



Wie wirkt sich das zunehmende Wissen in der Genomik auf uns aus?

Krebsgenomik, Flüssigbiopsien und personalisierte Medizin: Die Auswirkungen auf die Lebensversicherung

Einführung

Seit Abschluss der vollständigen Kartierung des menschlichen Genoms im Jahr 2003¹ ist das Interesse und das Bewusstsein für genetische Entwicklungen in der Lebensversicherungsbranche exponentiell gestiegen. Insbesondere die „Krebsgenomik“ – die Untersuchung der Unterschiede der Gesamtheit von DNA-Sequenz und Genexpression zwischen Tumorzellen und normalen Wirtszellen² – stellt unsere Risikophilosophie auf den Kopf.

Indem sie einem Tumor „unter die Haube schauen“, können Mediziner – und damit auch die Versicherer – besser verstehen, wo das Problem liegt und warum zuvor normales Gewebe zu Krebs entartet ist. Wenn Biowissenschaftler die tiefsten Mechanismen eines Tumors bei einem Patienten verstehen, können sie die am besten geeignete, individuell abgestimmte Behandlung entwickeln. Die Wirkung solcher gezielten Therapien kann mit dem Bild „den Motor des Tumors für immer abschalten“ beschrieben werden. Seine endgültige Zerstörung wird erreicht, indem er dem Immunsystem des Patienten ausgesetzt wird. So könnten Patienten länger überleben und potentiell weniger unter Nebenwirkungen leiden; aktuelle Erkenntnisse stützen ihren Einsatz gegenüber uralten Chemotherapie-Schemata.

Wie wirkt sich nun dieses wachsende Wissen in der Genomik auf uns aus? Welche Auswirkungen könnte es auf Antiselektion haben? Welche Risikobeurteilung wäre bei einem neuen Verständnis genetischer Anomalien geboten? Und sollten unsere „Denkfabriken“ intelligenter und passendere Produkte im Krebsbereich entwickeln? Dieser Artikel bietet einen Überblick über die Klassifikation von Krebs, neuartige Tests und zielgerichtete Medikamente, die den Umgang von Medizinern und Versicherern mit Krebserkrankungen beeinflussen.

Krebsklassifikation

Krebs wird üblicherweise anhand des histologischen Gewebetyps klassifiziert und mit verschiedenen Staging-Systemen in Stadien eingeteilt. Das gängigste System ist hier die TNM-Klassifikation, die seit ihrer Entwicklung in den späten 1940er Jahren verwendet wird.³

Mit der Möglichkeit der Analyse von Krebserkrankungen auf genetischer Ebene vollzieht sich jedoch ein Paradigmenwechsel in der Art und Weise, wie wir Krebs klassifizieren. Eine Methode ist die Erstellung einer Genexpressionsanalyse.

Die **Genomsequenzierung** ist eine Labormethode zur Bestimmung des gesamten genetischen Aufbaus eines Zelltyps und kann verwendet werden, um Veränderungen in der DNA von normalem Gewebe nachzuweisen, die die

¹ National Human Genome Research Institute; The Human Genome Project; retrieved on 22/06/2022

² Nature Portfolio; Cancer Genomics; retrieved on 22/06/2022

³ Brierlev J: National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-156.

Entwicklung einer Erkrankung, wie bei einem Tumor, ausgelöst haben.⁴

Die **Erstellung** eines (molekularen) Genexpressionsprofils ist eine Labormethode zur Identifizierung von Genen, die für die Herstellung von Proteinen erforderlich sind, die wesentliche Bestimmungsfaktoren einer Erkrankung wie Tumorverhalten sind.⁵

Die Erstellung von Genexpressionsanalysen ermöglicht die Einbindung von „Präzisionsmedizin“ in die Patientenversorgung. Die Möglichkeit, auf bestimmte Gene zu testen, bedeutet, dass sehr spezifische Medikamente entwickelt werden können, die auf die fehlerhaften Mechanismen des Tumors abzielen. So „simpel“ das erscheinen mag, ist es doch recht komplex, weil mehrere Fehler gleichzeitig vorliegen und die therapeutische Wirkung auf einen bestimmten Signalweg häufig zur Hochregulierung eines anderen synergistischen Signalwegs führt. Dies erklärt zum Teil die Gründe für Therapieresistenz, die häufig nach einer erfolgreichen Anfangsphase mit guter Reaktion auf die Behandlung folgt.

