

EPIDEMIOLOGIE UND TARIFIERUNG VON KREBSERKRANKUNGEN

OPTIMIERUNG INDIVIDUELLER RISIKOPRÜFUNGSSYSTEME
FÜR KREBSPATIENTEN AUF DER GRUNDLAGE NEUER ALGORITHMEN

Dr. Eric Raymond
Onkologe, Associate Medical Director

Thibault Antoine
Abteilungsleiter Critical Illness R&D Center



Zusammenfassung

Einleitung	03
Epidemiologie und Tarifizierung von Krebserkrankungen	04
Material und Methoden	08
Ergebnisse	10
Korrigiertes bedingtes Überleben	12
Schlussfolgerung	17
Glossar	18
References	19

Krebs stellt eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar und ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert. Drei Risikofaktoren dominieren für alle Krebsarten in den westlichen Ländern: Rauchen, Alter und Übergewicht. Aber auch andere Faktoren beeinflussen in vielen Fällen die Prävalenz von Krebserkrankungen. Die Anzahl von Neuerkrankungen der meisten Krebsarten ist in den letzten 50 Jahren gestiegen, wobei Fortschritte in der Erkennung und Behandlung von Karzinomen zu einem signifikanten Anstieg sowohl der Prävalenz als auch der Überlebensrate geführt haben.

Dadurch ist die Zahl der neu diagnostizierten Patienten und der als Langzeitüberlebende angesehenen - das sind Patienten, die mehr als 5 Jahre nach Diagnosestellung am Leben und gesund sind - weltweit gestiegen, was zu neuen Aufgaben für Versicherungsgesellschaften führt. Beurteilungen von Risikofaktoren gewinnen mehr und mehr an Bedeutung in dem Versuch, die Auftretenswahrscheinlichkeit von schweren Krankheitsverläufen in verschiedenen Altersstufen vorherzusagen. Außerdem stellen die Langzeitüberlebenden in Bezug auf eine bessere Risikoabdeckung eine ständige Herausforderung für die Versicherungsgesellschaften dar, die im Gegenzug innovative Produkte und neue Ansätze im Bereich Risikoprüfung für diese neuen Kunden anbieten müssen.

Während der letzten 30 Jahre gründete die Risikoeinstufung von Krebspatienten hauptsächlich auf folgende Parameter: Entstehungsort, pathologischer Subtyp, TNM-Klassifikation (basierend auf Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasierung) bzw. AJCC-Stadium (Klassifizierungssystem des American Joint Committee on Cancer), Folge- oder Begleiterkrankungen bezogen auf die Krebserkrankung (und/ oder deren Behandlung), potentielle Langzeitkomplikationen der Krebstherapie und Auftreten eines Rezidivs. Obwohl immer mehr epidemiologische Daten verfügbar sein werden, bleibt die Abschätzung eines individuellen Risikos aus qualitätsgesicherten Studien eine Herausforderung.

Daher haben wir ein mathematisches Modell entwickelt auf der Basis von leicht zugänglichen Variablen, welches eine genaue Einschätzung der Übersterblichkeitsrate von Personen mit Krebs in der Vorgeschichte erlaubt. Um diese Methode zu prüfen, wurden Tumore mit unterschiedlichen biologischen und klinischen Merkmalen ausgewählt. Tumore mit hoher Heterogenität, wie Brustkrebs, und Tumore mit niedriger Heterogenität, wie Darmkrebs, wurden ausgewählt, um zu testen, wie der vorgelegte Algorithmus bei Tumorarten verschiedener Herkunft funktioniert. Ein Vergleich solider Tumore, die stets eine höhere Heterogenität aufweisen, mit hämatologischen Malignomen brachte uns dazu, über die Entwicklung eines Tools speziell für hämatologische Krebserkrankungen nachzudenken. Eine Diskussion hierüber würde jedoch im Rahmen dieser Publikation zu weit führen.



Einleitung

Die wachsende Zahl von Krebsneuerkrankungen, die hohe Zahl von Patienten, die von Krebs geheilt sind oder langzeitüberlebend sind und der Fortschritt in Diagnostik und Therapie führten zu einer wachsenden Zahl an Patienten mit der Diagnose frühes oder niedriges Krebsstadium, die oft eine bessere Prognose haben, wahrscheinlicher kurativ behandelt werden können und bei denen es mehr sogenannte Langzeitüberlebende gibt.

Aufgrund von zunehmender Häufigkeit und längerem Gesamtüberleben in allen Krebsstadien hat die Anzahl der überlebenden Krebspatienten während der letzten 20 Jahre deutlich zugenommen. Neuere Daten von Anfang 2014 brachten eine Gesamtschätzung von etwa 14,5 Millionen Krebsüberlebenden in den USA, was mehr als 4% der gesamten US-Bevölkerung ausmacht. Basierend auf aktuellen epidemiologischen Trends wird die Zahl der Krebsüberlebenden in den USA bis 2024 um 31% ansteigen bis auf fast 19 Millionen. Dies entspricht einem Zuwachs von mehr als 4 Millionen innerhalb von 10 Jahren. Als Ergebnis dieser jüngsten epidemiologischen Trends wird es eine beachtliche Anzahl an Langzeitüberlebenden geben, die aktiv in berufliche, finanzielle, soziale und familiäre

Aktivitäten eingebunden sind und daher verschiedene Risikoabdeckungen bei den Versicherungsgesellschaften suchen. Versicherer werden dann zunehmend mit Kunden mit einer vorausgegangenen Krebserkrankung zu tun haben. Zur besseren Bewältigung der Aufgabe, neue Versicherungsprodukte vor dem Hintergrund sich ändernder Prognosen von Krebspatienten zu entwickeln, wurden Algorithmen und daraus abgeleitete vereinfachte Prognose-Kalkulatoren erarbeitet, welche eine genaue Identifizierung von Patientengruppen mit einem Risiko für ein frühes Rezidiv ermöglichen. Diese Methode zeigte außerdem, dass eine Vorgeschichte mit Krebs eine Heilbarkeit nicht ausschließt und nicht immer eine Ablehnung der Risikoabdeckung rechtfertigt. Zum Beispiel betrug die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate in den 1950er Jahren 41% und liegt nun bei etwa 66,5%; die meisten Patienten mit Krebs überleben also die ersten 5 Jahre. Die Frage ist nun: Wie können wir als Versicherer die Schätzungen von Todes- und Rückfallraten über relativ lange Zeiträume an diese neuen Gegebenheiten anpassen und gleichzeitig das allgemeine Krebsrisiko und die Bedürfnisse des Patienten/ Versicherten nicht aus den Augen verlieren?

Epidemiologie und Tarifierung von Krebserkrankungen

Brustkrebs ([TEXTBOX 1](#)) ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen, mit etwa 182.000 Frauen, die in den Vereinigten Staaten jährlich die Diagnose Brustkrebs erhalten, und die ungefähr 26% aller Krebserkrankungen bei Frauen ausmacht.

