

Künstliche Intelligenz und Smartphone-Applikationen zur Entscheidungsfindung in der Onkologie

Sebastian Theurich, Jonas Heidelbach, Robert Kleinert, Rabi Raj Datta, Thomas Elter

In der Hämatologie und Onkologie verändern zwei wesentliche Entwicklungen die Behandlungsstrategien: Zum einen die immense Beschleunigung des molekularen Wissens über die Tumorgenese und über potentielle therapeutische Zielstrukturen, zum anderen die immer häufigeren und schnelleren Zulassungen neuer und oft sehr effektiver Medikamente. Die Komplexität der therapeutischen Entscheidungsfindung erhöht sich dadurch immer mehr, sodass zur Unterstützung des onkologisch tätigen Arztes mittlerweile eine Reihe von Hilfsmitteln angeboten wird. Während praktikable und finanzierbare Anwendung von Künstlicher Intelligenz noch auf sich warten lassen, sind Smartphone-Applikationen bereits in Klinik und Praxis angekommen. Dieser Artikel bietet einen Überblick über das Gebiet und einen vorläufigen Vergleich mehrerer gängiger Apps.

Schlüsselwörter: Therapieentscheidungen in der Onkologie, Künstliche Intelligenz, Smartphone-Applikationen

In den letzten fünf Jahren wurden 63 neue Tumorthapeutika zugelassen und insbesondere PD-(L)1-gerichtete Checkpoint-Inhibitoren haben die hämatonkologische Therapielandschaft nachhaltig verändert und zeigen eine breite, Entitäten-übergreifende Wirksamkeit. Allein 2017 kamen 14 neue, zielgerichtete Krebstherapeutika auf den Markt von denen 11 von der FDA als bahnbrechende Therapien eingestuft wurden, die eine deutliche Verbesserung gegenüber bestehenden Therapien an klinisch wichtigen Endpunkten wie der Verbesserung des Gesamtüberlebens erbringen [1].

Noch verwirrender werden die Therapiemöglichkeiten durch die Kombination

neuerer Immuntherapeutika untereinander oder in Kombination mit der klassischen Chemotherapie.

Der Innovationsschub erhöht die Komplexität auf mehreren Ebenen, da prädiktive Biomarker und diagnostische Tests die Tumorthherapie weiter individualisieren und dadurch immer mehr Patienten eine personalisierte Krebstherapie erhalten, die der spezifischen biomolekularen Signatur ihrer Tumorerkrankung entspricht.

Im klinischen Alltag und insbesondere in der ambulanten Versorgung werden aber meist deutlich mehr als 20 Patienten mit den unterschiedlichsten Krebserkrankungen und zur weiteren Abklärung

auffälliger Befunde gesehen. Was bleibt an Zeit, um neben dem Anspruch einer humanen Medizin mit einfühlsamer Gesprächsführung, psychosozialer Unterstützung von Patienten und Angehörigen, Organisation der Versorgung, Kommunikation mit Kollegen und den Anforderungen der Administration dieser rasanten Entwicklung zu folgen? Und wie gelingt es am besten, die Qualität der Therapieentscheidung zu gewährleisten?

Diverse Optionen bieten hier eine Unterstützung in der Entscheidungsfindung, zumal auch komplexe Entscheidungen häufig schnell getroffen werden müssen. Hierzu gehören die Leitlinien der Fachgesellschaften, Konsensus-Emp-

fehlungen, digitale und klassische Fachzeitschriften, Klinik-SOPs und Tumorboards. In den letzten Jahren sind zudem onkologische Applikationen und auf künstlicher Intelligenz (KI) basierte Anwendungen erhältlich, über die dieser Artikel eine Übersicht bieten soll.

Leitlinien

Onkologische Leitlinien bieten eine umfassende und evidenzbasierte Grundlage für eine Therapieentscheidung. Allerdings halten sie kaum noch mit der rasanten Entwicklung der neuen Therapieoptionen mit. Das Tempo der Zulassungen für neue, effektive und oft besser verträgliche Medikamente ist inzwischen so schnell, dass die S3-Leitlinien zum Zeitpunkt der Veröffentlichung die neuesten Behandlungsoptionen kaum berücksichtigen können. Um dies zu beispielhaft zu verdeutlichen: Von den 18 im Leitlinienprogramm zu soliden Tumoren gelisteten S3-Leitlinien sind 10 nicht älter als ein Jahr (Stand Juni 2019), drei wurden seit über 5 Jahren nicht mehr aktualisiert (Pankreas-, Mundhöhlen- und Zervixkarzinom). In der Ende 2016 erschienenen Leitlinie Harnblasenkarzinom finden die bislang fünf zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren keine Erwähnung und selbst in der recht aktuellen Leitlinie zum Lungenkarzinom aus dem Februar 2018 ist die Zulassung eines Checkpoint-Inhibitors bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Progress nach Radiochemotherapie noch nicht aufgeführt [2, 3].