Sieht man sich Brustkrebs näher an, so haben wir diese Tumore allgemein stets als duktale oder lobuläre Karzinome mit Differenzierungsgraden (undifferenziert bis gut differenziert) auf der Grundlage von histopathologischen Befunden klassifiziert. Die Verwendung von Genexpressionsprofilen hat zu einer besseren Klassifikation von Brustkrebs geführt, nämlich Luminal A, Luminal B, HER2/NEU oder „dreifach negativer“ Subtyp, bei dem diese drei Oberflächenmarker fehlen.⁶ Mit dieser Klassifikation kann die Behandlung gesteuert und eine genauere Prognose erstellt werden.

Der Subtyp „Luminal A“ beispielsweise kommt häufiger bei Frauen über 50 mit Tumoren unter 2 cm Größe vor, während der „dreifach negative“ Subtyp häufiger bei Frauen unter 50 mit Tumoren von 2 – 5 cm Größe vorkommt.⁷ Daraus ergibt sich ein Zusammenhang zwischen Subtyp der Genexpression, erfolgter Behandlung und Gesamtprognose.

Tumorbasierte Genexpressionsprofil-Panels können bei der Vorhersage klinischer Ergebnisse und der Steuerung der Behandlung von Nutzen sein.⁸ Anhand spezifischer Genprofile können Rezidiv-Scores genutzt werden, um

Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium (Lymphknoten-negativ, Hormonrezeptor-positiv) zu identifizieren, die von einer Chemotherapie zusätzlich zu Tamoxifen profitieren könnten.⁹ Ähnlich können Scores bei der Vorhersage des Zehn-Jahres-Risikos für Fernmetastasen bei nodal-negativen Brustkrebspatientinnen helfen und Hinweise geben, welche Patientinnen von einer systemischen Chemotherapie profitieren könnten.¹⁰ Solche molekulargenetischen Paneltests sind zwar immer noch relativ teuer, bilden inzwischen aber das Rückgrat der „personalisierten Therapien“.

Flüssigbiopsien (Liquid biopsies)

Der Gedanke, eine Krebserkrankung im frühestmöglichen Stadium zu diagnostizieren, erscheint logisch, ist im klinischen Alltag jedoch nach wie vor eine Herausforderung. Wie kann ein Screening-Test entwickelt werden, der alle Krebsarten mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen kann und dabei erschwinglich, zugänglich, sicher und einfach auszuwerten ist und im Lauf des Lebens regelmäßig durchgeführt werden kann? All diese Anforderungen zu erfüllen, ist eine außerordentliche Herausforderung.

Der Flüssigbiopsietest (Liquid Biopsy Assay) ist ein solcher Test und kann Folgendes nachweisen:

- Zellen – sowohl Blutzellen als auch zirkulierende Tumorzellen (CTCs)
- Zirkulierende freie DNA (cfDNA) – sowohl zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) als auch DNA von Wildtyp-Wirtsgewebe
- Extrazelluläre Vesikel
- Extrazelluläre Proteine

Der Begriff „Biopsie“ impliziert, dass vergleichbare Ergebnisse wie bei einer Biopsie von festem Gewebe geliefert werden sollten, um verlässlich zu sein. Flüssigbiopsien weisen spezifische Mutationen bei cfDNA nach; erstmals im Jahr 2000 kommerziell verfügbar, war der tatsächliche Nachweis von cfDNA bereits seit 1994 möglich. Im Juni 2016 ließ die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) die erste Flüssigbiopsie als diagnostischen cfDNA-Begleitest zum Nachweis des Gens des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) in DNA aus Plasma oder Tumorgewebe bei Lungenkrebspatienten

⁴ National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Genomic Sequencing; retrieved on 22/06/2022

⁵ National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Gene Expression Profile retrieved on 22/06/2022

⁶ Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019; 49:44-48.