Darmkrebs ([TEXTBOX 2](#)) ist die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern weltweit (746.000 neue Fälle im Jahr 2012, 10% der Gesamtzahl aller Krebserkrankungen) und die zweithäufigste bei Frauen (614.000 neue Fälle im Jahr 2012, 9,2% der Gesamtzahl aller Krebserkrankungen).

Die Risikoeinstufung von Krebserkrankungen basiert normalerweise auf folgenden Parametern: Tumortyp des Primärtumors, Stadieneinteilung (TNM- bzw. AJCC-Klassifikation), Folge- oder Begleiterkrankungen bezogen auf die Krebserkrankung (und/oder deren Behandlung), potentielle Langzeitkomplikationen der Krebstherapie und Auftreten eines Rezidivs. Die Abschätzung eines individuellen Risikos anhand von qualitätsgesicherten Studien bleibt schwierig. Daher werden dringend Tools benötigt, die eine individuelle Einschätzung des Krebsrisikos ermöglichen ([TEXTBOX 3](#)). Darüber hinaus stellen Langzeitüberlebende eine Herausforderung für Versicherungsgesellschaften dar, die für diese neue Kundengruppe Angebote und Risikoeinschätzungen vornehmen müssen. In der Zwischenzeit kann eine Krankengeschichte mit Krebs als Hochrisiko-Ereignis betrachtet werden, welches eine sorgfältige Einschätzung erfordert bei dem Versuch, ein individuelles Risiko für Rückfall, krebsbedingten Tod oder assoziierte schwere Erkrankungen zu beurteilen.

Insgesamt ist die TNM-Klassifikation oder Stadieneinteilung nützlich, um die Prognose einer bestimmten Population zum Zeitpunkt der Diagnosestellung festzustellen ([TEXTBOX 4](#)). Beurteilungen mithilfe der früheren Versionen von SOLEM (SCOR Underwriting Manual) wurden angepasst, um die durchschnittliche Einschätzung des Überlebens einer bestimmten Population bei der Diagnose anzupassen. In dieser Publikation stellen wir eine neue Methode vor, basierend auf Algorithmen, die individuelle prognostische Daten berücksichtigen. Interessanterweise ist diese Methodik flexibel, sodass die Implementierung von aktuellen Daten und zusätzlichen Parametern möglich ist, wann immer neue wissenschaftliche und medizinische Daten zur Verfügung stehen. So funktioniert das aktuelle Modell für die gesamte Patientenpopulation und zielt darauf ab, die Einschätzungen im Zusammenhang mit allen verfügbaren Patientenmerkmalen zu individualisieren. Um den Nutzen dieser neuen Methodik für die Risikoprüfung zu veranschaulichen, haben wir Brust- und Darmkrebs ausgewählt, die beide zu den häufigsten Tumorarten gehören mit einerseits gutem potentiellen Langzeitüberleben und andererseits sehr variablem individuellen Outcome.

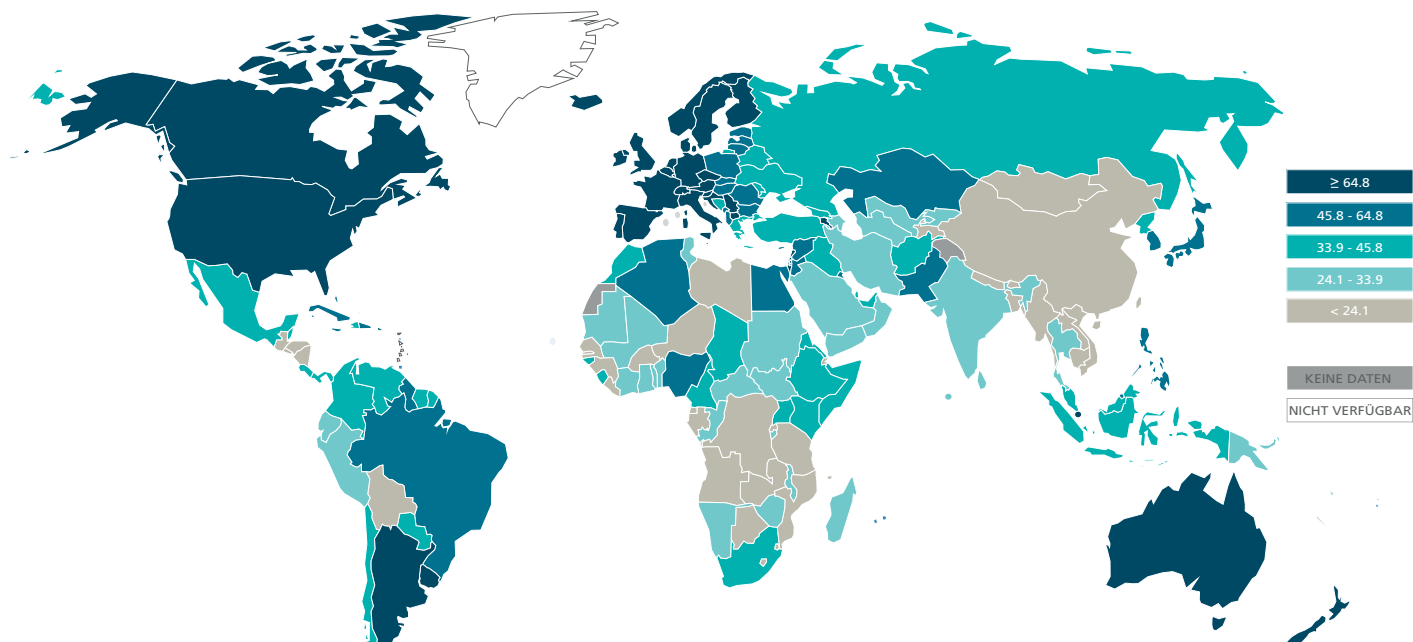
TEXTBOX 1
EPIDEMIOLOGIE VON BRUSTKREBS

Jedes Jahr sterben 40.000 Frauen in den USA an Brustkrebs. Das macht Brustkrebs zur zweithäufigsten Krebs-Todesursache nach Lungenkrebs unter amerikanischen Frauen. Das Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu sterben, liegt bei etwa 3,4%. Die weltweite Inzidenz von Brustkrebs bei Frauen ist sehr unterschiedlich; sie ist am höchsten in den USA und in Nordeuropa, von mittlerer Höhe in Süd- und Osteuropa und in Südamerika und am niedrigsten in Asien. Zwischen 1983 und 1987 unterschied sich die altersbezogene Inzidenzrate zwischen den Ländern fast um den Faktor 5 (siehe **ABB. 1** unten). Die Inzidenzraten in den asiatischen Ländern mit ursprünglich niedriger Inzidenz sind jedoch inzwischen angestiegen, vor allem in Japan, Singapur und den städtischen Regionen Chinas, die sich im Übergang zu einer westlichen Wirtschaft und einem westlichen Fortpflanzungsmuster befinden. Das Brustkrebsrisiko erhöht sich stark mit zunehmendem Alter und wird vor dem 50. Lebensjahr bedeutsam. Bei prämenopausalen Frauen ist die Inzidenzrate in den meisten Ländern ähnlich, in einem Bereich von 8-9% pro Jahr. Die Inzidenzrate von Brustkrebs erhöht sich im Laufe des Lebens bis zur Menopause und verlangsamt sich danach deutlich bis in einen Bereich von 2-3% pro Jahr bei postmenopausalen Frauen. Verbesserungen in der Früherkennung und in der Gesundheitsversorgung führten zu einer höheren Brustkrebs-Inzidenz in den westlichen Ländern. Es gibt ungefähr 3,2 Millionen Frauen, die Brustkrebs mindestens 5 Jahre überlebt haben.

