln⁷⁷⁻⁷⁹ durchgeführt wurden, zeigen, dass die Algorithmen der App ‚Easy Oncology‘ als ein auf Expertenwissen-basierendes CDSS in Anwendung ein sicheres Tool darstellen und klinisch tätige Ärzte im Alltag unterstützen können. Dabei deckt die App definierte Standardfälle ab und kann dem Tumorboard dadurch mehr Diskussionszeit für komplexere, nicht dem Standard entsprechende Fälle liefern. Zu beachten gilt es, dass die Anwendung explizit an ärztliches Personal gerichtet ist. Bei der Entscheidungsfindung von komplexeren Fällen ist die multidisziplinäre Diskussion hinsichtlich Vor- und Begleiterkrankungen, sowie entscheidender patienteneigener Faktoren wie beispielsweise der klinischen Fitness, der App weitaus überlegen. Wie zuvor bereits beschrieben, zeigen sich ähnlich gute Ergebnisse in der Konkordanz zwischen den Algorithmen der App Easy Oncology mit Tumorboards im Vergleich zu den Empfehlungen von IBMs Watson for Oncology.

Auch bezüglich der im Rahmen der Digitalisierung schnell fortschreitenden neuen Erkenntnisse und Entwicklungen, stellt die App eine mögliche sichere Lösung in Bezug auf Standardfälle dar. Durch die stetige Validierung ist sichergestellt, dass alle Anwender auf dem klinisch neuesten Stand der Wissenschaft bleiben. Hierdurch würde auch kleineren Kliniken, die nicht als onkologisches Spitzenzentrum (CCC) arbeiten, eine denkbar qualitativ hochwertigere Patientenversorgung ermöglicht.

Nicht zuletzt besteht durch die Implementierung der App das Potenzial die Kosten des Gesundheitssystems zu senken. Hier müssen weitere Studien durchgeführt werden um exakte Kosteneinsparungen berechnen zu können. Die Vermutung dieses Effektes liegt aber sehr nahe und lässt sich durch bereits durchgeführte Studien begründen, die zeigten, dass leitlinienkonforme Behandlungen im Vergleich zu nicht leitlinienkonformen Therapien Kosten einsparen.⁸⁰ Im Bezug auf die Anwendung der App käme ein weiterer Effekt dazu. Da gleichzeitig auch Personalkosten- und Ressourcen, die im Rahmen der Besprechung von Standardfälle im Tumorboard erforderlich wären und damit einen hohen finanziellen Aspekt darstellen, geschont werden würden.

5.8 Abschließende Zusammenfassung

Die durchgeführte Studie untersucht die Implementierung der digitalen Applikation ‚Easy Oncology‘ in Hinblick auf die Validierung und Qualitätssicherung beim Tumorboard des frühen, nicht metastasierten Mammakarzinom. Das verfolgte Forschungsziel bestand demnach darin,

einen Beitrag zur Entwicklung eines transparenten Qualitätsmanagementsystems für Tumorzentren in Deutschland auf Einzelfallbasis zu leisten.

Dabei verdeutlichen die Ergebnisse, dass die Applikation das etablierte, multidisziplinäre "M0"-Tumorboard in verschiedenen Aspekten unterstützen kann. Darüber hinaus wurden Limitationen der App und des Therapiefinders des frühen Mammakarzinoms herausgearbeitet und gezeigt, dass komplexere, nicht standardisierte Fälle durch die App nicht abgedeckt werden können. In Bezug auf einfache Standardfälle bietet die App ein qualitativ hochwertiges, validiertes Kontroll-Tool, um Therapieempfehlungen in kürzerer Zeit abzusichern und zu überprüfen.

Bei fachärztlicher Anwendung der App vor dem Stattfinden des Tumorboards kann der Therapiefinder in Bezug auf die unkomplizierten Standardfälle eine Therapieempfehlung generieren, die zukünftig bewirken könnte, dass auf eine Vorstellung und Diskussion des Falls im Tumorboard verzichtet wird. Hier wäre die Integration des Algorithmus der App in die Anmeldemaske vom Tumorboard eine einfache Lösung und es könnten etwa ein Drittel (33,6 % - ca. 43 %) der Fälle vorab entschieden werden. Die dadurch gewonnene Zeit, könnte für ausführlichere Diskussionen der komplexeren Fälle genutzt werden und teilnehmende Ärzte des MDTBs auf diese Weise entlasten. Komplexere Fälle schließen Patientinnen mit mehreren Vorerkrankungen oder anderen behandlungsrelevanten Details ein.

Des Weiteren sorgt die stetig aktualisierte und validierte Applikation im Rahmen der Qualitätssicherung von Tumorboards dafür, dass alle beteiligten Fachrichtungen auf dem aktuellen Wissensstand bleiben.

5.9 Ausblick

Im Hinblick auf die Qualitätssicherung von Tumorboards und der App ‚Easy Oncology‘ sollten weitere Studien erfolgen und Cross-Validierungen angestrebt werden. Andere Kliniken, die beispielsweise nicht als Onkologisches Spitzenzentrum an einer Universitätsklinik arbeiten, könnten ihre Tumorboard-Entscheidungen mit der App kontrollieren und so ihre Tumorboard-Entscheidungen qualitativ messbar machen.

