



Medinfo/Infoméd

№ 2019/6

Zukunft der Krebsdiagnostik – Perspektive der Lebensversicherer

Urs Widmer
Swiss Re, Zürich

Zusammenfassung

Die derzeitige Aufbruchstimmung in der Onkologie verdanken wir entscheidenden Fortschritten in der Tumorbilogie und der Tumorummunologie. Die neue Einsicht in die Rolle des Immunsystems bei der Tumorentstehung, beim Tumorwachstum und bei der Metastasierung wird in den kommenden Jahren zu einer Vielfalt neuer Immunotherapien führen. Medikamente aus der Gruppe der Checkpoint Hemmer sind heute bereits die Therapie der Wahl für eine Reihe von Tumoren. Checkpoint Hemmer führen zu verlängertem Überleben oder sogar zur Heilung in fortgeschrittenen Stadien, zum Beispiel beim metastasierenden malignen Melanom. Lebensversicherer profitieren von der gesenkten Krebsmortalität durch Frühdiagnose und neue Therapien. Um für die moderne Onkologie gerüstet zu sein, studieren Lebensversicherer auch das Problem der Überdiagnose (Pseudo-krankheit) und der Antiselektion dank prädiktiver Tests. Der Artikel ist eine Zusammenfassung eines Vortrags auf dem 8. Forum Risikoprüfung in der Personenversicherung in Zürich im Sommer 2019.

Résumé

L'effervescence actuelle en oncologie, nous la devons aux avancées décisives réalisées en biologie et en immunologie des tumeurs. Cette nouvelle compréhension du rôle du système immunitaire lors de l'apparition de tumeurs, de leur croissance ainsi que lors de la formation de métastases devrait déboucher sur le développement d'un certain nombre de nouvelles immunothérapies au cours des prochaines années. Les médicaments relevant du groupe des inhibiteurs de checkpoint sont déjà la solution thérapeutique pour toute une série de tumeurs. Les inhibiteurs de checkpoint permettent une espérance de vie plus longue, voire des rémissions à des stades avancés, par exemple dans le cas d'un mélanome malin avec métastases. Les assureurs-vie profitent de la baisse de la mortalité due au cancer grâce au diagnostic précoce et aux nouvelles thérapies. Afin d'être armés pour l'oncologie moderne, les assureurs-vie se penchent aussi sur le problème du surdiagnostic (pseudo-maladie) et de l'antiselection en s'appuyant sur les tests prédictifs. Cet article résume un exposé présenté lors du 8^e forum sur l'examen du risque en assurance de personnes qui s'est tenu l'été 2019 à Zurich.

1. Moderne Onkologie – Herausforderung für die Gesundheitsökonomie

Der Traum, Manipulationen der Immunologie für die Therapie in der Onkologie zu nutzen, beginnt am Ende des 19. Jahrhunderts, als der Chirurg William Coley in New York durch Injektion von abgetöteten Bakterien Sarkome zum Schrumpfen brachte. Es dauerte viele Jahrzehnte Forschung, um die Immunantwort auf das Tumorwachstum besser zu verstehen. Ende der 1990er-Jahre verstand man besser, wie Tumore die Immunabwehr blockieren und ausser Kraft setzen können. Durch die Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern – immune Check Point Inhibitoren – werden die körpereigenen «Killerzellen» reaktiviert. Der Tumor wird vom Immunsystem erkannt; die körpereigenen Killerzellen zerstören die Krebszellen oder stoppen deren Wachstum.

Seit Richard Nixon vor 48 Jahren in seiner 1971 Rede zur Lage der Nation 100 Millionen US-Dollar zusätzlich für das Budget des NCI (Nationales Krebs-Institut) bereitstellte, ernten wir heute erstmals die Dividenden der «War on Cancer» Kampagne. Fortschritte der Genetik, Bioinformatik und molekularen Pathologie verbessern die Risikoabschätzung. Frühdiagnostik durch verfeinerte Bildgebung und gezielte Antagonisierung von Tumor Drivern (z.B. Tyrosin Kinasen) verbessern die Therapie-Resultate in ausgewählten Patientengruppen. Die Individualisierte Medizin zielt darauf ab, «durch gezielte Prävention, systematische Diagnostik und den Einsatz massgeschneiderter, auf die Bedürfnisse einzelner Patienten oder Patientengruppen ausgerichteter Therapieverfahren, die Wirksamkeit und Qualität der Behandlung zu verbessern, dabei die Nebenwirkungen zu reduzieren und langfristig die Kosteneffektivität zu steigern»[1]. Die Verbesserung von Krebs-assoziierten Morbidität und Mortalität ist hoch willkommen, aber der gerechte Zugang zu den Ressourcen der diagnostischen und therapeutischen Innovation wird zu einer grossen Herausforderung für die Gesundheitsökonomie. Die Orphanisierung der gezielten Krebstherapie erhöht die Behandlungskosten bis in den Bereich einer halben Million Franken, wie wir sie nur von den seltenen Krankheiten und neuerdings von der Gentherapie kennen.