**GESCHÄTZTE ALTERSSTANDARDISIERTE BRUSTKREBSINZIDENZ
BEI FRAUEN WELTWEIT IM JAHR 2012**

Data source: GLOBOCAN 2012 - Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) - World Health Organization

ABB. 1



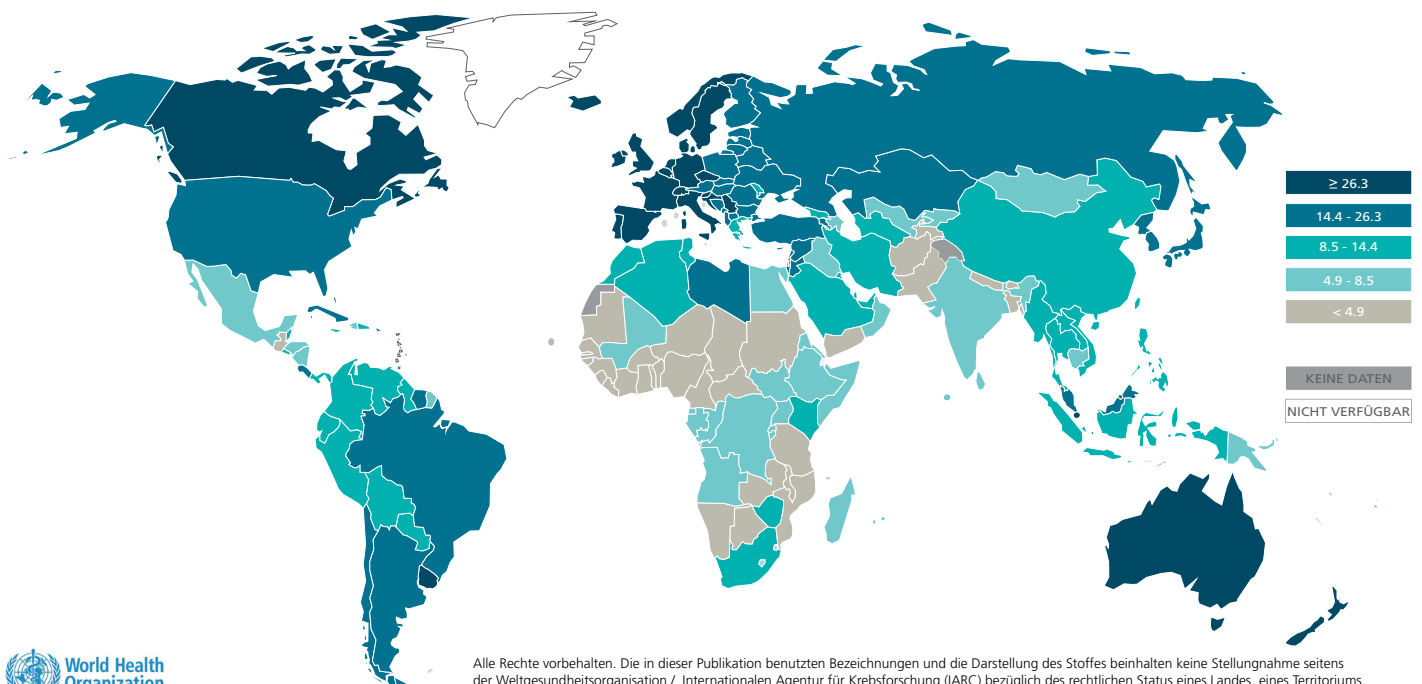
TEXTBOX 2 EPIDEMIOLOGIE VON DARMKREBS

Für Darmkrebs kann man rund 1,2 Millionen Neuerkrankungen und 600.000 Todesfälle pro Jahr annehmen. Es gibt große geographische Unterschiede in der Inzidenz weltweit, im Bereich von einer altersstandardisierten Rate (ASR) von 3,8 Fällen pro 100.000 Personen in Westafrika bis zu 44,8 pro 100.000 in Australien/ Neuseeland (siehe **ABB. 2** unten). Darüber hinaus verzeichnet man eine starke Zunahme in Ländern mit ursprünglich niedrigem Risiko wie Spanien und verschiedenen osteuropäischen und asiatischen Ländern, die auf Veränderungen in Ernährungsmustern und Risikofaktoren in Richtung eines sogenannten westlichen Lebensstils zurückzuführen sind. Anders als bei anderen Krebsarten, wie zum Beispiel Lungenkrebs, ist für die meisten Darmkrebsfälle kein einzelner Risikofaktor verantwortlich. Bekannte Risikofaktoren sind Alter und männliches Geschlecht, zusammen mit vielen anderen Faktoren, die oft zusammen auftreten und zusammenwirken, so wie: positive Familienanamnese, entzündliche Darmerkrankung, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, häufiger Konsum von rotem oder verarbeitetem Fleisch, Übergewicht und Diabetes. Bekannte Präventivmaßnahmen umfassen regelmäßige körperliche Aktivität, Hormonersatztherapie, die tägliche Einnahme von Aspirin (mit einer Risikoreduktion in der Größenordnung von 20-30%) und die Koloskopie mit Entfernung von präkanzerösen Läsionen wie Polypen. Daten, die eine mögliche Schutzwirkung von Ernährungsgewohnheiten zeigen, sind nicht einheitlich. Erbliche Formen von Darmkrebs, welche durch bekannte genetische Aberrationen festgelegt sind (familiäre adenomatöse Polyposis, Lynch-Syndrom...) machen weniger als 5% aller Fälle aus.

GESCHÄTZTE ALTERSSTANDARDISIERTE DICKDARMKREBSINZIDENZ BEI MÄNNERN UND FRAUEN WELTWEIT IM JAHRE 2012

Data source: GLOBOCAN 2012 - Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) - World Health Organization

ABB. 2





TEXTBOX 3 WARUM NEUE PROGNOTISCHE PARAMETER FÜR DIE RISIKOPRÜFUNG?



