



Medinfo/Infoméd

Nº 2019/5

Wo stehen wir heute – Ist Krebs eine heilbare Erkrankung?

Achim Regenauer
Partner Re, Zürich

Zusammenfassung

Dieser Artikel vermittelt eine Standortbestimmung in der oftmals verwirrenden Flut von Erfolgsmeldungen in der Onkologie – wo stehen wir derzeit, wohin wird sich die Onkologie entwickeln und was bedeutet das für die Versicherungsmedizin. Dabei werden insbesondere die Liquid Biopsy und Immuntherapien von Krebs beleuchtet. Der Artikel ist eine Zusammenfassung eines Übersichtsvortrages auf dem 8. Forum Risikoprüfung in der Personenversicherung in Zürich im Sommer 2019.

Résumé

Le présent article dresse un état des lieux parmi la multitude déconcertante de résultats encourageants annoncés en oncologie. Où en sommes-nous aujourd'hui ? Quelle voie l'oncologie entend-elle emprunter ? Quelles sont les implications pour la médecine de l'assurance. Il apporte surtout un éclairage sur les biopsies liquides et les immunothérapies contre le cancer. Cet article résume un exposé présenté lors du 8^e forum sur l'examen du risque en assurance de personnes qui s'est tenu à Zurich l'été 2019.

1. Paradigmenwechsel in der Onkologie

Die genetische Revolution hat inzwischen mit ihren neuen Erkenntnissen und den digital-technischen Möglichkeiten die Medizin erreicht. Sie ist inzwischen soweit, in vielen Bereichen die Phase der Grundlagenforschung zu verlassen und verändert Diagnostik und Behandlung von Krankheiten radikal. Insbesondere die Onkologie ist von diesen rasanten Entwicklungen betroffen, da Tumoren durch Veränderungen im Erbgut entstehen.

Waren bis vor kurzem Tumoren eindeutig durch die Lokalisierung in einem entsprechenden Organ und durch die Histopathologie charakterisiert und war die dazugehörige Therapie auf den drei Säulen Operation, Bestrahlung und medikamentöse Therapie und den damit verbundenen jahrzehntelangen empirischen Erkenntnissen basiert, so vollzieht sich nun sozusagen mit jedem Tumor ein stetiger, teilweise drastischer Wandel. Bedingt durch Genomanalysen erlangt die Onkologie einen wesentlich tieferen Einblick in die Tumorentstehungsmechanismen. Sie beginnt sogar die Tumoren nun weniger nach Organlokalisierung zu klassifizieren, als vielmehr nach molekularen Eigenschaften. Und die Krebstherapie folgt immer weniger dem Prinzip «one size fits all», als dass sie vielmehr auf jeden Einzelfall ausgerichtet wird. Begriffe wie Präzisionsmedizin oder personalisierte Medizin sind in diesem Zusammenhang zu nennen. Für Patienten bedeutet dies höhere Heilungschancen und weniger Nebenwirkungen. Der vorliegende Artikel soll eine erste Standortbestimmung der rasch sich verändernden onkologischen Landschaft als Übersicht vermitteln. Gleichzeitig werden aber auch Trends herausgearbeitet, die für die Versicherungsmedizin die nächsten Jahre wesentlich sein werden.

2. Krebs als genetische Erkrankung

Krebs ist als eine genetische Erkrankung zu verstehen. Im Grossen und Ganzen werden heute bis zu 10% aller Krebse als hereditär angesehen. Dabei liegt in der Regel eine Mutation in einem bestimmten Gen vor. Die Mutation betrifft alle Körperzellen des Betroffenen, also auch die Keimzellen, weshalb die Genveränderung von Generation zu Generation weitergegeben wird. Typisch für ein solch hereditäres Tumorsyndrom sind das Auftreten der Krebsfälle in jeder Generation und ein Ausbruch der Erkrankung bereits in jungen Jahren.

Im Gegensatz dazu stehen an die 90% spontan entstehende Krebse, die bedingt durch exogene Faktoren über Jahre Mutationen akkumulieren, bis sich schliesslich unkontrolliert wachsende Zellen entwickeln und meist im fortgeschrittenen Alter als Krebs manifest werden. Beide Arten sind mittlerweile der Genomsequenzierung zugänglich. Dieser Artikel zeigt die Wichtigkeit einer genauen und umfassenden molekularen Analytik eines jeden Tumors auf. Des Weiteren beleuchtet er zwei weitere herausragende Anwendungsbeispiele, nämlich Liquid Biopsy und Immuntherapien.