⁷ Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019; 10(46):4786-4801

⁸ Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008; 42:249-260.

⁹ Breastcancer.org; Oncotype DX Tests; retrieved on 22/06/2022

¹⁰ Breastcancer.org; MammaPrint Test; retrieved on 22/06/2022

zu.¹¹ Patienten mit dem EGFR-Gen sind Kandidaten für eine Behandlung mit neuartigen Tyrosinkinase-Inhibitoren, die die Überlebensdauer verlängern. Seither wurde eine Reihe weiterer diagnostischer Begleittests zugelassen. Ein Vergleich zwischen Gewebebiopsien und Flüssigbiopsien ist in Tabelle 1 zu sehen.¹²

Tabelle 1

Gewebebiopsie	Flüssigbiopsie
<ul style="list-style-type: none"> • Kann nicht vor Tumorbildung verwendet werden • Beurteilt den Tumorherd • Wird zur Erstdiagnose verwendet • Lenkt die Auswahl der Behandlung • Steuert die prognostische Bewertung 	<ul style="list-style-type: none"> • Besser bei Heterogenität • Bewertet Tumorherd und Metastasen • „Echtzeit“-Momentaufnahme des Krankheitsbildes; kann sich mit der Zeit ändern • Zur Bewertung der Residualerkrankung verwendet • Zur Bestimmung des Rückfallrisikos verwendet • Weniger invasiv

Die klinische Anwendung der Flüssigbiopsie ist eine dreifache. Derzeit ist sie nützlich zum Nachweis eines Tumorrezidivs, zur Beurteilung des individuellen Rückfallrisikos und zur Festlegung von Behandlungszielen (sowie der Überwachung ihrer Auswirkungen). Letztendlich hofft man, sie zur Krebsfrüherkennung nutzen zu können.

NGS (Next Generation Sequencing) – eine Sequenzierungstechnologie, die einen extrem hohen Durchsatz bietet, um einen Teil der Nukleotidsequenz des Genoms eines Menschen zu bestimmen, mit der Möglichkeit, mehrere DNA-Sequenzen parallel zu verarbeiten.¹³

PCR (Polymerase Chain Reaction) – eine Technik zur „Vervielfältigung“ kleiner, spezifischer DNA-Abschnitte.¹⁴ Der Nachweis von ctDNA ermöglicht weitere NGS- oder PCR-Tests zur Identifizierung verschiedener genetischer Aberrationen wie etwa genetischen Deletionen oder Insertionen, Translokationen, Punktmutationen, Genamplifikationen

und epigenetischer Faktoren.¹⁵ Diese sind die treibenden Kräfte hinter dem Tumor. Details dazu gehen jedoch über den Rahmen dieses Dokuments hinaus.

Ein spezieller Flüssigbiopsie-Paneltest, der einen Tumor im Frühstadium nachweisen soll, bevor er sich ausbreitet, wird seit über einem Jahrzehnt erstellt. Er untersucht 8 verschiedene Krebsarten mit hoher Genauigkeit und erkennt Angaben zufolge Krebs im Frühstadium im Mittel in 70 % der Fälle.¹⁶ Es ist unwahrscheinlich, dass ein Bluttest die derzeitigen Screening-Methoden ersetzen wird, sein größtes Potential könnte jedoch in der Früherkennung von Bauchspeicheldrüsen-, Eierstock-, Leber-, Magen- und Speiseröhrenkrebs liegen, die typischerweise erst in einem fortgeschrittenen Stadium auffällig werden.