Tumorboards

Die Vorstellung eines jeden Patientenfalls in einem multidisziplinären Tumorboard mindestens zum Zeitpunkt der

Erstdiagnose der Krebserkrankung ist ein Qualitätsmerkmal, das von jedem zertifizierten Tumorzentrum gefordert wird. Hierdurch kann eine individualisierte therapeutische Vorgehensweise empfohlen werden, die auf der gegebenen medizinischen Evidenz und den Erfahrungen eines interdisziplinären Teams beruht.

Ein generelles Problem von Tumorboards ist aber trotzdem die nur schwer einzuschätzende Qualität der erteilten Tumorboard-Empfehlungen. Eine 2013 erschienene Studie konnte im Vergleich von multidisziplinären Tumorboardempfehlungen gegenüber der alleinigen Behandlungsentscheidung durch einen erfahrenen Onkologen keinen Effekt bezüglich einer verbesserten Versorgungsqualität oder Überlebensrate zeigen und es zeigte sich, wie sehr die Qualität der Tumorboards vom Fachwissen der Teilnehmer abhängt [4]. Lag die entsprechende klinische und wissenschaftliche Expertise nicht vor, führte dies dazu, dass therapeutische Entscheidungen in Tumorboards sehr anfällig für "Eminenz-basierte" anstelle einer Evidenz-basierten Empfehlung waren.

Künstliche Intelligenz

Zu den bekannten Erfolgen der künstlichen Intelligenz (KI) gehört 1997 die Niederlage des Weltmeisters Garry Kasparov gegen Deep Blue (IBM) im Schach, 2011 der Sieg von Watson (IBM) in der Show Jeopardy („Wer-wird-Millionär“) oder 2017 der Sieg von AlphaGo Zero (Google) gegen den koreanischen Weltmeister im Go-Spiel.

Erst kürzlich gewann die Google-Tochterfirma DeepMind mit der KI AlphaFold den US-Wettbewerb "Critical Assessment of Techniques for Protein Struc-

ture Prediction" (kurz CASP). AlphaFold ist in der Lage, die 3D-Struktur eines Proteins allein aufgrund seiner genetischen Sequenz vorherzusagen. Diese bahnbrechende Entwicklung wird eine neue Ära in Diagnostik und Medikamentenentwicklung einleiten [5].

Durch die moderne medizinische Forschung sind bereits immens große Datensätze generiert worden, und dieser Datenberg wächst täglich weiter. Da diese Datenmengen mit konventionellen Methoden nicht zu überblicken, geschweige denn auszuwerten sind, liegt es nahe, sich eines KI-Ansatzes zu bedienen. So wurde das KI-basierte Programm „Watson for Oncology“ zur onkologischen Therapiefindung eingesetzt und die Übereinstimmung der Maschinen-Empfehlung mit den Empfehlungen eines erfahrenen, menschlichen Tumorboards als Übereinstimmungsrate („Concordance Rate“) gemessen. Trotz einiger erstaunlicher einzelner Übereinstimmungen zeigten sich in der Gesamtbetrachtung erhebliche Probleme der KI-Empfehlungen und es wurden insgesamt Übereinstimmungs-raten von teils nur 20% erreicht [6–8].

Obwohl die KI einen gewaltigen Schatz an Informationen zur Verfügung hat, gelingt es bislang nicht zuverlässig, klinisch relevante Empfehlungen zu erstellen, wie dies hämatologisch-onkologische Experten vermögen. Zudem ist ein enormer Zeit- und Kostenaufwand erforderlich, um diese Systeme mit Test-Datensätzen so zu trainieren, dass das System die gleichen Antworten wie ein menschlicher Spezialist geben kann.

Dies wird durch die Analogie zum Einsatz von KI-Systemen für das autonome Fahren deutlich: Grundsätzlich sollte jeder Autofahrer mit Führerschein und Erfahrung in der Lage sein, KI-Systeme

zu trainieren, damit diese Systeme allmählich mit den Anforderungen der vielfältigen Situationen im Straßenverkehr zurecht kommen. Einen „Führerschein“ für die Onkologie bieten nur erfahrene onkologische Fachärzte. Man kann sich daher vorstellen, wieviel wertvolle Expertise aus der Routineversorgung abgezogen werden müsste, um die KI-Systeme ausreichend gut zu trainieren. So wurde geschätzt, dass die Therapieempfehlung eines KI-basierten Systems bis zu 1.000 US-Dollar pro Patient kosten könnte – und das, ohne die Implementierungskosten für die Infrastruktur, Rechnersysteme und Personalmittel überhaupt einzuberechnen [9].