Für die Bearbeitung komplexerer Fälle werden weitere Entwicklungen von KI und eine Weiterentwicklung dieses auf EK basierten CDSS benötigt. Mit der Beteiligung von Maschinellen- und Deep Learning könnten hier neue Erkenntnisse geschaffen werden. Laut der Erklärung des deutschen Ethikrats für den Medizinbereich gilt bei der Entwicklung und Nutzung von KI-Produkten insbesondere auf eine umfassende Qualitätssicherung zu achten. Wichtige zu beachtende Punkte im Umgang mit KI sind zum einen die Vermeidung ärztlicher Kompetenzverluste und zum anderen der Datenschutz der Patienten. Der Ethikrat appelliert im Besonderen daran, das Vertrauensverhältnis zwischen allen beteiligten Personen zu schützen und die vollständige Ersetzung medizinischer Fachkräfte zu vermeiden.⁵⁴

Die als einfache Lösung vorgeschlagene Implementation und Integration des Algorithmus der App in die Anmeldemaske des Tumorboards erfolgt als nächster Schritt in Kooperation mit etablierten Tumorboard-Software Herstellern. Hier können nun genaue Daten bezüglich der Nutzung und Praktikabilität der Algorithmus-Implementierung in die klinische Praxis gewonnen werden. Darüber hinaus lassen sich explizite Daten hinsichtlich der Kosten- und Zeitersparnis bei Standardfällen sowie der gewonnenen Zeit für komplexere Fälle generieren.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Onko Internetportal. Brustkrebs. Wie häufig ist Brustkrebs? <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html> (Zuletzt abgerufen am 03.02.2023).
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- 3 Bungartz KD, Lalowski K, Elkin SK. Making the right calls in precision oncology. *Nature Biotechnology* 2018; **36**: 692–96. <https://doi.org/10.1038/nbt.4214>.
- 4 International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars> (Zuletzt abgerufen am 13.02.2023).
- 5 Erdmann F, Spix C, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018., 2021.
- 6 World Health Organization. Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2023).
- 7 Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs - Brustkrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (Zuletzt abgerufen am 06.02.2023).
- 8 Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; **17**: 43–46. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43>.
- 9 Zohre M, Hamid S. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world, *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2019: 151–64.
- 10 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2023).
- 11 Deutsches Krebsforschungszentrum. Krebsinformationsdienst. Brustkrebs: Risiken und Verbeugung. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/risiko-vorbeugen.php> (Zuletzt abgerufen am 13.02.2023).

- 12 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brustkrebs. Risikofaktoren für Brustkrebs. <https://www.gesundheitsinformation.de/risikofaktoren-fuer-brustkrebs.html> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2023).
- 13 Kommission Mamma (vertreten durch: Wolfgang Janni), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., ed. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Empfehlungen der AGO Kommission Mamma. München: Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2020.
- 14 Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (Zuletzt abgerufen am 06.07.2024).
- 15 Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau: 201–76. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-21131-7.00002-3>.
- 16 Bundesministerium für Gesundheit. Krebsfrüherkennung. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krebsfrueherkennung.html> (Zuletzt abgerufen am 06.07.2024).
- 17 Glatz U. Mammographie-Screening senkt Brustkrebssterblichkeit deutlich. *Dtsch med Wochenschr* 2013; **138**: 408–09. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329080>.
- 18 Bick U. Mammographie-Screening in Deutschland: Wie, wann und warum? *Rofo* 2006; **178**: 957–69. <https://doi.org/10.1055/s-2006-926959>.
- 19 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. *Science* 1987: 177–82.
- 20 Sychra K. Neoadjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom - Bestimmung von Ki-67 und tumorinfiltrierenden Lymphozyten in intermediären Biopsien, 2021.
- 21 James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours, 2017.

- 22 Giuliano AE, Md, Connolly JL, et al. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2017: 290–303.
- 23 Wörmann B., Aebi S., Balic M. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html#ID0EP1AE> (Zuletzt abgerufen am 06.07.2024).
- 24 Onko Internetportal. Zielgerichtete Therapie bei Brustkrebs. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/therapie/molekularbiologische-therapie.html> (Zuletzt abgerufen am 07.07.2024).
- 25 Bundesministerium für Gesundheit. Ziele des Nationalen Krebsplans. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/ziele-des-nationalen-krebsplans.html> (Zuletzt abgerufen am 06.07.2024).
- 26 Bundesministerium für Bildung und Forschung. Gemeinsame Erklärung Nationale Dekade gegen Krebs 2019 – 2029. https://www.dekade-gegen-krebs.de/de/home/home_node.html (Zuletzt abgerufen am 16.03.2023).
- 27 Deutsche Krebsgesellschaft. Das Zertifizierungsprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft | DKG. <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung.html> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2023).
- 28 Deutsche Krebsgesellschaft. Zertifizierung. Zentrumssuche. <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/zentrumssuche.html> (Zuletzt abgerufen am 13.02.2023).
- 29 Onko Internetportal. Glossar - die Bedeutung der wichtigsten Krebsbegriffe. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/glossar.html#T> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2023).
- 30 Hermes-Moll ea. Multidisziplinäre Tumorkonferenzen in Deutschland. *MVF* 2021; **14**: 57–61. <https://doi.org/10.24945/MVF.05.21.1866-0533.2346>.
- 31 Berardi R, Morgese F, Rinaldi S, et al. Benefits and Limitations of a Multidisciplinary Approach in Cancer Patient Management. *Cancer Manag Res* 2020; **12**: 9363–74. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S220976>.

- 32 Kleeberg UR. Ein Blick zurück und drei nach vorn! *Info Onkol.* 2018; **21**: 3–5. <https://doi.org/10.1007/s15004-018-6085-5>.
- 33 Lamb B, Green JSA, Vincent C, Sevdalis N. Decision making in surgical oncology. *Surg Oncol* 2011; **20**: 163–68. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2010.07.007>.
- 34 Universitätsklinikum Köln. Tumorboards - Interdisziplinäre Fallkonferenzen im CIO. <https://cio.uk-koeln.de/informationenkontakt/tumorboards/> (Zuletzt abgerufen am 22.02.2023).
- 35 DKG und Deutsche Gesellschaft für Senologie. Erhebungsbogen für Brustkrebszentren. <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html> (Zuletzt abgerufen am 06.07.2024).
- 36 El Saghir NS, Keating NL, Carlson RW, Khoury KE, Fallowfield L. Tumor boards: optimizing the structure and improving efficiency of multidisciplinary management of patients with cancer worldwide. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014: e461-6. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.e461.
- 37 Hahlweg P, Didi S, Kriston L, Härter M, Nestoriuc Y, Scholl I. Process quality of decision-making in multidisciplinary cancer team meetings: a structured observational study. *BMC Cancer* 2017; **17**: 772. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3768-5>.
- 38 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>.
- 39 Kehl KL, Landrum MB, Kahn KL, Gray SW, Chen AB, Keating NL. Tumor board participation among physicians caring for patients with lung or colorectal cancer. *J Oncol Pract* 2015; **11**: e267-78. <https://doi.org/10.1200/JOP.2015.003673>.
- 40 Homayounfar K, Lordick F, Ghadimi M. Multidisziplinäre Tumorboards- trotz Problemen unverzichtbar. *Dtsch Arztebl* 2014; **111(22): A 998–1001** 2014: 998–1001.
- 41 Offermanns G, Koldžić E, Schweiger A. Qualitätsentwicklung in der onkologischen Versorgung durch multiprofessionelle Teamarbeit am Beispiel von Tumorboards: ein Überblick 2019: 205–07.
- 42 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>.