Warum spiegeln Risikoberechnungen für Krebs noch nicht das individuelle Risiko wider? Um das hiermit verbundene Problem zu veranschaulichen, werden wir später in dieser Studie ein Beispiel zeigen, bei dem sowohl ein 12%iges als auch ein 48%iges Sterberisiko früher die gleiche Risikoeinschätzung ergaben (siehe Abschnitt: „Die Risikoeinschätzung bei Darmkrebs“). Die meisten Statistiken legen prognostische Parameter für eine Patientengruppe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fest, obwohl manche später erhobene Befunde eine bessere Individualisierung von Prognosefaktoren ermöglichen. Daraus folgt, dass Patienten mit gutem Outcome (Patienten, die als geheilt gelten und den Großteil der Langzeitüberlebenden bilden), die aber bei Diagnosestellung ein oder mehr schlechte Prognosefaktoren aufwiesen, höchstwahrscheinlich bei der Risikoeinschätzung durch diese ursprünglich schlechten Prognosefaktoren abgestraft werden. Während das Wissen auf dem Gebiet der Onkologie wächst, werden die Prognosefaktoren weiter verbessert (zum Beispiel durch biologische Merkmale des Tumors), was dazu führt, dass das individuelle Patientenrisiko und vorhersagbare Outcome besser eingeschätzt werden können. In der klinischen Praxis haben der NHS (= National Health Service) und verschiedene medizinische Hochschulen bereits Rechenmodelle zur Einschätzung eines individuellen Outcomes entwickelt, um Patienten und Ärzten die Entscheidung über mögliche Therapieoptionen zu erleichtern.

Warum berücksichtigen Standard-Risikoeinschätzungsmodelle nur Prognose und Risiko zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (die normalerweise auf chirurgischen und pathologischen Befunden basieren)? Traditionell wurden Prognosefaktoren immer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung festgelegt, und nur wenige Studien hatten zum Ziel, Prognosefaktoren zu späteren Zeitpunkten zu definieren. Ein besonderes Merkmal in Verbindung mit Analysen von Überleben in der Onkologie und anderen Bereichen der Medizin ist folgende Tatsache: Je länger eine Person überlebt, desto höher ist ihre Überlebenschance zu irgendeinem Zeitpunkt. Weil Patienten mit schlechter Prognose bereits verstorben sein werden, erhöht sich die zu erwartende Überlebenszeit für Langzeitüberlebende mit der Zeit kontinuierlich. Daraus folgt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate für Überlebende 3 Jahre nach Diagnosestellung viel besser ist als die 5-Jahres-Überlebensrate zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Dieser Umstand ist wichtig für die Risikoprüfung, da wir im Laufe der Zeit immer wieder verschiedene prognostische Parameter bewerten. Später in diesem Review werden wir die Unterschiede zwischen den Begriffen allgemeines, relatives und bedingtes Überleben erläutern.

Wie können wir Fortschritte in der Krebstherapie mit einbeziehen in die Optimierung der Risikoeinschätzung? Die letzten fünf Jahrzehnte waren mit einem enormen medizinischen Fortschritt verbunden, der die Heilbarkeit und das Überleben von Krebspatienten beeinflusst hat. Allerdings schlagen sich innovative Therapien, die sich in der klinischen Praxis direkt auf die Überlebenschance der Patienten auswirken, erst nach einer beträchtlichen Verzögerung in Studien, Statistiken und epidemiologischen Zahlen nieder (normalerweise nicht vor 10 Jahren), und erst danach können diese für Versicherungszwecke übernommen werden. Risikoeinschätzungen hängen daher oft hinter Therapiedurchbrüchen in der Onkologie hinterher. Aktuelles medizinisches Wissen in die Risikoprüfung zu integrieren, erfordert außerdem die Möglichkeit, neue Parameter und Kriterien in die Rechenformeln einzufügen, ein Vorgang, der bei dieser neuen Methodik realisierbar ist.

Warum gibt es so viel Diskussion über die Risikoprüfung von Krebspatienten? Immer, wenn Sie an einem Branchentreffen teilnehmen oder mit Kollegen aus anderen Unternehmen sprechen, fällt Ihnen auf, wie viele unterschiedliche Auffassungen es gibt über die Risikoeinschätzung derselben Krebsart. Dies unterstreicht die große Produktpalette der verschiedenen Einschätzungsmodelle, die auf etablierten Praktiken bei der Risikoprüfung und den unterschiedlichen Algorithmen bezüglich der Patientenprognosen basieren. Krebsüberlebende fordern ihr Recht auf ein normales Leben ein, was auch die Möglichkeit beinhaltet, Versicherungsschutz zu erhalten. Angesichts der wachsenden Zahl an Krebsüberlebenden sensibilisieren sich Regierungen und Versicherer zunehmend auf diese besondere Situation und erweitern Angebote und Produkte für diese Personengruppe. Dazu werden zuverlässigere Parameter für eine individuell angepasste Risikoeinschätzung benötigt.

ZIELE

Ziel des „SCOR Underwriting Cancer Project“ war es, mithilfe einer streng wissenschaftlichen Methode neue Tools oder Modelle zu entwickeln, um eine evidenz-basierte Risikoeinschätzung möglich zu machen, angepasst an die Bedürfnisse von Krebsüberlebenden und Versicherern.

ANFORDERUNGEN

- Die Erstellung von aktuellen, evidenz-basierten Risikoeinschätzungen, wissend, dass diese Einschätzungen im Laufe der Zeit eventuell angepasst, entwickelt und revidiert werden müssen, je nach den Bedürfnissen des Marktes und neuen medizinischen Daten.
- Die genaue Identifizierung potentieller Risiken für den Versicherer.
- Das Zusammenbringen von Teams aus verschiedenen Teilen der Welt, um zusammen an dem Versuch zu arbeiten, die sehr unterschiedlichen Underwriting-Praktiken zu vereinheitlichen und Parameter zu integrieren, die länderspezifische Faktoren berücksichtigen.

SCHWIERIGKEITEN UND TÜCKEN

- Verschiedene bereits vorhandene Manuale.
- Herkömmliche Vorgehensweise der Risikoprüfer und deren Einschätzungen (z.B. Zuschläge, Ablehnungen...).
- Umgang mit Krebserkrankungen im Hinblick auf den schlechten „Ruf“ in Bezug auf Rückfallquote und Überleben.
- Die internationale Dimension des Projekts, d.h. Berücksichtigung aller geografischer, kultureller, gesetzlicher und soziologischer Besonderheiten der verschiedenen Länder.

Außerdem musste das Projekt einen soliden medizinischen und mathematischen Hintergrund kombinieren mit verlässlichen epidemiologischen und statistischen Daten, um die Berechnung einer großen und stabilen Krebs-Datenbank zu ermöglichen. Basierend auf den oben genannten Faktoren haben wir entschieden, das Hauptaugenmerk auf Darm- und Brustkrebs zu richten.

DATEN

Die Daten stammen aus dem Programm „Surveillance, Epidemiology and End Results“ (SEER) des „National Cancer Institute“ (NCI). Das SEER-Programm ist die einzige umfassende Quelle bevölkerungsbezogener Informationen in den USA, die auch Informationen über den letzten bekannten Vitalstatus enthält sowie über Geburtsdaten, Diagnosen, Geschlecht und verschiedene Tumormerkmale.