Das Risikomanagement der Lebensversicherer sieht sich konfrontiert mit einer potenziell grösseren Schadenlast durch Überdiagnose von Tumorerkrankungen. Auch die zunehmende Informations-Asymmetrie bezüglich Krebsrisiko zwischen Antragstellern und Lebensversicherern infolge

prädiktiver Gentests, polygenischen Risiko Scores oder neuen, sensitiven Screening Methoden wird aufmerksam verfolgt.

2. Das Überdiagnoserisiko beim Krebs-Screening

Krebs-Screening-Strategien wollen durch Krebsfrühdiagnose die Behandlungschancen verbessern. Die Schwierigkeit beim Screening besteht darin zu unterscheiden, ob Krebsfrühstadien weiterwachsen und Morbidität und Mortalität verursachen, oder ob sie lebenslang in einer Art Dornröschenschlaf bleiben würden. Ein krasses Beispiel von Überdiagnose einer Pseudokrankheit ist die «Epidemie» von Schilddrüsentumoren in Südkorea. In den letzten 15 Jahren hat sich die Zahl von Schilddrüsenkrebsdiagnosen in Südkorea 15mal erhöht. Bei mehr als 40'000 Koreanern wird pro Jahr ein bösartiger Tumor der Schilddrüse entdeckt, meist ein papilläres Karzinom. Die Zahl der Todesfälle am Schilddrüsenkrebs, 300 bis 400 pro Jahr, blieb aber konstant. Screening bedingte Überdiagnose ist die Ursache dieses Phänomens [2]. 1999 hatte die Regierung ein neues Programm zur Krebsfrüherkennung lanciert. Das Screening für Brust-, Gebärmutterhals-, Darm-, Magen- und Leberkrebs wurde für die meisten Versicherten kostenlos. Viele Ärzte boten ihren Patienten für umgerechnet 30 bis 50 Euro zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse an, was von vielen Patienten angenommen wurde. Die unerwartete Folge war die Verzerrung der Krebsstatistik durch Überdiagnose von Schilddrüsentumoren. Südkorea steht bezüglich Anzahl Geräte pro Einwohner für Computertomographie weltweit auf Rang fünf und für Magnetresonanz-Untersuchungen auf Position vier. Für die Ultraschallgeräte-Dichte fehlen genaue Zahlen. Die angestiegene Krebsinzidenz infolge Screenings in Kombination mit gleichbleibend niedriger Mortalität ist typisch für Überdiagnose. Es ist bekannt, dass ein Drittel aller Erwachsenen kleine Nester von papillären Karzinomen in der Schilddrüse hat, die bei den allermeisten im Laufe des Lebens asymptomatisch bleiben. Die durch das Ultraschall Screening entdeckten kleinen Karzinome haben in Südkorea zu einer Unmenge von Schilddrüsenoperationen geführt. Zwei Drittel der Patienten hatten eine radikale Thyreoidektomie, die andern eine subtotale

Thyreoidektomie. Die meisten Patienten hatten keinerlei Nutzen von der Operation, müssen aber lebenslanglich Schilddrüsenhormone substituieren. Komplikationen der unnötigen Operation waren Hypoparathyroidismus (11%) und Stimmbandlähmung (2%). Durch Überdiagnose wurde in Korea Schilddrüsenkrebs der häufigste Krebs bei Frauen, mit einer doppelt so hohen Inzidenzrate wie Brustkrebs. Schwere Krankheiten (*Critical Illness*) Policen, die bei der Krebsdiagnose indolente Schilddrüsentumoren nicht ausschlossen, mussten ausbezahlt werden. Wenn sich der Trend von überdiagnostizierten Schilddrüsen Tumoren auf andere Länder ausbreiten sollte, müssen die Versicherer entweder die Prämien erhöhen oder in den Policen-Bedingungen frühe Schilddrüsentumoren von der Leistung ausschliessen.