- 43 Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JSA, Sevdalis N. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**: 2116–25. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1675-6>.
- 44 Bundesministerium für Bildung und Forschung. Forschung gestalten: Personalisierte Medizin. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/personalisierte-medizin-9457.php> (Zuletzt abgerufen am 17.03.2023).
- 45 Bundesministerium für Bildung und Forschung. Personalisierte Medizin. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/personalisierte-medizin-9459.php> (Zuletzt abgerufen am 17.03.2023).
- 46 Bundesministerium für Gesundheit. Digitalisierung im Gesundheitswesen. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/digitalisierung/digitalisierung-im-gesundheitswesen.html> (Zuletzt abgerufen am 16.02.2023).
- 47 Gesellschaft für Gesundheitsmarktanalyse, Amboss. Digitale Unterstützungssysteme in der Medizin. <https://www.amboss.com/de/studie> (Zuletzt abgerufen am 06.07.2024).
- 48 Shortliffe EH. Computer Programs to Support Clinical Decision Making. *JAMA* 1987: 61–66.
- 49 Beeler PE, Bates DW, Hug BL. Clinical decision support systems. *Swiss Med Wkly* 2014; **144**: w14073. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.14073>.
- 50 Jörg J. Digitalisierung in der Medizin. Wie Gesundheits-Apps, Telemedizin, künstliche Intelligenz und Robotik das Gesundheitswesen revolutionieren. Berlin, Heidelberg: Springer, 2018.
- 51 Kreuzer RT, Sirrenberg M. Künstliche Intelligenz verstehen. Grundlagen - Use-Cases - unternehmenseigene KI-Journey. Wiesbaden: Springer Gabler, 2019.
- 52 Görz G, Schneeberger J. Handbuch der Künstlichen Intelligenz. De Gruyter, 2010.
- 53 Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthc J* 2019; **6**: 94–98. <https://doi.org/10.7861/futurehosp.6-2-94>.
- 54 Deutscher Ethikrat. Ethikrat: Künstliche Intelligenz darf menschliche Entfaltung nicht vermindern. Berlin, 2023.

- 55 Beiter R, Doria J, Gottschaller S, Kaeber F, Kegel J, Leipold C. Fühlt sich das noch gut an? Ein quantitativ-qualitatives Forschungsprojekt zur Akzeptanz der Künstlichen Intelligenz im Alltag. Stuttgart, 2020.
- 56 Safar M. Use Cases. Die Top 10 Anwendungsfälle für Maschinelles Lernen in Unternehmen. *Digitale Welt* 2021; 41–42.
- 57 Tucker JD, Day S, Tang W, Bayus B. Crowdsourcing in medical research: concepts and applications. *PeerJ* 2019; **7**: e6762. <https://doi.org/10.7717/peerj.6762>.
- 58 Wang C, Han L, Stein G, et al. Crowdsourcing in health and medical research: a systematic review. *Infect Dis Poverty* 2020; **9**: 8. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-0622-9>.
- 59 Grömminger S. Decision Support Systeme als Medizinprodukt. <https://www.johner-institut.de/blog/medizinische-informatik/decision-support-systeme-medizinprodukt/> (Zuletzt abgerufen am 16.02.2023).
- 60 Castaneda C, Nalley K, Mannion C, et al. Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine. *J Clin Bioinforma* 2015; **5**: 4. <https://doi.org/10.1186/s13336-015-0019-3>.
- 61 Makedon F, Karkaletsis V, Maglogiannis I. Overview: Computational analysis and decision support systems in oncology. *Oncol Rep* 2006; **15 Spec no**: 971–74. <https://doi.org/10.3892/or.15.4.971>.
- 62 Deutscher Ethikrat. Mensch und Maschine – Herausforderungen durch Künstliche Intelligenz. Stellungnahme 2023.
- 63 IBM Corporation. 5725-W51 IBM Watson for Oncology. https://www.ibm.com/common/ssi/cgi-bin/ssialias?appName=skmwww&htmlfid=897%2FENUS5725-W51&infotype=DD&subtype=SM&mhsrc=ibmsearch_a&mhq=IBM%20WATSON%20ONcology (Zuletzt abgerufen am 16.03.2023).
- 64 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>.
- 65 Zhou N, Zhang C-T, Lv H-Y, et al. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Clinical Practice for Patients with Cancer in China. *Oncologist* 2019; **24**: 812–19. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0255>.