Wir untersuchten nicht-metastasierte Patienten, die im Zeitraum 2001-2011 die Diagnose ausschließlich Brustkrebs (ICD-O-3 topographisch C50) und ausschließlich Darmkrebs (ICD-O-3 topographisch C18, morphologisch 8140, 8480, 8481 und 8490) hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, wenn die Informationsquelle der Diagnose entweder „nur Sterbeurkunde“ oder „nur Autopsie“ war. Auch Patienten mit fehlenden Daten wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Studie konzentrierte sich nur auf Tumore, die keine in-situ-Tumoren waren, auf maligne Tumore und Primärtumore. So ergab sich für Brustkrebs eine endgültige Datenbank aus 489.317 Fällen und 32.493 Todesfällen aufgrund von Brustkrebs, was 86,8% der ursprünglichen Datenbank ausmacht. Für Darmkrebs bestand die endgültige Datenbank aus 160.300 Fällen und 23.756 Todesfällen aufgrund von Darmkrebs, das waren 81,2% der ursprünglichen Datenbank. Um sicherzustellen, dass während des Datenreinigungsprozesses kein Fehler entstanden ist, wurde das Modell auch auf den gesamten Datenbestand kalibriert. Diese Kontrollmaßnahme führte zu keinen großen Bedenken.

STATISTISCHE METHODEN

In bevölkerungsbezogenen Studien ist es Standard, das relative Überleben anzugeben, um die Übersterblichkeit von Brustkrebs in einer Population zu messen. In dieser Studie haben wir uns direkt auf das rein krebspezifische Überleben konzentriert, da die SEER-Datenbank Todesursachen erfasst. Dies geschah aus den zwei folgenden Gründen: Erstens, wir vermieden damit jegliches Basisrisiko, da wir keinen direkten Zugang zur vorliegenden allgemeinen Sterblichkeit der Population hatten. Zweitens existieren weder für Brustkrebs noch für Darmkrebs kurzfristige tödliche Nebenwirkungen der Therapie, so dass wir keine indirekte Sterblichkeit berechnen mussten.

Die SEER Datenbank enthält über hundert Variablen. In einem ersten Schritt wurden die relevanten Variablen identifiziert, aufgrund derer ein mögliches Brust- bzw. Darmkrebsrisiko vorhergesagt werden kann.

Nach einer schrittweisen Auswahl und Qualitätskontrolle mit dem ROC (Receiver Operating Characteristic) wurden folgende Kriterien bestimmt:

12 Variablen für das Brustkrebsrisiko

01. **Geschlecht**
02. **Alter**
03. **Tumorstadium**
(„T“ der TNM-Klassifikation)
04. **Tumorgrad**
05. **Tumorgröße**
06. **Anzahl der befallenen Lymphknoten**
(„N“ der TNM-Klassifikation)
07. **Anzahl der getesteten Lymphknoten**
08. **Rasse**
09. **Familienstand**
10. **Östrogen-Hormonrezeptor**
11. **Progesteron-Hormonrezeptor**
12. **Histologie des Tumors**

9 Variablen für das Darmkrebsrisiko

01. **Geschlecht**
02. **Alter**
03. **Tumorstadium**
(„T“ der TNM-Klassifikation)
04. **Tumorgrad**
05. **Tumorgröße**
06. **Anzahl der befallenen Lymphknoten**
(„N“ der TNM-Klassifikation)
07. **Anzahl der getesteten Lymphknoten**
08. **Rasse**
09. **Familienstand**

Aufgrund von regulatorischen Verfahren und Richtlinien wurden die Merkmale Geschlecht und Rasse aus der Untersuchung herausgenommen. Wir haben auch keine Kreuzeffekte berücksichtigt, da das Modell sowohl umfassend als auch effektiv sein sollte.

Unser statistisches Modell für die Vorhersage der Krebsmortalität ist Scoring-Modellen aus der Bankenbranche ähnlich. Wir haben unseren Rechenansatz auf ein logistisches Regressionsmodell gestützt, welches die Mortalität der Patienten als Funktion ihrer Merkmale zum Diagnosezeitpunkt und der Anzahl der Jahre seit Diagnosestellung abschätzt.

Rechnerisch bedeutet die Wahrscheinlichkeit $\Pi(x) = P_T(Y = 1|X = x)$ den Tod (die Mortalität) des Patienten T Jahre nach der Diagnose (bzw. der Operation des Primärtumors). Die Patientenmerkmale werden durch die Variable X ausgedrückt. Schließlich lautet der vollständige Term:

$$\Pi(x) = P_T(Y = 1|X = x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n}}$$

Die Schätzung des Parameters β erhält man durch die Maximum-Likelihood-Methode. Das Modell wurde mithilfe der statistischen Software SAS® entwickelt.

KREUZVALIDIERUNG

Um sicherzustellen, dass unser Scoring-Modell robust ist, wurden zahlreiche Kontrollen mit dem Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt. Die **ABBILDUNGEN 3 & 4** zeigen die Kaplan-Meier- und Überlebenskurven für verschiedene Krebsstadien – die gepunkteten Linien stellen die untere und obere Begrenzung des 95%-Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers dar.