3. Entscheidend ist das genetische Profil

Exponentielle Fortschritte bei der Entwicklung von Next-Generation-Sequencing (NGS) verbunden mit computergestützten Analysen ermöglichen es nun, diese zahlreichen, akkumulierten Mutationen in einem einzigen Untersuchungsgang zu identifizieren. Genomsequenzieretechniken wie das Whole Genome Sequencing (WGS), Whole Exome Sequencing (WES), und targeted DNA haben inzwischen unser Verständnis des Genoms und der genetischen Komplexität von Krebserkrankungen erheblich erweitert [1]. Die verschiedenen Sequenzieretechnologien unterscheiden sich dabei im Wesentlichen durch die Anzahl der untersuchten Gene, die jeweiligen Fragestellungen und natürlich durch die Kosten. Wann welche Technologie bei welchem Krebs und welcher Fragestellung zum Einsatz kommt, ist immer noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Die Anwendungen in der Onkologie reichen hier von der «einfachen» molekularen (Sub-)Typisierung, Identifizierung von sog. Driver Mutationen, Bestimmung der Mutationslast des jeweiligen Tumors und seines Metastasierungspotenzials, Ansprechraten auf das entsprechende Krebsmedikament, Vorhersage von Nebenwirkungen bis hin zum Monitoring von Rezidiven. Alle diese genetischen Veränderungen nehmen einen entscheidenden Einfluss auf die Diagnose und Therapie der jeweiligen Tumorerkrankung.

Im Prinzip macht es somit Sinn, dass jeder einmal entdeckte Krebs bereits vor dem Behandlungsstart molekular analysiert wird, da mit jedem weiteren verstrichenen Jahr die sog. intratumorale Heterogenität sich deutlich fortentwickelt, die wiederum ein wesentlicher Faktor der Therapieresistenz ist. Leider

ist in den westlichen Gesundheitssystemen vielfach die entsprechende Infrastruktur noch nicht ausreichend vorhanden. Allerdings hat in Grossbritannien das National Health Service angekündigt, dass ab 1. Oktober 2019 Krebspatienten routinemässig sequenziert werden sollen [2]. Das NHS profitiert hier eindeutig von der Vorreiterrolle des sog. 100,000 Genome Project, welches u.a. die häufigsten Krebsarten komplett durchsequenzierte und dabei landesweit eine entsprechende Genominfrastruktur aufbaute.

Bereits heute ist der Versicherungsmediziner mit einer Vielzahl von genetischen Befunden konfrontiert, was eine erhöhte Fachkompetenz auf dem Gebiet bei der langzeitprognostischen Risikobeurteilung erfordert. Rückversicherungen müssen sich darauf einstellen, dass ihre Manuale in immer kurzfristigeren Intervallen zumindest bei Tumorerkrankungen anspruchsvollen Revisionen, die teilweise auf genetischen Fachtermini beruhen, unterzogen werden müssen.

4. Liquid Biopsy

4.1. Dem Krebs dicht auf der Spur?

Der Nachweis von Biomarkern im Blut, die auf Karzinome hinweisen, ist nicht so neu. Seit Jahrzehnten werden Tumormarker auf Proteinbasis wie das karzinoembryonale Antigen (CEA) oder das prostataspezifische Antigen (PSA) zur Beurteilung der Tumormasse herangezogen. Allerdings kann man festhalten, dass die ursprünglich damit verbundenen hohen Erwartungen in Form von Screening oder Monitoring auf Progression bzw. Rezidive bei weitem nicht erfüllt wurden. Dank der Genomforschung ist nun aber ein neues Momentum in die bislang enttäuschten Erwartungen gekommen, nämlich Optionen für die klinische Medizin zu eröffnen, in denen mittels Blutentnahme zum frühest möglichen Zeitpunkt Tumore nachgewiesen werden können und somit echt kurative Therapieansätze realistisch sind.