Eine große prospektive explorative Studie, die im Jahr 2020 durchgeführt wurde, bewertete den Nutzen eines ersten Bluttests für das Screening von mehr als 10.000 Frauen zwischen 65 und 75 Jahren ohne Krebsvorgeschichte. Zusätzlich zu den Frauen, bei denen im Rahmen der Standardvorsorge Krebs festgestellt wurde, wurde bei 26 Frauen Krebs zuerst durch den Bluttest nachgewiesen. Die Forscher berichteten: „Alles, was wir zu diesem Zeitpunkt mit Sicherheit sagen können, ist, dass ein minimalinvasiver Bluttest sicher verwendet werden kann, um verschiedene Arten von Krebs bei Patienten nachzuweisen, von denen vorher nicht bekannt war, dass sie Krebs haben.“¹⁷

Ein weiterer Test, der mittels Next-Generation-Sequencing im Blut zirkulierende cfDNA feststellt, durchläuft derzeit verschiedene Studien, um seine Fähigkeiten zum Nachweis einer Reihe von Krebsarten zu ermitteln. Vorläufige Ergebnisse zeigten eine hohe Spezifität von über 99 %, die Erkennungsrate für zwölf vorgegebene Krebsarten in verschiedenen Stadien war jedoch erheblich niedriger.¹⁸

In ähnlicher Weise wurde ein Test, der DNA-Methylierungsmuster nachweist und Krebs bei asymptomatischen Personen erkennen soll, in einer ein Jahrzehnt dauernden Studie an Teilnehmern getestet, denen alle drei Jahre Plasma- und Gewebeproben entnommen wurden. Der Test wies eine Spezifität von 96 % für fünf verschiedene Krebsarten auf. Von Bedeutung war die 95%ige Erkennungsrate

¹¹ LabCE; The History of Liquid Biopsy Assays; retrieved on 22/06/2022

¹² Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. Hum Genomics 13, 34 (2019).

¹³ National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Next-generation Sequencing; retrieved on 22/06/2022

¹⁴ National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; retrieved on 22/06/2022

¹⁵ Heidrich, I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. International Journal of Cancer. 2021; 2021; 148(3): 528-545.

¹⁶ Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018 Feb 23

¹⁷ Lennon. A. M.. et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. Science. 2020. 3;369(6499), eabb9601.

¹⁸ Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. Am J Manag Care. 2020; 26:S292-S299.

von asymptomatischen Teilnehmern, bei denen dann innerhalb von vier Jahren nach Beginn ihrer Teilnahme eine der jeweiligen Krebsarten diagnostiziert wurde. Auch wenn dieser Test den Krebs nicht exakt lokalisieren konnte, könnte er (sofern er validiert wird) ein erster Schritt im Screening werden, wobei bei Bedarf weitere diagnostische Tests veranlasst werden können.¹⁸

Gentherapie

Gentherapie ist die Behandlung oder Vorbeugung von Erkrankungen durch Korrektur des zugrundeliegenden genetischen Problems.¹⁹ Zwei vorherrschende Gentherapien haben jüngst für Schlagzeilen gesorgt. Eine Gentherapie ist Tisagenlecleucel, eine CAR-T-Zell-Therapie, die als einmalige immunzelluläre Therapie wirkt und für jeden Patienten individuell hergestellt wird. T-Zellen werden durch ein spezielles Blutfiltrationsverfahren, die Leukapherese, entnommen und dann genetisch umgestaltet und so programmiert, dass sie Krebszellen erkennen und zerstören, ehe sie an den Patienten zurückgegeben werden und schließlich beim Tumor zum Zelltod führen. Diese revolutionäre Behandlung wurde 2018 von der australischen Therapeutic Goods Administration (TGA) für die wirksame Behandlung zweier aggressiver Blutkrebsarten zugelassen:

1. Für Patienten im Kindesalter und junge erwachsene Patienten bis zum Alter von 25 Jahren mit B-Zell-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL), die ansonsten refraktär ist, bei klinischem Rückfall
2. Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr Anwendungen systemischer Therapie

Die TGA-Zulassung beruhte auf zwei bahnbrechenden klinischen Studien, wobei die Therapie vollständige und nachhaltige Ansprechraten bei Patienten erzielte, die ansonsten eine extrem geringe Chance auf Remission hatten.²⁰