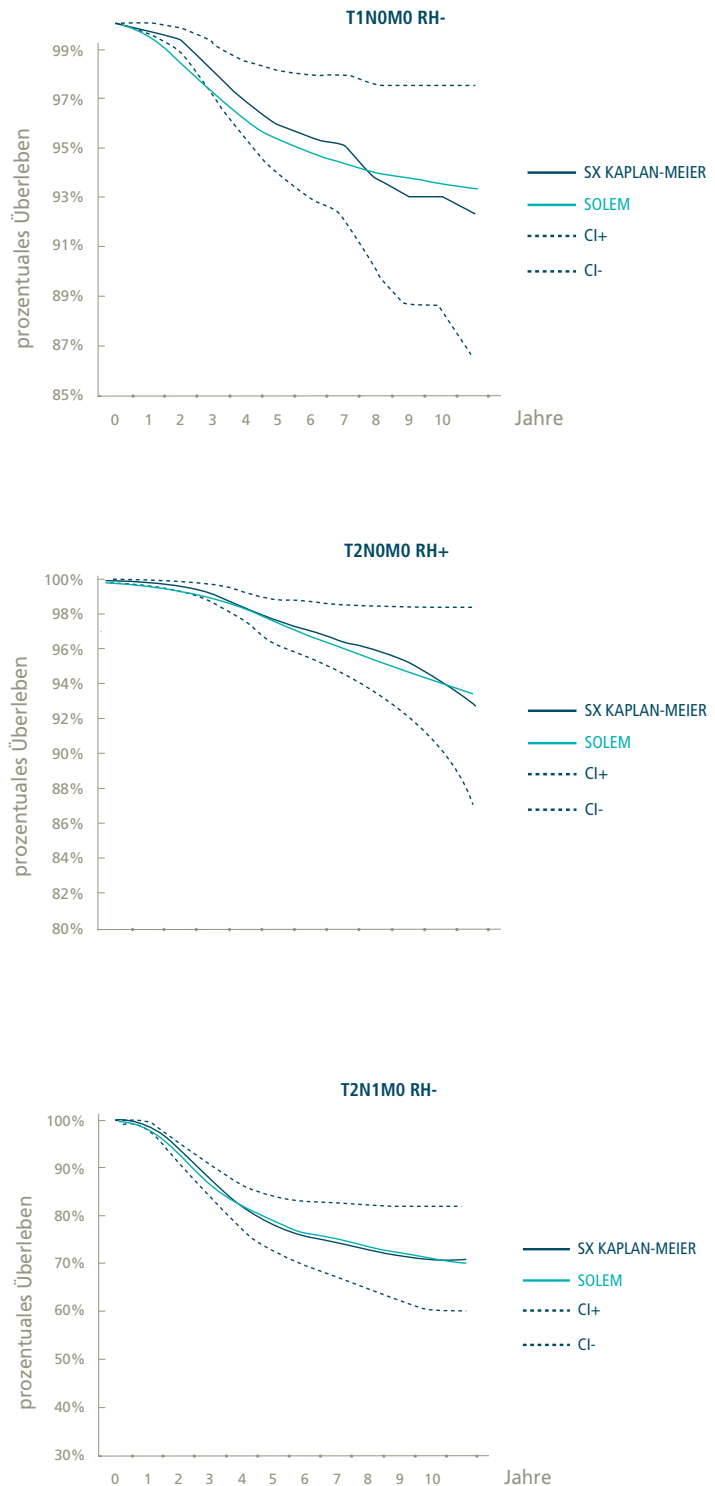
Wir wählten Merkmal-Kombinationen, die mit klinisch relevanten Fällen in Verbindung stehen, um eine ausreichende Anzahl von Patienten für die Berechnung des Kaplan-Meier-Schätzers zu haben: Für Brustkrebs beinhaltete das 1.989 Fälle mit pT1N0M0 HR-, 3.951 Fälle mit pT2N0M0 RH+ und 1.121 Fälle mit pT2N1M0 RH-. Für Darmkrebs wurden 670 Fälle mit pT1N0M0, 197 Fälle mit pT2N1M0 und 3.607 Fälle mit pT3N0M0 analysiert.

ÜBERLEBENS-KURVEN

Für Brust- und Darmkrebs konnten wir zeigen, dass das Ergebnis unseres Rechenmodells nahe an dem der Kaplan-Meier-Überlebenskurven war und innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle. Diese Beobachtung beweist, dass das Modell die Sterblichkeit von Patienten mit diesen beiden Tumorarten gut berechnet. Des Weiteren testeten wir multiple Merkmale und, wie in den **ABBILDUNGEN 3 & 4** gezeigt, prognostizierte das Modell auch mit Genauigkeit die Gesamtüberlebensschätzung von Patienten mit Brust- oder Darmkrebs.

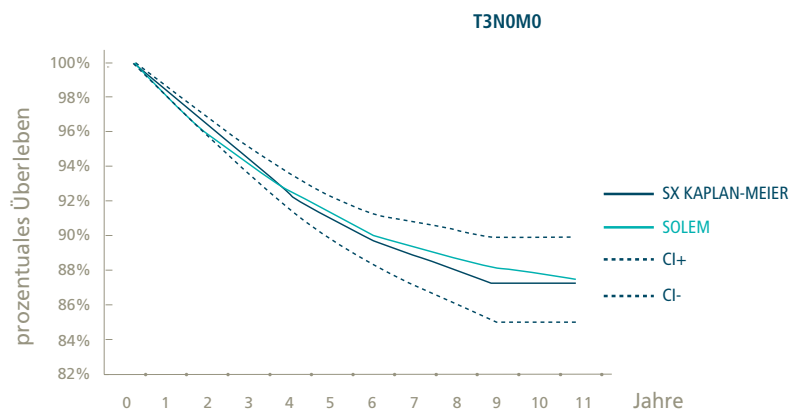
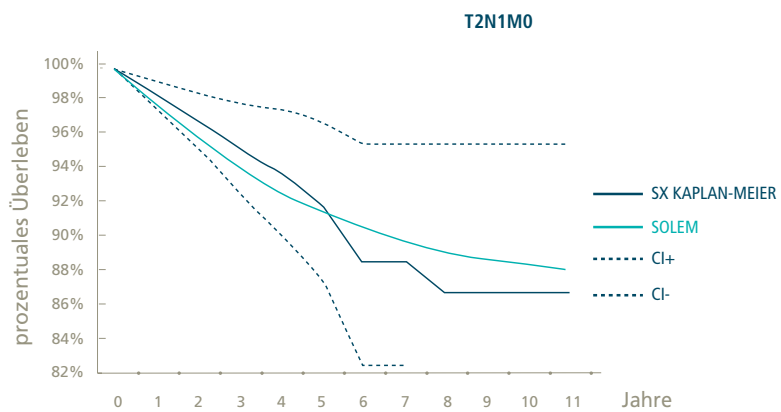
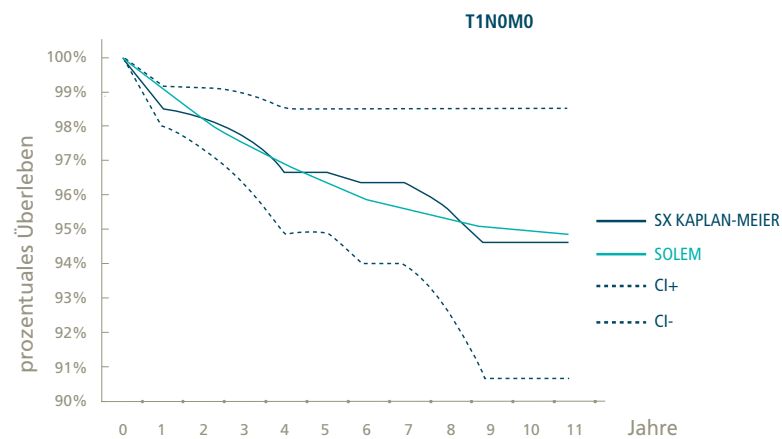
BRUSTKREBS-ÜBERLEBENS-KURVEN