Eine vielversprechendere Option, die auch in der Laienpresse zunehmend Aufmerksamkeit erhält, ist die Bewertung von Tumorbestandteilen auf molekularer Ebene. Hier steht die zirkulierende zellfreie DNA (ctDNA) im Fokus, die vom Tumor in kleinsten Mengen ins Blut oder andere Körperflüssigkeiten (Urin, Speichel) abgegeben wird. Wie viel von dieser DNA von einem Tumor in das Blut abgegeben wird, hängt

dabei primär vom Tumor Typ, der Lokalisation, der Vaskularisierung, der Grösse und der Ausbreitung des Tumors ab. Diese winzigen Mengen entzogen sich bis vor wenigen Jahren noch dem technischen Nachweis. Inzwischen wurden nun Nachweismethoden entwickelt, die mit hoher Sensitivität und Spezifität solche Tumorbestandteile nachweisen können.

Die molekulare Tumordiagnostik kennt neben anderen noch ein zweites Verfahren, bei dem zirkulierende Tumorzellen («circulating tumor cells», CTC) im peripheren Blut untersucht werden. Diese kommen aber selbst bei metastasierten Tumorerkrankungen in der Regel nur in sehr geringer Zahl im Blut vor und lassen sich somit nur schwer nachweisen, weshalb sie derzeit keinen nennenswerten Stellenwert in der molekularen Diagnostik haben [3]. Diese Verfahren haben sich in der Fachwelt und in der Öffentlichkeit unter dem Begriff der Liquid Biopsy etabliert, obwohl es sich nicht um eine Biopsie im eigentlichen Sinne handelt, sondern um ein rein molekularanalytisches Verfahren durch eine einfache Blutentnahme.

Was für Möglichkeiten eröffnen sich nun durch eine Liquid Biopsy im Vergleich zu einer herkömmlichen Biopsie? Mittels einer Blutentnahme könnten ohne Gewebebiopsienadel auch von schwer oder kaum zugänglichen Tumoren (z.B. Pankreaskarzinom oder Gehirntumor) Zellen gewonnen werden und zudem könnte auch noch ihr charakteristisches Genomprofil erstellt werden. Wenn dieses Konzept im klinischen Alltag funktioniert, wäre gleich ein vierfacher Vorteil erreicht: noch nicht symptomatische Tumoren könnten durch ein Routine-screening frühestmöglich identifiziert werden, der Nachweis wäre nicht belastend für den Patienten (da nicht invasiv), der Onkologe würde gleichzeitig über ein komplettes molekulares Profil des Tumors verfügen und sehr wahrscheinlich würde dieses Verfahren auch weniger kostenaufwändig sein – zumindest wenn man die drastische Preisentwicklung von Genomsequenzierungstechniken in den letzten zehn Jahren anschaut. Allzu oft wird die Liquid Biopsy jedoch nur unter dem Aspekt des Screenings diskutiert. Dabei werden aber weitere Möglichkeiten übersehen, wie z.B. die Überwachung von Krankheitsverläufen beispielsweise zur Erfassung des Remissionsstatus oder um bei Patienten Rezidive oder Krankheitsprogression frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

4.2. Erste Anwendungen

Wie sieht nun die Realität im klinischen Alltag aus? Eine einfache Antwort bietet sich hier nicht an, da Liquid Biopsy – wie

eben ausgeführt – ein Sammelbegriff für ganz unterschiedliche molekulargenetische Anwendungsbereiche ist. Zwei repräsentative Beispiele sollen dies verdeutlichen.