Eine weitere Gentherapie ist Axicabtagene Ciloleucel zur Behandlung von großen B-Zell- oder follikulären Lymphomen, bei denen es nach der Erstbehandlung mit mindestens zwei anderen Arten systemischer Therapien einen Rückfall oder schlechtes Ansprechen gab.²¹ Auch bei dieser Therapie wurden erstaunliche Überlebensraten erzielt

und es gab Patienten, die keine weitere Behandlung benötigten – Daten, die nahelegen, dass sie möglicherweise kurativ ist.²²

Schlussfolgerung

Die Genforschung schreitet in Windeseile voran und es ist nahezu vorprogrammiert, dass Krebs künftig früher diagnostiziert wird. Verbraucher erhalten besseren Zugang zu kommerziellen Tests und es besteht die Gefahr, dass sich die gesundheitlichen Ungleichheiten, sowohl innerhalb einzelner Länder als auch zwischen reichen und armen Ländern vergrößern. Vorteilhaft ist aber, dass sich die Behandlungsergebnisse bei Krebs insgesamt verbessern werden.

Während sich führende Krebsklassifizierungssysteme, wie etwa das American Joint Committee on Cancer (AJCC), aktuell noch auf das TNM-System stützen, ist es wahrscheinlich, dass die Molekulargenetik die Klassifizierung von Krebserkrankungen neu ordnen und sich infolgedessen die Molekulargenetik möglicherweise sogar über verschiedene Organsysteme hinweg überschneiden wird.

Versicherer sind jedoch durch verschiedene gesetzliche und aufsichtsrechtliche Anforderungen wie z.B. Gentest-Moratorien gebunden und können gegebenenfalls die Ergebnisse von prädiktiven Paneltests oder molekularen Profilen nicht während der Risikoprüfung nutzen. Wo dies erlaubt ist, müssten Versicherer überlegen, wie sie diese Informationen am besten erlangen können, damit sie innerhalb des geltenden Rechtsrahmens genutzt werden können.

Wahrscheinlich werden im Zuge der Orientierung hin zu personalisierter Medizin und zielgerichteten medikamentösen Therapien, die eine längere Überlebenszeit bewirken, weniger Krebsfälle die Definition des wahrscheinlichen Versterbens innerhalb von 12 Monaten aufgrund einer unheilbaren Krankheit erfüllen (Terminal Illness). Während sich die aktuelle Definition von Krebs im Rahmen von Critical-Illness-Produkten im Allgemeinen auf histologische Befunde stützt, um die Diagnose eines bestimmten Malignoms zu bestätigen, könnte die kommerzielle Verfügbarkeit von Flüssigbiopsien möglicherweise zu einem antiselektiven Verhalten führen, das mit einem frühen Versicherungsschaden einhergeht. Vorteilhaft ist, dass wir mit besseren Ergebnissen bei Krebsüberlebenden sowie einer

¹⁹ National Library of Medicine; MedlinePlus; What is gene therapy?; retrieved on 22/06/2022

²⁰ Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; retrieved on 22/06/2022

²¹ Kite Pharma; Yescarta; retrieved on 22/06/2022

²² Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377:2531-2544.

Verkürzung der Dauer von Invalidität rechnen können. Bedeutsam ist, dass es für Versicherer Möglichkeiten zu geben scheint, Entwicklungen in der Genetik für die Entwicklung innovativer Produkte zu nutzen, von denen der Kunde sowohl vor als auch während der Vertragslaufzeit und im Schadensfall profitieren könnte.

Autorin



Monique Esterhuizen
Chief Medical Officer
Tel. +612 9251 6911
monique.esterhuizen@hira.com.au



Folgen Sie der E+S Rück auf **LinkedIn** und bleiben Sie über Neuigkeiten aus der Welt der Personen-Rückversicherung auf dem Laufenden.

es | equarium

🔗 Finden Sie heraus, welche Lösungen auf es | equarium den Schwerpunkt auf Genetik legen.