Die KI mag eines Tages einen wichtigen Beitrag zur Präzisionsmedizin leisten, aber aktuell steckt das Verfahren noch in

den Kinderschuhen, wenn es darum geht, zuverlässige Informationen für die Patientenversorgung bereitzustellen.

Smartphone-Applikationen

Während die große „allwissende“ KI-Lösung auf sich warten lässt, lohnt sich ein Blick auf hilfreiche Smartphone-Applikationen in der Onkologie. Unter der sehr großen Anzahl vermeintlich hilfreicher Applikationen zum Suchbegriff Krebs oder Onkologie findet sich nur eine Handvoll von Programmen, die auf Basis aktueller Leitlinien Therapieempfehlungen erteilt [10]. In Tab. 1 sind in alphabetischer Reihenfolge die verfügbaren deutschsprachigen Apps zu onkologischen Therapieempfehlungen genannt (Informationen Stand Juni 2019).

Vergleichstest

Um die Applikationen unter realen Bedingungen zu testen, wurden die Therapieempfehlungen der Applikationen zu vier häufigen onkologischen Situationen im Offline-Modus erhoben. Bewertet wurden die Qualität der Empfehlung und die benötigte Zeit bis zum Ergebnis als indirektes Kriterium für die Bedienfreundlichkeit.

Nicht im Test aufgenommen wurde die Applikation des Tumorzentrums München (TZM) aufgrund der reinen Darstellung von Buchkapiteln im pdf-Format und des unterschiedlichen Aktualisierungsstatus der einzelnen Kapitel. Da die klinische Realität häufig „offline“ stattfindet, wurden sechs vollumfänglich im „Flugmodus“ funktionierenden Ap-

Applikation (App)	Anzahl Tumoren	Preis	Zugangsbeschränkung	Offline Modus	Aktualität / Letztes Update	Nutzerfreundlichkeit / Bedienführung
AGO-Empfehlungen	1 (Mamma-Ca)	Kostenlos	nein	ja	07/2018	Darstellung der S3-Leitlinien
Therapiealgorithmen Onkologie	32	4,49 € pro Entität, Gesamt ca. 139,- €	nein	nein	Uneinheitlich 2014-2019	Vollständige Informationen zu TNM und Histologie müssen vorliegen, um durch die Abfrage zur Antwort geführt zu werden. Keine Angaben zur allgemeinen Vorgehensweise. Web-basierte Version übersichtlicher
EasyOncology	25	2,29 €	nein	ja	01-06/2019	Sehr intuitiv, kurz und prägnant gehalten, ausreichend weiterführende Information und Literaturverweise
KEMApp	6 Gyn-Tumoren	Kostenlos	nein	ja	01/2019	Darstellung der S3-Leitlinien
Onkologie 2019	32	Kostenlos	nein	Ja	02/2019	Gut strukturiert, ausreichend weiterführende Information und Literaturverweise.
Onkopedia	22	Kostenlos	nein	teils	Uneinheitlich 2018-2019	Funktion im Offline-Modus nur, falls zuvor Download der jeweiligen Dateien erfolgt. Web-basierte Version übersichtlicher
Onko Leitfaden	1 (NSCLC)	Kostenlos	DocCheck	nein	07/2018	Sperrige Bedienführung, keine Aktualisierungen
Onko Wissen Reihe	CRC Melanom Mamma Nieren-Ca	Kostenlos	DocCheck	nein	Uneinheitlich 2018-2019	Gut strukturiert, ausreichend weiterführende Information und Literaturverweise. Graphiken ungeeignet für Smartphone-Darstellung
TZM München	13 Themen-Apps	11,99 € – 33,99 € pro Tumor	nein	teils	12/2017	PDF-Ansicht des TZM-Manuals

Tab. 1 Verfügbare deutschsprachige Apps zu onkologischen Therapieempfehlungen (Informationsstand: Juni 2019).

plikationen getestet: AGO-Empfehlungen, EasyOncology, KEMApp, OnkoWis-sen, Onkologie 2019 und Onkopedia (entsprechende Textinhalte wurden bei den beiden letztgenannten zuvor heruntergeladen).