Die Liquid Biopsy hat gerade bei zuletzt genanntem Beispiel schon bei einzelnen Tumoren Einzug in die Klinik gehalten. So wird sie bereits seit 2016 mittels eines von der FDA zugelassenen Bluttests beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) eingesetzt, um Patienten zu testen, bei denen eine konventionelle Tumorgewebebiopsie zu gewinnen nicht möglich war [4]. Hier kann mittels eines ctDNA-Tests festgestellt werden, ob diese Patienten eine EGFR Mutationen in einem Gen tragen, die ihrerseits eine spezifische Therapie mit Tarceva (Erlotinib) zur Folge hat. Bei diesem ctDNA-Test handelt sich also um eine zielgerichtete Methode zur Identifizierung von ganz bestimmten Mutationen, die mit dem Ansprechen auf ein Medikament assoziiert sind. Dies konnte eindrucksvoll durch eine umfangreiche prospektive Studie von insgesamt 28 nordamerikanischen Krebszentren nachgewiesen werden, dass diese ctDNA-Tests in der Klinik zur Entscheidung über die Art der Behandlung bei neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Lungenkrebs mindestens ebenso gut wie herkömmliche Gewebebiopsien abschnitten [5]. Dabei erwies sich – wenig überraschend – der Bluttest deutlich schneller als der Gewebetest. Ähnliche Untersuchungen laufen für Patienten mit Darmkrebs, Brustkrebs und Melanom auf KRAS-, BRAF- und EGFR-Mutationen – allerdings wiederum im fortgeschrittenen Stadium [6].

Das zweite Beispiel fasziniert nicht nur die Versicherungsmedizin, sondern die gesamte Onkologie: die Entwicklung eines Krebs Früherkennungstests, womit kostengünstig eine große Anzahl von Screening Verfahren durchgeführt werden können. Hier ist die Analyseverfahren nicht auf eine ganz bestimmte Mutation ausgerichtet, sondern sie umfasst ein möglichst breites Spektrum und eine grosse Anzahl von Sequenzvarianten in multiplen Genen von möglichst vielen Tumoren. Hier erlangte die Veröffentlichung von Cohen et al. letztes Jahr eine grosse Aufmerksamkeit [7]. Der darin vorgestellte CancerSEEK Test war gewissermassen eine Liquid Biopsy Plus Version für acht häufige Krebsarten, bestehend aus einer Kombination von ctDNA Tests aus 16 verschiedenen krebsrelevanten Genen und acht proteinbasierten Biomarkern im Zusammenhang mit der Krebsdiagnose, die bei 1000 Individuen (200 gesund – 800 mit teilweise fortgeschrittenen Krebsstadien an Eierstock-, Leber-, Speiseröhren-,

Bauchspeicheldrüsen-, Magen-, Darm-, Lungen- oder Brustkrebs) eingesetzt wurden. Die Sensitivität, also die Trefferquote lag immerhin je nach Tumor und Stadium zwischen 69% und 98%, die Spezifität sogar bei 99%. Dieser Test wurde vielfach kritisiert, da er zwar bei symptomatischen Patienten Krebs nachweisen konnte, aber die Sensitivitäten klafften doch viel zu weit auseinander [8] [9]. Tumoren im frühen Stadium als die eigentliche Zielgruppe schnitten hier noch ziemlich schlecht ab. Bei gesunden Patienten war zudem die Fallzahl viel zu klein und die Spezifität wurde womöglich sogar unterschätzt. Trotzdem ist der CancerSEEK Test schon ein Fortschritt dahingehend, dass für fünf der Krebsarten bislang noch gar keine Screening Verfahren existierten.

4.3. Wo stehen wir derzeit?

Bei der Liquid Biopsy handelt es sich um eine vielversprechende Technologie, deren klinische Anwendbarkeit derzeit noch auf das Monitoring von Krankheitsverläufen einiger weniger fortgeschrittener Tumoren beschränkt ist. Hier werden kurzfristige weitere Erfolge zu erwarten sein. Für eine Identifizierung von Krebsen im präsymptomatischen Stadium ist der Weg noch weit, erscheint aber nicht völlig utopisch. Es ist davon auszugehen, je mehr und je weiter Liquid Biopsien in der Klinik zum Einsatz kommen, desto nachhaltiger werden die Prognosen sich verbessern mit entsprechenden Auswirkungen auf die versicherungsmedizinische Einschätzung.

5. Immuntherapien

5.1. Wunderwaffe gegen Krebs?

Seit Jahrzehnten war die Krebsbehandlung durch die klassische Trias Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie geprägt worden. Die Erfolge waren je nach Krebsart und Krebsstadium insgesamt gesehen aber eher durchwachsen. In den beiden letzten Jahrzehnten hat die medizinische Forschung nun Durchbrüche erreicht, die unser **Verständnis** auf molekularer Ebene von der Funktion und der Regulation des Immunsystems als Reaktion auf Krebserkrankungen deutlich vertieft haben. Inzwischen gilt die Anwendung dieser Erkenntnisse in Form von Immuntherapien als ein großer Hoffnungsträger der Onkologie. Sie ist auf dem Wege sich zu einer festen – man kann fast sagen: vierten – Säule der Krebsbehandlung zu entwickeln.