Beispiele für durchdachte Krebscreening-Strategien gibt es beim Brust- oder Lungenkrebs. Der NELSON Trial (*Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial; Dutch acronym: NELSON study*) ist die zweitgrösste randomisierte kontrollierte Studie, die eine Verringerung der Lungenkrebsmortalität bei der CT Untersuchung von Personen mit hohem Risiko nachweist. Die National Lung Screening Trial (NLST) zeigte zuvor eine 20 prozentige Reduktion der Lungenkrebsmortalität für ein jährliches Screening mit niedrig dosiertem CT im Vergleich zur Thorax-Radiographie. Die CT Untersuchung verringerte die Mortalität bei Männern mit hohem Risiko um 26% und bei Frauen mit hohem Risiko um bis zu 61% über einen Zeitraum von 10 Jahren.

3. Flüssigbiopsie

Unter einer Flüssigbiopsie «liquid biopsy» versteht man die Probeentnahme und Analyse von nicht festem, biologischem Gewebe, hauptsächlich Blut. Eine Flüssigbiopsie ist weitgehend nichtinvasiv. Die Flüssigbiopsie wird wie die herkömmliche Biopsie zur Diagnose und Überwachung von Krankheiten wie Krebs eingesetzt und basiert auf Fortschritten der DNA-Sequenzierung und Chromosomen-Analyse. Erworbene Mutationen in der DNA von Krebszellen oder abnormes Verhalten der Tumor-Chromosomen in der Analyse aufgrund von tumorspezifischen epigenetischen Veränderungen werden erkannt. Manche Pathologen finden den Begriff Flüssigbiopsie unzutreffend, weil es sich bei der Flüssigbiopsie um DNA Sequenzierung, ein molekular analytisches Verfahren handelt, und nicht um eine Biopsie mit licht- oder

elektronenmikroskopischer Beurteilung. Zwei wesentliche Quellen von Tumor-DNA können aus dem Blut molekular analysiert werden: zirkulierende Tumorzellen und zellfreie DNA (cfDNA). Die Flüssigbiopsie ermöglicht auch den Nachweis zellfreier mitochondrialer Tumor-RNA (cfmiRNA), die Charakterisierung von Exosomen oder tumorspezifisch abnorme Fragmentierung der Chromosomen. Die Flüssigbiopsie wird zurzeit in der Onkologie vor allem zum Tumor-Monitoring eingesetzt: Nachweis von Frührezidiven nach der Therapie, Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen (Companion Diagnostik) und Resistenztestung. Fernziel der Flüssigbiopsie ist die Früherkennung von asymptomatischen Krebserkrankungen durch Bevölkerung-Massen-Screening oder Screening von ausgewählten Risikogruppen. Die Versicherer werden von der erhofften Mortaliäts- und Morbiditäts-senkung profitieren, aber es entsteht eine neue Informations-Asymmetrie beim Underwriting und möglicherweise eine Zunahme der Krebs bedingten Leistungen für das Nischenprodukt Schwere Krankheiten (*Critical Illness*).

Limitierender Faktor bei der Gewinnung von Informationen aus der DNA liegt nicht mehr bei der Sequenzierung, sondern der Engpass liegt bei der Auswertung der Daten und der Korrelation von Genotyp und Phänotyp. Methoden der künstlichen Intelligenz könnten das ändern. *Deep Learning* hilft zunehmend für diese Aufgaben der Bioinformatik. Die Aussichten für sensitivere Krebsfrühdagnosen durch die Kombination von «liquid biopsy» mit Auswertung der DNA Sequenzdaten mittels Künstlicher Intelligenz ist noch ungewiss. Big-Data-Methoden inspirieren die Risikoprüfung in der Lebensversicherung. Digitalisierung der Abläufe in der Lebensversicherungsindustrie und Medizin sind Anlass, die wertschöpfende Nutzung von Big Data zu überdenken. Die Meinungen und Erwartungen über die Rolle von Big Data in der Versicherung und Medizin gehen weit auseinander. Befürworter meinen, dass Big Data die Medizin in Forschung und Krankenversorgung revolutionieren wird, Kritiker befürchten «eine Blase» ohne Relevanz.