Unser Ergebnis der getesteten Applikationen (Stand April 2019):

AGO-Empfehlungen

Die Applikation liefert ausschließlich Informationen zur Therapie des Mammakarzinoms. Die Navigation innerhalb der App ist eher umständlich, es findet sich keine Möglichkeit, eine Therapieempfehlung nach Stadium zu erhalten. Ausreichende Informationen zum Verständnis des klinischen Vorgehens finden sich nicht, die Texte sind nicht ausformuliert und zeigen größtenteils Auflistungen von Statements nach Level of Evidence (LoE), Grade of Recommendation (GR) und AGO-Empfehlungen.

EasyOncology

Der Aufbau der Applikation ist übersichtlich und intuitiv. Bei den komplexeren Testfragen zu Mammakarzinom, Melanom und NSCLC unterstützen interaktive Algorithmen den Nutzer, um intuitiv zur Therapieempfehlung zu gelangen. Neben einer knappen Zusammenfassung bieten detaillierte Texte Hintergrundwissen zu operativen Vorgehensweisen, strahlentherapeutischen Techniken und Medikamentendosierungen.

KEMApp

Diese Applikation beschränkt sich auf gynäkologische Tumoren. Innerhalb der App ist eine Rückkehr zu vorherigen Kapiteln nicht intuitiv möglich. Die Texte sind größtenteils nicht für die Darstel-

Indikation	Testfragen (alle Fragen betreffen die Erstlinientherapie)
Rektumkarzinom	Therapieempfehlung im Stadium UICC II Getestet: EasyOncology, Onkologie 2019, Onkowissen CRC, Onkopedia
Mammakarzinom	Therapieempfehlung bei pT2 N1 G2, HER2-Rezeptor negativ, Hormonrezeptor-positiv, postmenopausaler Status, Oncotype RS < 10% Getestet: AGO-Empfehlungen, EasyOncology, KEMApp, Onkologie 2019, Onkowissen Mammakarzinom, Onkopedia
Melanom	Therapieempfehlung bei Ergebnis der initialen Resektion pT2a, Metastasennachweis im Sentinel-Lymphknoten; Lympadenektomie zeigt einen weiteren befallenen lokalen Lymphknoten Getestet: EasyOncology, Onkologie 2019, Onkowissen Melanom, Onkopedia
NSCLC	Therapieempfehlung Adenokarzinom im Stadium UICC IV (nicht resezierbare Metastasen), Molekularpathologie ohne Treibermutation, PD-L1 Expression < 50% Getestet: EasyOncology, Onkologie 2019, Onkopedia

Tab. 2 Klinischen Fragestellungen eines vergleichenden Tests verschiedener Onko-Apps anhand von vier onkologischen Indikationen.

lung auf den zum Test benutzten Smartphone-Displays angepasst und ohne Vergrößerung unleserlich klein.

Die konkrete Testfrage zum Mammakarzinom war mit Hilfe der APP ohne Facharztwissen nicht zu lösen. Die APP bietet zwar umfangreiche

Informationen, der Aufbau bietet aber keine schlüssige Navigation und bildet den klinischen Algorithmus nur unzureichend ab. Teils in englischer Sprache gehaltene Baumdiagramme sind ohne Vergrößerung kaum zu lesen.

Onkologie 2019

Die Navigation durch die Applikation ist einfach, die Darstellung ist gut. Die Applikation stellt die Informationen zu Klassifikationen und Therapieempfehlung in jeweils einem Kapitel als Fließtext dar, nur das Kapitel zum Rektumkarzinom verweist auf das Kolonkarzinom.

Die Empfehlungen sind nicht nach Tumorstadium eingeteilt, es finden sich aber detaillierte Angaben zu systemischen-, strahlentherapeutischen und operativen Verfahren sowie ausführliche Diskussion der verschiedenen Möglichkeiten. Viele Abkürzungen in den langen

Texten behindern den Lesefluss.

Die Testfragen lassen sich nicht einfach beantworten, da keine Darstellung der Behandlung nach Stadium erfolgt sondern eher generelle Therapieempfehlungen erteilt werden.

Onkowissen

Für jede Tumorentität ist eine separate Applikation erforderlich, der Zugang erfordert einen DocCheck Account. Eine Applikation für Bronchialkarzinome wird nicht angeboten. Qualitativ fällt die Applikation zum Mammakarzinom weit hinter denen zu kolorektalem Karzinom und malignem Melanom zurück. Generell ist die Darstellung auf dem Smartphone teils unbefriedigend, da viele große Tabellen und Graphiken oder Verlinkungen zu Onkopedia genutzt werden. Bei konkreten Fragen ist es möglich, an detaillierte Informationen zu gelangen, die Menüführung ist aber teils unübersichtlich. Es fehlt eine übersichtliche und intuitive Darstellung des übergeordneten diagnostischen und therapeutischen Vorgehens.