Der **Begriff** der Tumor-Immuntherapie oder Therapie mittels Biologika ist ein Überbegriff für ganz verschiedene Ansatzpunkte, die mit Methoden des Immunsystems Krebs bekämpft. Dabei gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: entweder durch Medikamente, die den Krebs direkt angreifen (z.B. mittels Antikörper gegen Tumorzellen, die vom Organismus des Patienten bislang nicht gebildet wurden) oder durch Aktivierung von Immunzellen, mit denen die «Bremsen» des Immunsystems gelockert und damit die Immuntoleranz wieder

aufgehoben wird [10]. Somit sind diese Therapien ein wichtiger Schritt in die Richtung, möglichst nur dem Tumor zu schaden und dabei das gesunde Nachbargewebe zu verschonen. Die Abbildung unten zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Wirkprinzipien der Immuntherapie sowie die Anzahl der in den letzten fünf Jahren für Krebstherapien (in den USA) klinisch zugelassenen Immuntherapeutika auf.

Kategorie	Beispiele	Kommentar	Zugelassen 2014 – 2018
Monoklonale Antikörper	«Nackte», konjugierte oder bispezifische Antikörper	Zerstörung markierter Zellen	>75
Checkpoint Inhibitoren	PD-1/PD-L1 Inhibitoren und CTLA-4 Inhibitoren	Lockerung der Bremsen (Checkpoints)	> 6
Nichtspezifische Immuntherapien	Interferon Alpha, Interleukin IL-2, Tumor infiltrierende Lymphozyten (TILs)	Boosting des Immunsystems durch Zerstörung von Krebszellen	Viele
T-Cell Therapien	CAR-T (Tisagenlecleucel (Kymriah))	Genetisch modifizierte Immunzellen mit neuen effektiveren Rezeptoren	2
Onkolytische Virustherapien	Herpes simplex T-VEC	Genetisch modifizierte Viren, die Krebszellen zerstören	
Krebs Vakzine	Antigen Vakzine, Dendritische Vakzine, Vektor-basierte Vakzine	Stimulierung der Immunantwort durch genetisch modifizierte Viren oder Tumorzellen (Therapie oder Prävention)	HBV HPV

Tabelle: Wirkprinzipien der Immuntherapie in der Onkologie und Zulassungen für klinische Anwendungen 2014-2018

5.2. Klinische Anwendungen

Die beiden Haupttreiber des Erfolgs der Immuntherapeutika sind derzeit die Checkpoint-Inhibitoren (CPIs) und chimäre Antigenrezeptoren (CAR)-T-Zellen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben die Ära der Immuntherapie von soliden Tumoren 2011 durch die von der FDA genehmigte Therapie von Melanomen eingeleitet. Seitdem sind CPIs für mindestens 23 weitere solide Tumore zugelassen, darunter nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC), Nierenkrebs, Blasenkrebs und zuletzt triple-negativer Brustkrebs. Eine in der JAMA 2018 veröffentlichte Querschnittsstudie untersuchte die Frage, wie hoch der geschätzte Prozentsatz der US-Patienten mit Krebs ist, für

die die CPIs zugelassen und einsetzbar sind. Dabei wurde dieser Anteil immerhin auf fast 44% geschätzt (im Gegensatz zu 1,5% im Jahr 2011) [11].

Immuntherapeutika verbessern die Prognose vieler Patienten bei einer Vielzahl von hämatologischen und soliden Malignomen – allerdings vorwiegend als Second-Line Behandlung bei fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren. Der weltweit grösste Onkologen Kongress American Society of Clinical Oncology (ASCO) berichtete dieses Jahr über eine ganze Reihe von Erfolgsgeschichten, die hier nur in wenigen Beispielen erwähnt werden [12]. Am eindrucksvollsten sind Berichte,