ABB. 3



DARMKREBS-ÜBERLEBENS-KURVEN

ABB. 4



Korrigiertes bedingtes Überleben

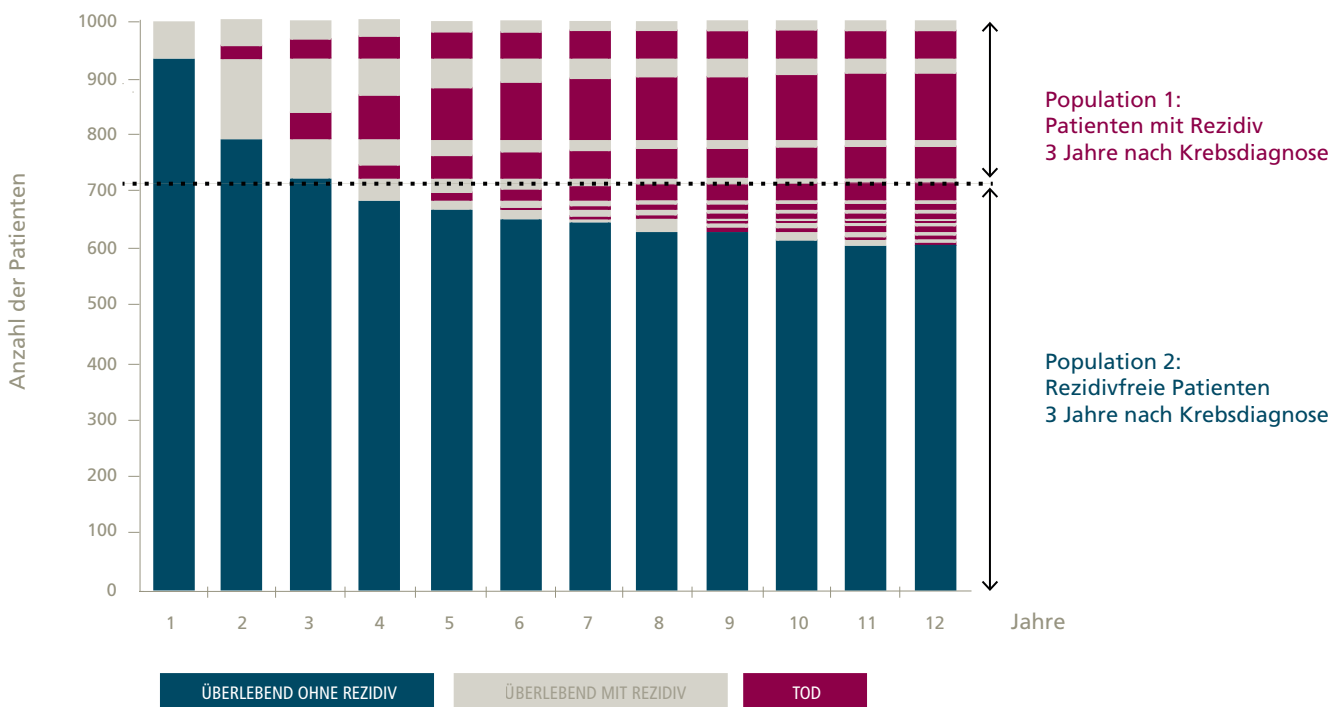
BRUSTKREBS

Für jede mögliche Kombination an Patientenmerkmalen sagt unser Modell die zugrunde liegenden Überlebenskurven und die Rezidivquote voraus. **ABB. 5** unten zeigt die Entwicklung von Überleben/ Tod/ Rückfall für einen pT2N1M0 Grad 3 HR- Brusttumor für eine standardisierte Population von 1.000 Menschen.

Jedes Jahr nach der primären Behandlung erleidet ein Teil der Patienten ein Rezidiv – graue Bereiche stellen die Rückfallquoten jedes Jahr dar – und einige dieser Patienten entwickeln Rezidive, die irgendwann zum Tod führen – rote Bereiche stellen die Todesfälle dar, die im Laufe der Zeit die grauen Bereiche überlagern. Lassen Sie uns die Todesfälle betrachten, die entweder in der rezidivfreien Population auftreten (Population 2 in der **ABB. 5**), oder in der Population mit Rezidiv innerhalb der ersten 3 Jahre (Population 1 in der Abbildung).

ÜBERLEBEN, TOD UND REZIDIV BEI BRUSTKREBS

ABB. 5



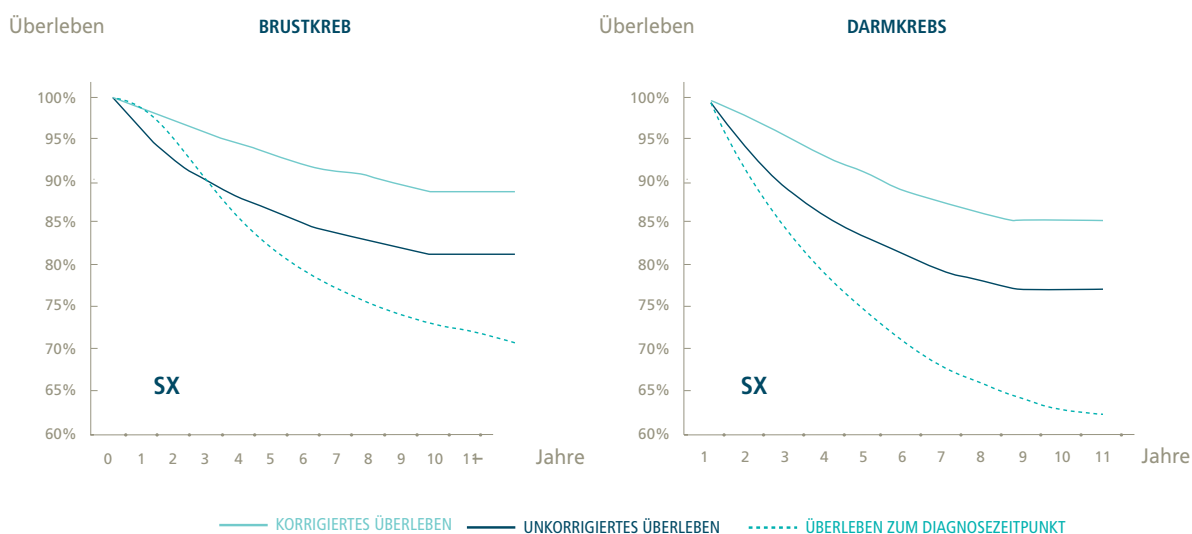
Mit unserem Rechenmodell sind wir in der Lage, diese beiden Populationen zu trennen und das korrigierte bedingte Überleben zu berechnen, indem wir die Population herausrechnen, die innerhalb der ersten 3 Jahre ein Rezidiv entwickelt hat.