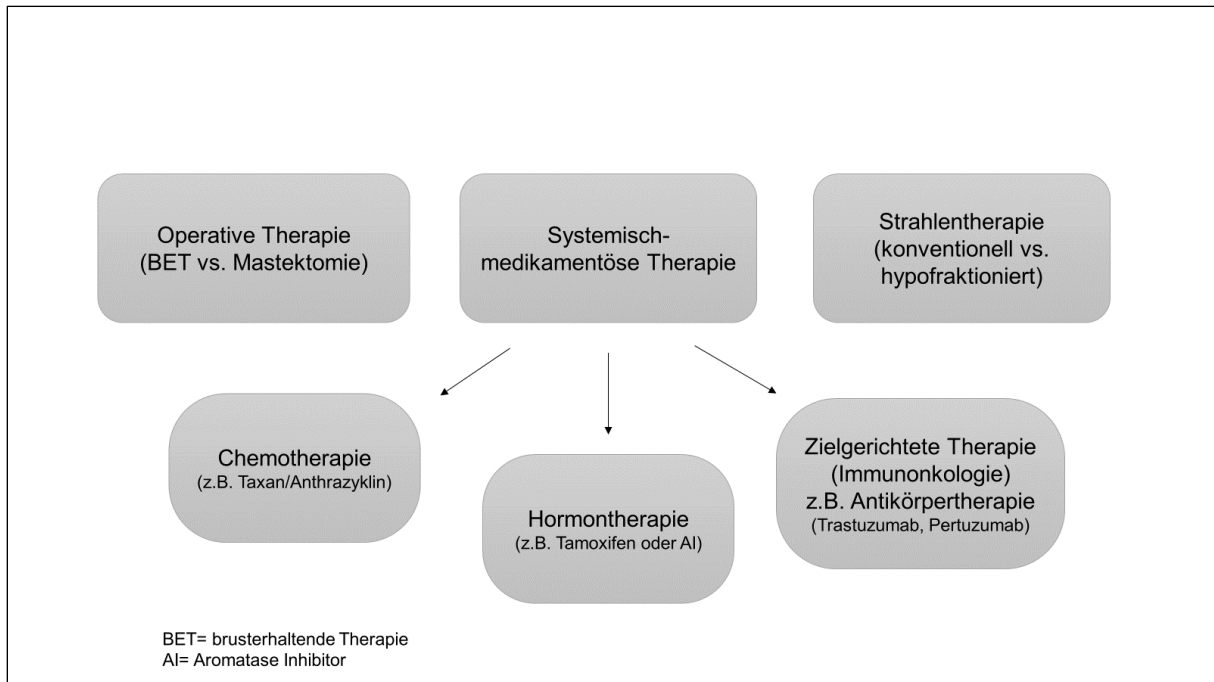
- 66 Jiang X, Wells A, Brufsky A, Neapolitan R. A clinical decision support system learned from data to personalize treatment recommendations towards preventing breast cancer metastasis. *PLoS One* 2019; **14**: e0213292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213292>.
- 67 Cornelsen Verlag GmbH. Duden. Wörterbuch. <https://www.duden.de/rechtschreibung/App> (Zuletzt abgerufen am 20.02.2023).
- 68 Kubben P, Dumontier M, Dekker A, eds. *Fundamentals of Clinical Data Science*. Cham (CH), 2019.
- 69 GlobalStats. Mobile Operating System Market Share Germany. <https://gs.statcounter.com/os-market-share/mobile/germany> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2023).
- 70 Müller-Mielitz, S., Lux, T. *E-Health-Ökonomie*. Naperville Ill.: Sourcebooks Casablanca, 2010.
- 71 Zhao X, Zhang Y, Ma X, et al. Concordance between treatment recommendations provided by IBM Watson for Oncology and a multidisciplinary tumor board for breast cancer in China. *Japanese journal of clinical oncology* 2020; **50**: 852–58. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa051>.
- 72 Untch M, Fasching PA, Brucker SY, et al. Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom: Evidenz, Kontroversen, Konsens – Meinungsbild deutscher Expert*innen zur 17. Internationalen St.-Gallen-Konsensuskonferenz. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2021; **18**: 163–81. <https://doi.org/10.1055/a-1463-8544>.
- 73 Seger W, Gaertner T. Eine besondere Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt* 2020; **117**: 2092.
- 74 Uniklinik Köln, Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Mammakarzinom ADAPTcycle. <https://frauenklinik.uk-koeln.de/forschung/studienregister/studienregister-details/studienregister/adaptcycle/> (Zuletzt abgerufen am 15.03.2023).
- 75 The Institute of Cancer Research. POETIC. Trial of perioperative endocrine therapy-individualising care. https://www.icr.ac.uk/our-research/centres-and-collaborations/centres-at-the-icr/clinical-trials-and-statistics-unit/our-research/clinical-trials/poetic_trial (Zuletzt abgerufen am 15.03.2023).

- 76 Smith I, Robertson J, Kilburn L, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 1443–54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30458-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30458-7).
- 77 Ural Y, Elter T, Yilmaz Y, et al. Validation and implementation of a mobile app decision support system for quality assurance of tumor boards. Analyzing the concordance rates for prostate cancer from a multidisciplinary tumor board of a University Cancer Center, 2022.
- 78 Edanackaparampil D. Validierung einer digitalen Applikation zur Qualitätssicherung von Tumorboards. Köln, 2022.
- 79 Hamacher L. Entwicklung eines digitalen Therapieempfehlungs-Algorithmus zur Therapie metastasierter Mammakarzinome und Validierung der Empfehlungssicherheit durch Vergleich mit den Empfehlungen eines interdisziplinären Tumorboards eines universitären Brustzentrums, 2022.
- 80 Williams CP, Kenzik KM, Azuero A, et al. Impact of Guideline-Discordant Treatment on Cost and Health Care Utilization in Older Adults with Early-Stage Breast Cancer. *Oncologist* 2019; **24**: 31–37. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0076>.