wonach Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) – der bisher als im Wesentlichen unbehandelbar galt – fast 25% im Follow-up noch fünf Jahre später am Leben waren. Auch beim Melanom zeigen sich inzwischen die langfristigen Vorteile der Immuntherapie. In einer Studie überlebten rund 80% der Patienten, die eine vollständige Response Rate aufwiesen, die ersten fünf Jahre der Nachbeobachtung. Als letztes Beispiel ist das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom zu nennen, bei der eine Kombination von 2 CPIs bereits ein Follow-up von zwei Jahren mit Überleben feststellte. Doch auch als First-line Therapie kommen die CPIs erfolgreich zum Einsatz – beispielsweise bei HNO Tumoren – wo sie gegenüber der herkömmlichen Chemotherapie zur Verdopplung der 3 Jahresüberlebensraten führten.

5.3. Wo stehen wir derzeit?

Trotz aller Fortschritte und der augenblicklich damit verbundenen Euphorie, dürfen wichtige **Hindernisse** in der Immunonkologie nicht übersehen werden. Dazu gehört beispielsweise die Möglichkeit, die Wirksamkeit, aber auch die Nebenwirkungen der Immuntherapie beim einzelnen Patienten anhand von Biomarkern vorherzusagen: wer spricht gut an, wer nicht, bei wem entwickeln sich Resistenzen? Fragen dieser Art fallen bei den erheblich teureren Behandlungskosten ungleich stärker ins Gewicht als bei der vergleichsweise günstigeren Chemotherapie. Immuntherapien bilden inzwischen die Mehrzahl innovativer Krebsmedikamente – die durchschnittlichen Jahreskosten pro Patient betragen im Jahr 2013 noch 79.000 \$ – vier Jahre später stieg dieser Durchschnittspreis schon auf über 150.000\$ an [13]. Die Pharmaindustrie begründet dies mit immer komplexeren Produktionsmethoden, aber auch mit immer kleineren Patientengruppen. Insgesamt gesehen haben Immuntherapien ihre Wirksamkeit nur in einer bestimmten Anzahl von Krebserkrankungen nachgewiesen werden können und in der Regel dort auch nur bei einer Untergruppe von Patienten mit solchen Krebserkrankungen. So sprechen beispielsweise nur 20% der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und 25% der Nierenkrebs auf die Immuntherapien an.

Und wie steht es mit Langzeitverläufen bei initial erfolgreich mit Immuntherapien behandelten Krebspatienten? Bedingt durch die Tatsache, dass diese Therapien in grösserem Umfang erst in jüngster Zeit eingesetzt wurden, ist naturgemäss noch nicht mit solchen Ergebnissen zu rechnen. Diese sind aber für die Versicherungsmedizin essentiell.

Bereits jetzt aber zeichnet sich ein weiterer Durchbruch in der Immuntherapie ab, der geprägt sein wird durch ein noch tieferes Verständnis der immunologischen Mikroumgebung und der Auswirkungen von diesen Therapien. Eine solche Entwicklung sind die als Next-Generation Biotherapeutika bezeichneten CAR T-Zelltherapien, die als eine individualisierte Gentherapie für einige wenige Krebsarten bereits Zulassungsreife erteilt bekommen haben und die eine ganz neue Kostendimension mit sich bringen [14]. Deutliche Fortschritte in der Identifizierung gemeinsamer genetischer, mikrobiomischer und proteomischer immunologischer Signaturen von einzelnen Tumoren werden zu einer noch spezifischeren «personalisierten» und noch sichereren Immuntherapie führen [15]. Diese werden dann also weniger durch das befallene Organ bzw. Gewebe bestimmt als vielmehr durch entsprechende charakteristische Änderungen im Tumorgenom. So wurde erstmals 2017 ein Antikörper (Pembrolizumab) für alle soliden Tumoren mit bestimmter genetischer Ausstattung zugelassen, unabhängig von der Lokalisation der Krebserkrankung [16].

6. Fazit

Die Onkologie unterliegt einem dramatischen, schnell verlaufenden Wandel, bedingt durch deutliche Fortschritte in der Genomik und in der Digitalisierung («Big Data»). Langzeitprognostische Einschätzungen von Tumoren und die damit verbundene Mortalität und Morbidität für Versicherungen erfordert zunehmend komplexes Knowhow und eine in immer kürzeren Intervallen erforderliche Aktualisierung. Versicherer und Rückversicherer sind gut beraten, wenn sie sich dieses Knowhow sichern – es sei nur verwiesen auf die Vielfalt an Erfolgsmeldungen aus der Medizin und die oftmals verwirrenden Aussagen.