Die Testfrage zu Mammakarzinom ist mit Hilfe der Applikation ohne routinier-

tes Facharztwissen nicht zu beantworten. Die Menüführung der Applikation zu Kolorektalkarzinomen ist besser strukturiert, allerdings wird zur Testfrage die veraltete Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie ausgesprochen. Informationen zu Wirkstoffen verstecken sich in ausgedehnten Unterkapiteln, Angaben zu Dosierungen fehlen.

Die Newsfeed Funktion sendet eine Mischung aus neuen Studiendaten und Werbebotschaften.

Onkopedia

Trotz übersichtlicher Menüstruktur fällt es schwer, schnell zu einer detaillierten Therapieempfehlung zu gelangen. Dafür bietet die Applikation viele Hintergrundinformationen, aus denen der Anwender sich selbst eine Meinung bilden kann. Einige Graphiken und tabellarische Darstellungen sind nicht für ein Handydisplay optimiert, wohl aber für grössere Tabletdisplays. Mögliche systemische Therapieschemata werden genannt, Angaben zu Protokollen und Dosierungen werden online nur nach Anmeldung ein geschütztes Fachportal angezeigt.

Fazit und Empfehlung

Eine KI-basierte medizinische Entscheidungsfindung spielt derzeit in der in der klinischen Realität onkologisch tätiger Ärztinnen und Ärzte noch keine Rolle. Jedoch lässt sich erahnen, dass sich diese Situation aufgrund der vielzähligen laufenden Forschungsprojekte in der Zukunft ändern wird. Eine App-basierte Unterstützung der ärztlichen Tätigkeit auf der Basis von Leitlinienempfehlungen ist jedoch sehr wohl ein Hilfsmittel, das in der klinischen Routine bei der zunehmend komplexeren Entscheidungsfindung

eine Rolle spielt. Erfolgt die Entscheidungsfindung am PC-Bildschirm, bleiben die etablierten Webseiten von z.B. Onkopedia und den Fachgesellschaften weiterhin die übersichtlichsten Optionen.

Literatur

1. Global Oncology Trends 2018. <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>
2. Leitlinienprogramm Onkologie. Herausgeber DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/>
3. Fachinformation Durvalumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_de.pdf
4. Keating NL et al. Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 113-21.
5. AlQuraishi M, 2018: AlphaFold @ CASP13: "What just happened?"; <https://moalquraishi.wordpress.com/2018/12/09/alphafold-casp13-what-just-happened/>
6. Zhou N et al. Concordance study between IBM Watson for Oncology and clinical practice for patients with cancer in China. *Oncologist* 2019; 24: 812-9.
7. Lee WS et al. Assessing concordance with Watson for Oncology, a cognitive computing decision support system for colon cancer treatment in Korea. *JCO Clin Cancer Inform* 2018; 2: 1-8.
8. Somashekhar SP et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: Agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol* 2018; 29: 418-23.
9. Bungartz KD et al. Making the right calls in precision oncology. *Nat Biotechnol* 2018; 36: 692-6.
10. Calero JJ et al. Apps for radiation oncology. A comprehensive review. *Transl Oncol* 2017; 10: 108-14.

PD Dr. Thomas Elter
 Facharzt für Hämatologie und Onkologie
 MVZ Onkologie der Uniklinik Köln
 Universität zu Köln, Klinik I für Innere
 Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie
 Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Interessenkonflikte:

S.T.: keine
 J.H.: keine
 R.K.: Autor GI-Tumoren, EasyOncology
 R.J.D.: Autor GI-Tumoren, EasyOncology
 T.E.: Geschäftsführer Easy Medical Applications GmbH

Prof. Dr. Sebastian Theurich
 Medizinische Klinik und Poliklinik III am
 Klinikum der Universität München
 Marchioninistr. 15, 81377 München
 Tel.: 089/4400-74567
sebastian.theurich@med.uni-muenchen.de

Jonas Heidelberg
 Student der Humanmedizin
 Universität zu Köln

PD Dr. Robert Kleinert
 Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
 Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie
 Uniklinik Köln. Lehrbeauftragter und Organi-
 sation der Studentenausbildung

Dr. Rabi Raj Datta
 Facharzt der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
 Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie
 Uniklinik Köln