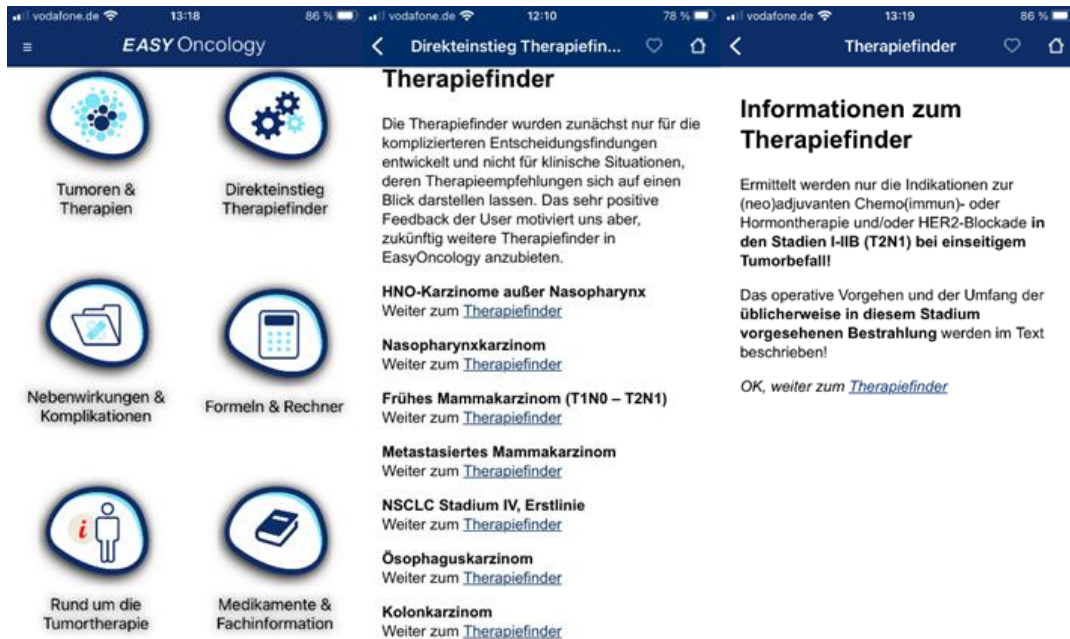
7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

7.1.1 Abbildung 1: Überblick Therapiemöglichkeiten Mammakarzinom



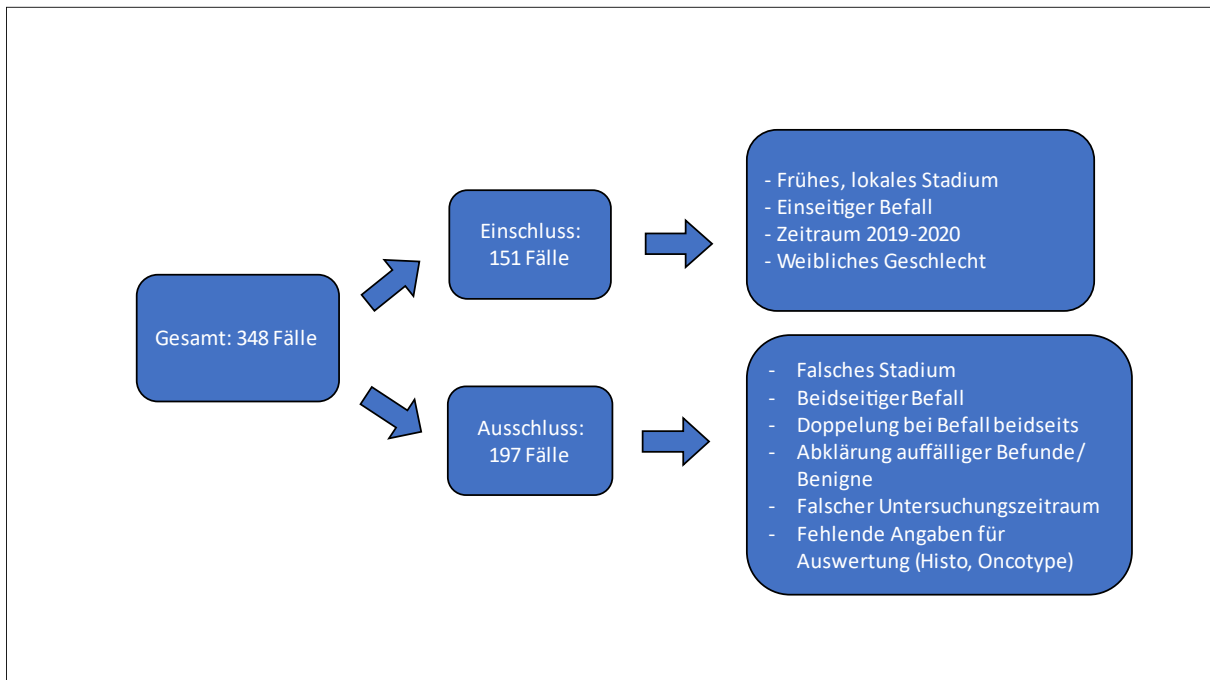
7.1.2 Abbildung 2: Easy Oncology Startseite, Direkteinstieg Therapiefinder und Informationen zum Therapiefinder frühes Mammakarzinom



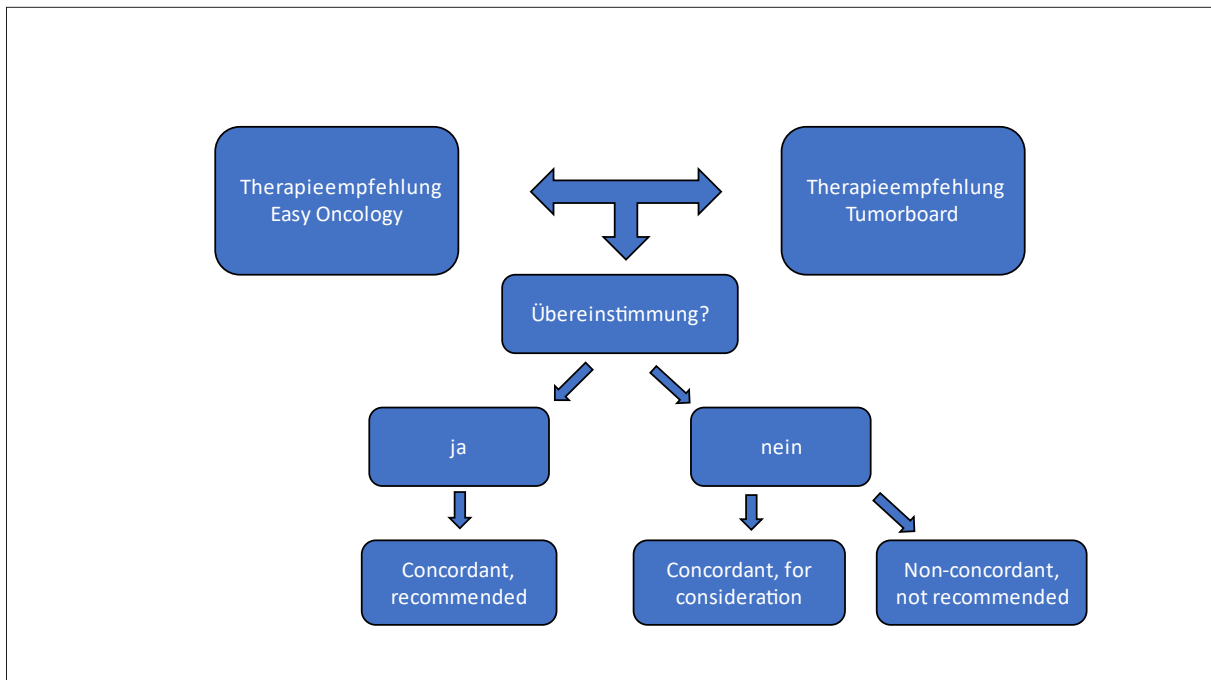
7.1.3 Abbildung 3: Therapiefinder Beispiel Algorithmus frühes Mammakarzinom