Literatur

1. Miller EM et al., Development and validation of a targeted next generation DNA sequencing panel outperforming whole exome sequencing for the identification of clinically relevant genetic variants. *Oncotarget*. 2017 Oct 26;8(60)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731933/>
2. Ron Shinkman; English Hospitals Will Be First In UK to Offer Routine Precision Medicine, Genomic Sequencing; Precision Medicine Institute
<https://precision-medicine-institute.com/english-hospitals-will-be-first-in-uk-to-offer-routine-precision-medicine-genomic-sequencing>
3. Alix-Panabieres C, Pantel K.: Challenges in circulating tumour cell research. *Nat Rev Cancer* 2014; 14, 623–631
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154812>
4. FDA approves first blood test to detect gene mutation associated with non-small cell lung cancer; FDA News Release June 01, 2016
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-blood-test-detect-gene-mutation-associated-non-small-cell-lung-cancer>
5. Natasha B. Leighl et al.; Clinical utility of comprehensive cell-free DNA (cfDNA) analysis to identify genomic biomarkers in newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC); American Association of Cancer Research 2019 Annual Meeting
<https://investors.guardianthealth.com/static-files/3962cef4-340e-47e8-86ee-65d7fa025127>
6. Borros Arneht; Update on the types and usage of liquid biopsies in the clinical setting: a systematic review; *BMC Cancer* volume 18, Article number: 527 (2018)
<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4433-3>
7. Cohen, J. D. et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 359, 926–930 (2018)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29348365?dopt=Abstract>
8. Pierre P. Massion; A Review of CancerSEEK; *Lung Cancer IASLC News*; Oktober 2018
<https://www.lungcancernews.org/2018/11/09/a-review-of-cancerseek/>
9. Janna Kühne ;BLUTTEST ZUR KREBSFRÜHERKENNUNG?; *Deutsche Krebsgesellschaft – Internet Onkoportal*; 24.04.2018
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/aktuelle-themen/aktuelle-themen-2018/bluttest-zur-krebsfrueherkennung.html>
10. VishwanathSathyanarayanan et al.; Cancer immunotherapy: Strategies for personalization and combinatorial approaches; *Molecular Oncology* Volume 9, Issue 10, December 2015, Pages 2043-2053
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1574789115001878>
11. Alyson Haslam, PhD et al.; Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs; *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e192535. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.2535
<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
12. Arthur N. Brodsky, Ph.D.; ASCO19 Recap: Caring for Every Patient, Learning from Every Patient; 7.Juni 2019
<https://www.cancerresearch.org/blog/june-2019/asco19-recap-caring-learning-for-every-patient>
13. IQVIA Institute for Human Data Science; *Global Oncology Trends 2018* ; 24. Mai 2018
<https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>
14. Achim Regenauer; *Gentherapie bei Krebserkrankungen – eine neue Dimension und Herausforderung für Kostenträger; VERSICHERUNGSMEDIZIN | HEFT 3 – 2018, S.127-131*

15. Niels Halama; The next age of immunotherapy: optimisation, stratification and therapeutic synergies; British Journal of Cancer volume 120, pages 1–2 (2019) <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0330-4>
16. Arthur N. Brodsky, Ph.D.; Immunotherapy Makes History with Latest Cancer Approval; Cancer Research Institute; 23. Mai 2017 <https://www.cancerresearch.org/blog/may-2017/immunotherapy-makes-history-with-latest-cancer-app>

Korrespondenzadresse:

Dr.med. Achim Regenauer
Partner Re
Bellerivestrasse 36
8034 Zürich

Achim Regenauer ist als Chief Medical Officer bei der Partner Re in Zürich beschäftigt.
Der Autor gibt in der Studie seine persönliche Auffassung wieder.

ISSN 2504-2203

ASA | SVV

Schweizerischer Versicherungsverband SVV

Conrad-Ferdinand-Meyer-Strasse 14

Postfach

CH-8022 Zürich

Tel.+41 44 208 28 28

info@svv.ch

svv.ch