Die Innovation in der molekularen Charakterisierung der «liquid biopsy» bringt für die Lebensversicherer Chancen und Risiken. Die molekulare Charakterisierung von Biomarkern ist die Basis der individualen Medizin. Die Gewebebiopsie ist mit höheren Kosten und Risiken verbunden und erlaubt eine punktuelle Tumoraussage. Die Flüssigbiopsie eröffnet vielversprechende nicht-invasive Möglichkeiten, spezifische Veränderungen des Tumors nachzuweisen. Die Nachweisver-

fahren sind noch nicht standardisiert, das Qualitätsmanagement wird schwierig. Zurzeit hat die FDA (*US Food and Drug Administration*) zwei Flüssigbiopsie-Tests zur Diagnose von mutierter ctDNA für Lungenkrebs Patienten anerkannt. Trotz des enormen Fortschritts ist der Einsatz der «*liquid biopsy*» für die Diagnose von frühen Tumorstadien in der klinischen Routine noch selten. Validierte Therapieleitlinien, die Ergebnisse der «*liquid biopsy*» einbeziehen, fehlen noch weitgehend. Es wurde aber schon vorgeschlagen, das TNM Stadium auf TNMB zu ergänzen, wobei B- respektive B+ den negativen oder positiven Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen anzeigen würde.

4. Das «Gen für ...» ist tot. Es lebe der polygene Risikoscore

Mit der rasanten Zunahme von Gesamt-DNA-Sequenzierungs-Daten von menschlichen Individuen ist die Aussagekraft von polygenen Risikoscores (PGR) gestiegen. Der PGR liefert einen statistischen Wert, der sich aus der Summe aller verbreiteten genetischen Varianten, die zur Entstehung einer Krankheit oder eines erblichen Merkmals beitragen, errechnet wird, gewichtet nach Effektstärke. Ein PGR wird typischerweise aus einem Modell bildenden Datensatz gebildet und durch einen zusätzlichen, unabhängigen Datensatz validiert. Informative PGR gibt es schon für Brustkrebs und Prostatakrebs, aber auch für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes und Alzheimer. Der *polygenic risk score* soll hier eine fast so grosse Vorhersagekraft entfalten wie prädiktive Gentests für Erkrankungen, die nur von einem einzelnen Gen beeinflusst werden. Allerdings fallen somit prädiktive PGR genauso unter die Gesetzliche Regelung genetischer Tests wie die monogenischen Tests.

US-Forscher haben auf Grund von Gesamt-Gen-Analysen-Daten der UK Biobank Polygene Risikoscores für Brustkrebs errechnet [3]. Neben Krebserkrankungen sind polygene Risikoscores auch für koronare Herzkrankheit, Typ-2-Diabetes, Vorhofflimmern und entzündliche Darmerkrankungen erhältlich. Viele Erkrankungen haben eine genetische Komponente. Die Anfälligkeit lässt sich manchmal in der Familienanamnese erkennen, etwa wenn mehrere Verwandte schon in

frühem Alter an der gleichen Krankheit leiden. Polygene Risikoscores aus einer Blutprobe liefern unabhängige Informationen zusätzlich zu einer informativen Familienanamnese und zu bisher etablierten Risikofaktoren, wie Alter bei Menopause oder Anzahl der Schwangerschaften beim Brustkrebs. Die universelle Verwendung von polygenen Risikoscores ist dadurch eingeschränkt, dass diese fast ausschliesslich für europäisch-stämmige Personen entwickelt werden. Die limitierte Einsatzfähigkeit von polygenen Risikoscores trägt zur Zunahme von Ungleichgewichten in den weltweiten Gesundheitssystemen bei. Ein weiteres Beispiel für ethnische Limiten sind Verfahren, welche zur Klassifizierung von Hautläsionen entwickelt wurden und auf Deep-Learning beruhen. Da diese Algorithmen praktischerweise mit grossen, öffentlich zugänglichen Datensätzen trainiert werden, sind diese Instrumente fast ausschliesslich für hellhäutige Personen aus den USA, Europa und Australien anwendbar. Damit die neuen Instrumente global eingesetzt werden können, müssen auch Gen-Phänotyp-Datensätze anderer Ethnien zur Modellbildung und Validierung gesammelt werden.

5. Fazit

Die Lebensversicherer profitieren von den Mortalitätssenkungen durch Krebsfrüherkennung und Präzisions-Onkologie durch Genom-informierte gezielte Therapie und moderne Immunotherapie. Risiken der neuen Trends sind Überdiagnose und Antiselektion.

Literatur

1. Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, a.D.A.d.T., Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2014) Stellungnahme Individualisierte Medizin Voraussetzungen und Konsequenzen
2. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. N Engl J Med. 2014 Nov 6;371(19):1765-7
3. Khera AV et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018 Sep;50(9):1219-1224

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Urs Widmer
Swiss Re
Mythenquai 50
8021 Zürich

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