The screenshot displays the 'Therapiefinder' application interface, which is organized into three vertical columns. Each column contains several input fields and labels. The top of the screen shows the app name 'Therapiefinder' and navigation icons. The left column contains input fields for 'TumorgroÙe (T)' (Tumor 5 -20mm (T1b-c)), 'HER2 Status' (negativ), and 'Hormonrezeptor' (ER-/PgR-schwach positiv: ≥1%-10%, ER-/PgR-positiv: ≥ 10%, ER-/PgR-negativ: < 1%). The middle column contains input fields for 'TumorgroÙe (T)' (Tumor 5 -20mm (T1b-c)), 'HER2 Status' (negativ), 'Hormonrezeptor' (ER-/PgR-positiv: ≥ 10%), 'Differenzierung' (G1-2), and 'Lymphknotenstatus' (N0, N1). The right column contains input fields for 'Lymphknotenstatus' (N0), 'Alter' (> 35 Jahre), 'Ki67%' (Ki67 niedrig (≤10%)), 'Status' (postmenopausal), and 'Therapieempfehlung' (Tamoxifen oder Aromatasehemmer über 5 Jahre.).

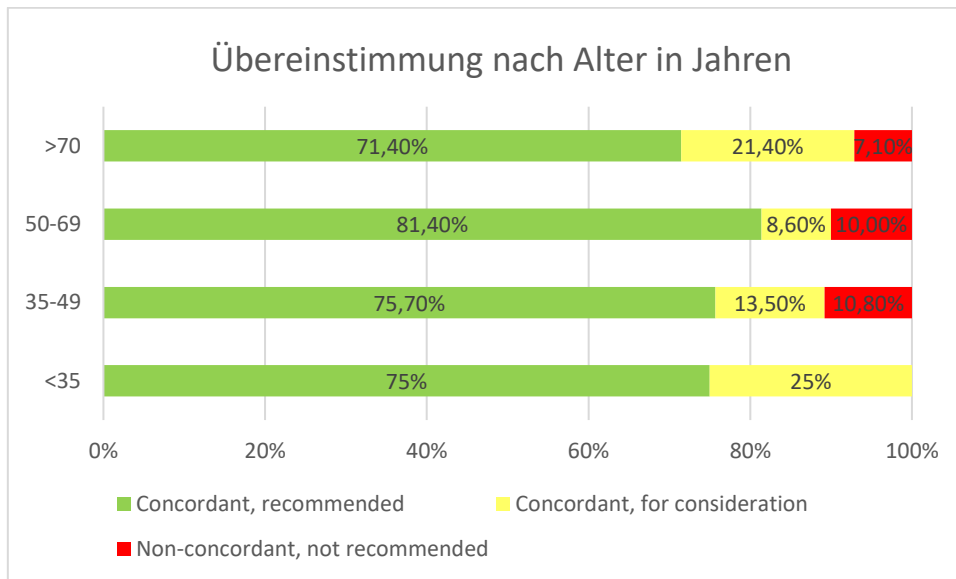
7.1.4 Abbildung 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie



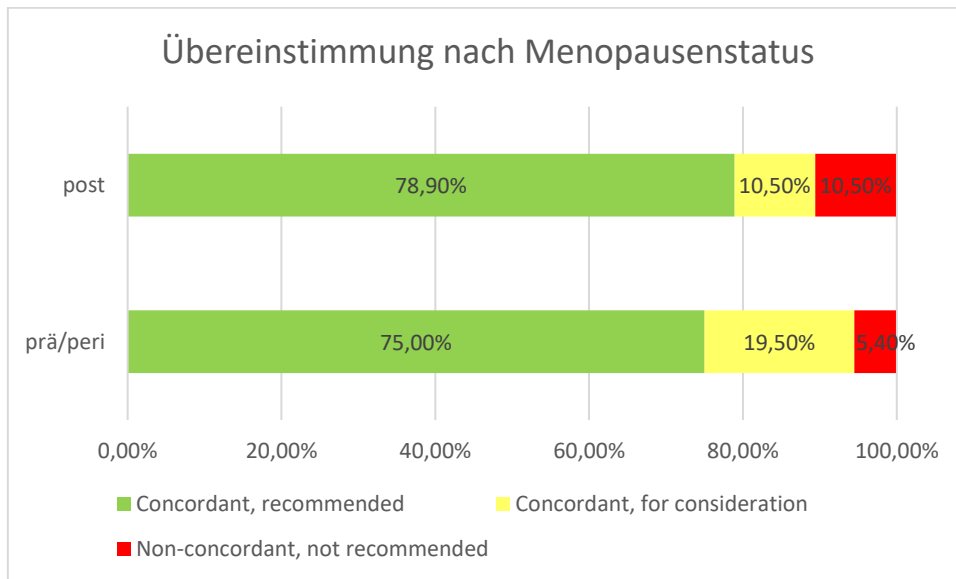
7.1.5 Abbildung 5: Ablauf Prüfung auf Übereinstimmung und Einordnung