Weitere ReCent Medical News-Artikel zu diesem Thema:

- 🔗 ReCent Medical News: Klinischer Nutzen polygener Risikoscores
- 🔗 ReCent Medical News: Gentests: Sind sie alle gleich?
- 🔗 ReCent Medical News: Prostatakrebs mit niedrigem Risikoprofil?
- 🔗 ReCent Medical News: Krebsimmuntherapie – eine Wende in der Krebsbehandlung?
- 🔗 ReCent Medical News: Persönliche Gentests (PGT)

Quellenverzeichnis

- (1) National Human Genome Research Institute; Date of Retrieval 22/06/2022; The Human Genome Project; Retrieved from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>
- (2) Nature Portfolio; Nature; Date of Retrieval 22/06/2022; Cancer Genomics; Retrieved from: <https://www.nature.com/subjects/cancer-genomics#:~:text=Cancer%20genomics%20is%20the%20study,cells%20and%20normal%20host%20cells.>
- (3) Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ*. 2006;174(2):155-156. doi:10.1503/cmaj.045113 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1329448/>)
- (4) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Genomic Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/genomic-sequencing>
- (5) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Gene Expression Profile; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/gene-expression-profile>
- (6) Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;49:44-48. Published 2019 Dec 6. doi:10.1016/j.amsu.2019.11.021
- (7) Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019;10(46):4786-4801. Published 2019 Jul 30. doi:10.18632/oncotarget.27102
- (8) Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008;42:249-260. doi:10.1016/j.yasu.2008.03.002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775529/>
- (9) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; Oncotype DX Tests; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/oncotype-dx>
- (10) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; MammaPrint Test; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/mammaprint-test>
- (11) LabCE; Date of Retrieval 22/06/2022; The History of Liquid Biopsy Assays; Retrieved from: https://www.labce.com/spg1560905_the_history_of_liquid_biopsy_assays.aspx#:~:text=It%20was%20in%201994%20that,the%20CELL-SEARCH%20AE%20CTC%20test.
- (12) Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0220-8>
- (13) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Next-generation Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/next-generation-sequencing>
- (14) National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; Date of Retrieval 22/06/2022; Polymerase Chain Reaction (PCR) Fact Sheet; Retrieved from: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Polymerase-Chain-Reaction-Fact-Sheet>
- (15) Heidrich I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. *International Journal of Cancer*. 2021; 148(3): 528-545. <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>
- (16) Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348365; PMCID: PMC6080308
- (17) Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020. 3;369(6499), eabb9601. <https://doi.org/10.1126/science.abb9601>
- (18) Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. *Am J Manag Care*. 2020; 26:S292-S299.

(19) National Library of Medicine; MedlinePlus; Date of Retrieval 22/06/2022; What is Gene Therapy?; Retrieved from: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/genetherapy/#:~:text=Gene%20therapy%20is%20a%20medical,of%20using%20drugs%20or%20surgery.>

(20) Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); Peter Mac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; Date of Retrieval 22/06/2022; Kymriah® (tisagenlecleucel), CAR-T therapy from Novartis, receives TGA approval for treating two aggressive blood cancers; Retrieved from: https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/Kymriah_TGA_0.pdf

(21) Kite Pharma; Date of Retrieval 22/06/2022; Yescarta; Retrieved from <https://www.yescarta.com/>

(22) Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447

Dieses Dokument stellt in keiner Weise eine (steuer-)rechtliche oder sonstige professionelle Beratung dar.

Obwohl E+S Rückversicherung AG sich bemüht hat, mit diesem Dokument zuverlässige, vollständige und aktuelle Informationen zu liefern, kann das Unternehmen (einschließlich aller verbundenen Unternehmen sowie ihrer Mitarbeiter) für die Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität der Angaben keine Haftung übernehmen.

Auch sind sämtliche Schadensersatzansprüche im Zusammenhang mit Entscheidungen und Handlungen, die aufgrund dieses Dokuments vorgenommen wurden, ausgeschlossen.

© E+S Rückversicherung AG. Alle Rechte vorbehalten.

E+S Rück ist das eingetragene Markenzeichen von E+S Rückversicherung AG.