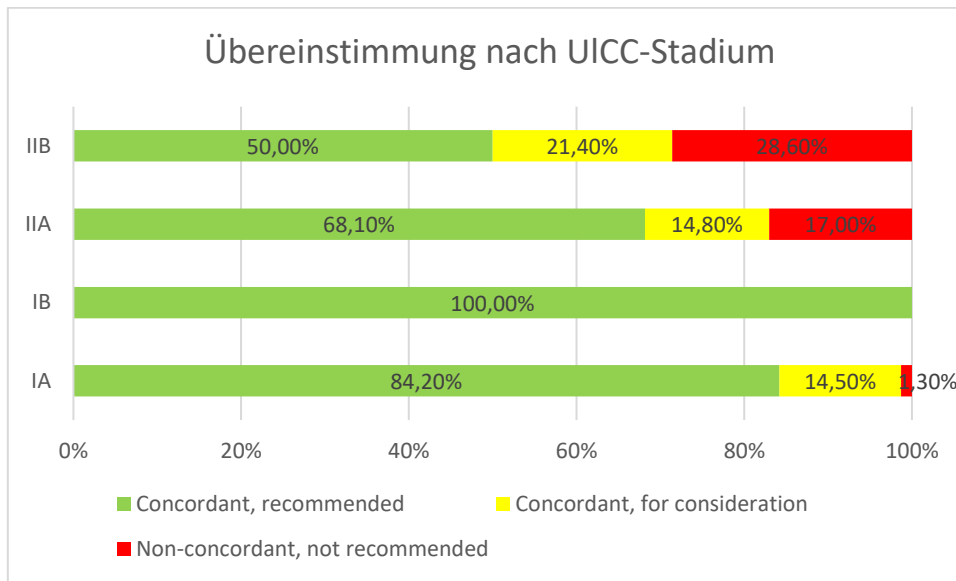
7.1.6 Abbildung 6: Übereinstimmung nach Alter



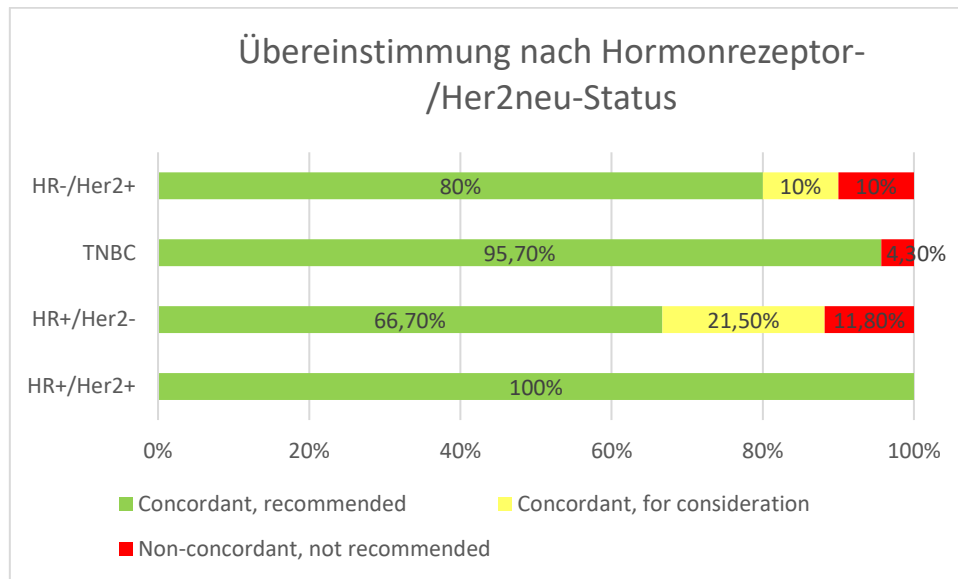
7.1.7 Abbildung 7: Übereinstimmung nach Menopausenstatus



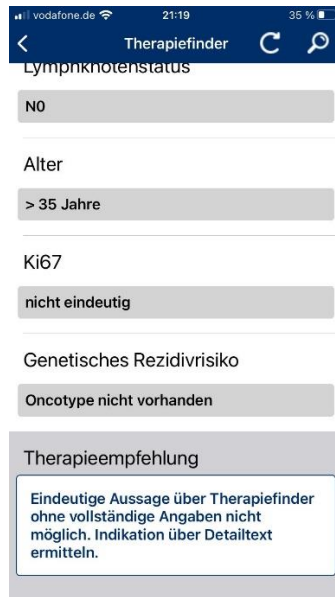
7.1.8 Abbildung 8: Übereinstimmung nach UICC-Stadium



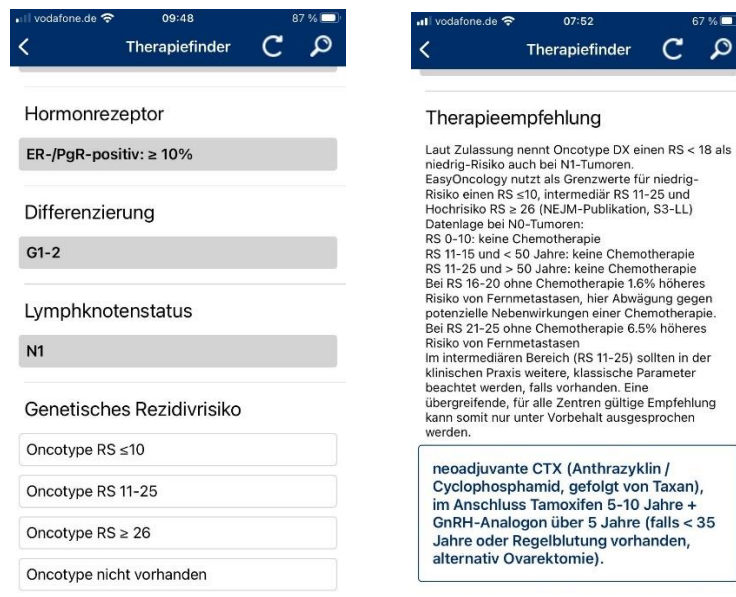
7.1.9 Abbildung 9: Übereinstimmung nach Hormonrezeptor-/Her2neu-Status



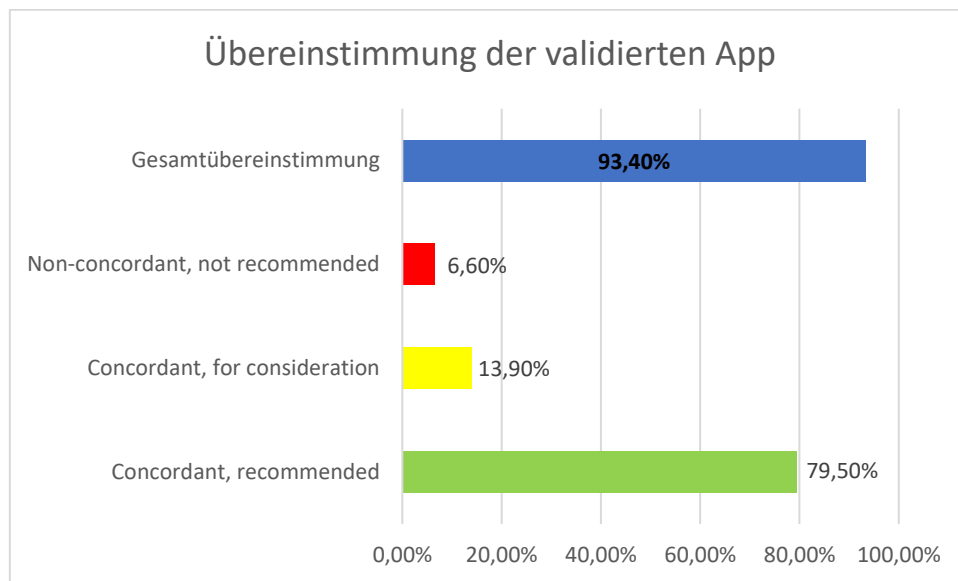
7.1.10 Abbildung 10: Anzeige keine Generierung einer Therapieempfehlung durch Easy Oncology



7.1.11 Abbildung 11: Easy Oncology Therapiefinder Anzeige Genetisches Rezidivrisiko/ Oncotype und Detailtext Therapieempfehlung



7.1.12 Abbildung 12: Gesamtübereinstimmung der validierten App



7.2 Tabellenverzeichnis

7.2.1 Tabelle 1: TNM-Klassifikation Mammakarzinom (8. Auflage)

TNM	T- Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor max. 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	Tumor > 0,1 cm bis max. 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	Tumor > 0,5 cm bis max. 1 cm im größten Durchmesser
T1c	Tumor > 1 cm bis max. 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor > 2 cm bis max. 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor > 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

TNM	N- Nodalstatus/ regionäre Lymphknoten (LK)
Nx	Nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	LK- Metastase(n) beweglich ipsilateral axillär (Level I und II)
N2	LK- Metastase(n) ipsilateral axillär Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder klinisch erkennbar ipsilateral entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK- Metastasen
N3	LK- Metastase(n) ipsilateral infraklavikulär (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären LK aus Level I und II oder klinisch erkennbar ipsilateral entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer LK- Metastasen Level I und II oder LK- Metastase(n) ipsilateral supraklavikulär mit oder ohne Beteiligung der axillären LK oder der LK entlang der A. mammaria interna

TNM	M- Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

7.2.2 Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC/- AJCC (8. Auflage)

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

7.2.3 Tabelle 3: Screening Prozess bezüglich Einschluss- und Auswertekriterien

	Absolut	Prozent
Gesamtzahl	348	100%
3. Screening Runde		
Einschlusskriterien erfüllt	185	53,2%
Einschlusskriterien nicht erfüllt	163	46,8%
- Falsches Stadium	96	48,7%
- Beidseitiger Befall	10	5,0%
- Fall-Doppelung bei beidseitigem Befall	10	5,0%
- Abklärung auffälliger Befunde/ Benigne	39	19,8%
- Männliches Geschlecht	4	2,0%
- Falscher Untersuchungszeitraum	4	2,0%
4. Screening Runde		
- Fehlende Angaben für die Auswertung durch	34	17,2%
fehlende Histologie	19	9,6%
fehlende Angaben Oncotype	15	7,6%
Auswertekriterien erfüllt	151	43,4%
Auswertekriterien nicht erfüllt	194	56,6%

7.2.4 Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation

Alter	In Jahren
Von - bis	29 - 91
Median	56,00
Mittelwert	56,71

Menopausen Status	Absolut	Prozent
Prä/- Perimenopausal	56	37,1%
Postmenopausal	95	62,9%

Hormonrezeptor-/ Her2neu-Status	Absolut	Prozent
HR+ Her2 +	25	16,6%
HR+ Her2 -	93	61,6%
HR - Her2 +	10	6,6%
TNBC	23	15,2%

Legende: „+“ = positiv; „-“ = negativ, HR= Hormonrezeptor, Her2= Her2neu-Status, TNBC= triple negatives Mammakarzinom

UICC-Stadium	Absolut	Prozent
IA	76	50,3%
IB	1	0,7%
IIA	47	31,1%
IIB (T2 N1 M0)	14	9,3%
Fehlende Info pN	13	8,6%

7.2.5 Tabelle 5: Gesamtübereinstimmungsrate

Übereinstimmungsrate	Absolut	Prozent
Gesamtübereinstimmung	138	91,4%
Concordant, recommended	117	77,5%
Concordant, for consideration	21	13,9%
- Hormontherapie neoadjuvant = adjuvant	9	6,0%
- Multimorbidität	5	3,3%
- Tumorboard-Entscheidung nicht dokumentiert	4	2,6%
- Studie korrekte Alternative	2	1,3%
- Oncotype intermediär	1	0,6%
Non-concordant, not recommended	13	8,6%
- App andere Empfehlung bei fehlendem Oncotype	10	6,6%
- Hormonrezeptor schwach positiv	3	2,0%
Gesamt	151	100%