Klassische Ansätze in Vergleichs-Manualen rechnen mit Prognose und Risiko. Die Risikoeinschätzung basiert dabei oft auf Kaplan-Meier-Schätzern. Auch hier stellt eine Kaplan-Meier-Kurve (gepunktete Kurve in **ABB. 6** unten) das geschätzte Überleben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für einen T2N1M0 Grad 3-Brusttumor und einen pT3N1 Grad 3-Darmtumor dar. Eine erste Verbesserung dessen ist die bedingte Überlebenskurve,

die dunkelblaue Kurve, welche berücksichtigt, dass Patienten, die 3 Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben sind, eine bessere Überlebensrate haben. Unser Ansatz geht sogar noch weiter und zieht die Kriterien der Risikoprüfung in Betracht, die angelegt werden, wenn ein Patient Versicherungsschutz wünscht, was normalerweise Patienten mit einem Rezidiv ausschließt. So können wir die bedingte Überlebenskurve anpassen, um die „korrigierte“ bedingte Überlebenskurve zu erhalten, hier in hellblau dargestellt. Wie bereits dargestellt, bedeutet dies eine große Veränderung in der Risikoeinschätzung, die es möglich macht, niedrigere Prämien für rezidivfreie Versicherungsnehmer anzubieten.

KORRIGIERTES BEDINGTES ÜBERLEBEN

ABB. 6



TEXTBOX 4 ENTWICKLUNGSMUSTER BEI HR-POSITIVEN UND -NEGATIVEN BRUSTTUMOREN

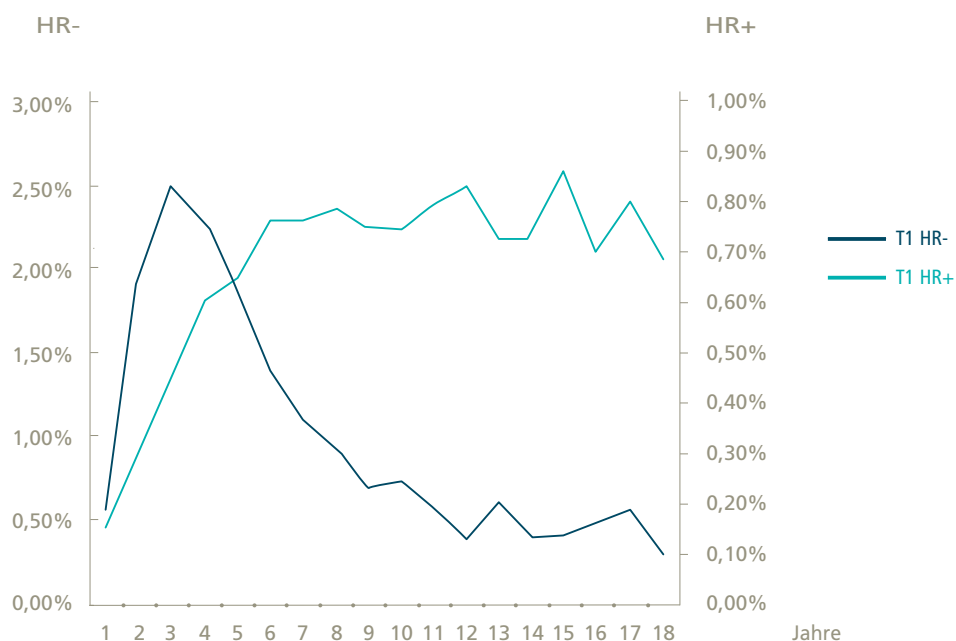
Brustkrebs ist eine sehr heterogene Erkrankung mit einer Vielzahl an verschiedenen histologischen Subtypen, die Hormonrezeptoren exprimieren können oder nicht (Östrogen- und Progesteronrezeptoren). Von Brustkrebs weiß man, dass er Mikrometastasen bildet, die sich vom Primärtumor entfernt ausbreiten und dann für unbestimmte Zeit ruhen können, bevor sie ein Rezidiv bilden. Hormonrezeptoren haben eine signifikante Bedeutung für die Prognose. Unterschiede im Hormonrezeptorstatus (HR+ oder HR-) können zu ganz unterschiedlichen Verläufen führen in Bezug auf die Zeit bis zur Tumorprogression, die Rezidivquote oder das Gesamtüberleben. Daher entwickelten wir zwei verschiedene Kalkulatoren, die diese Besonderheiten beachten. Eine erhebliche Menge an Daten hat gezeigt, dass Patienten mit HR-negativem Brusttumor zum Diagnosezeitpunkt eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit HR-positivem Tumor. Der Verlauf zeigt aber auch, dass HR-negative Patienten entweder ein frühes Rezidiv erleiden (schnelles Tumorwachstum) oder, wenn nicht, als geheilt angesehen werden können. Die niedrige Inzidenz von Rezidiven 10 Jahre nach Therapie lässt den Schluss zu, dass Patienten mit HR-negativem Tumor, die 10 Jahre rezidivfrei sind, ein sehr niedriges Risiko für noch folgende Rezidive haben und als geheilt betrachtet werden können.

Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit HR-positivem Tumor ein langsames Brustkrebswachstum auf, was zu wenigen frühen Rückfällen oder Todesfällen führt, aber eine viel spätere Manifestation von Rezidiv oder tumorbedingtem Tod auch noch 10 Jahre nach Erstdiagnose möglich macht. Dieses mögliche späte Auftreten von Rezidiven bedeutet, dass, obwohl HR-positive Brusttumore in der Regel mit einem längeren Überleben als HR-negative Brusttumore assoziiert sind, dieser Typ Brustkrebs niemals wirklich als geheilt betrachtet werden kann.

Die unterschiedlichen Sterblichkeitsmuster werden in der oberen **ABB. 7** gezeigt, in der die Kaplan-Meier-Kurven von T1 HR+ und T1 HR- miteinander verglichen werden. Die Abbildung zeigt die steigende Sterblichkeitsrate von T1 HR+, die die ersten 6-7 Jahre ansteigt, bis sie dann mit einem nahezu gleich bleibenden Rückfallrisiko von 0,7-0,85% ein Plateau bildet. Interessanterweise steigt die Sterblichkeitsrate für HR-negative Patienten zunächst stark bis zu einem Gipfel von 2,5% nach 3 Jahren, sinkt danach aber kontinuierlich auf fast 0 nach 10 Jahren.

KAPLAN-MEIER GESCHÄTZTE STERBEWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN T1 HR+ UND T1 HR-

ABB. 7



BEDINGTES UND KORRIGIERTES BEDINGTES ÜBERLEBEN BEI BRUSTKREBS

Unter Verwendung von Vorgänger-Rechenmodellen konnten wir zeigen, dass brustkrebspezifische Überlebenskurven vom Zeitpunkt der Erstdiagnose an geschätzt werden können und eng verbunden sind über einen Zeitraum von 10 Jahren für HR-negative Tumore und über die gesamte Lebensdauer für HR-positive Tumore. Jedoch steigt die Überlebenswahrscheinlichkeit des einzelnen über die Zeit, da Patienten mit schlechter Prognose, die früh an ihrer Krebserkrankung sterben, aus der Kaplan-Meier-Kurve herausfallen (sie fallen nach und nach aus der Statistik heraus), was im Laufe der Zeit die Patientengruppe mit einer besseren Prognose vergrößert. Dies wiederum lässt die Überlebenswahrscheinlichkeit steigen, je länger ein Patient nach der Erstdiagnose überlebt.

Bei pT2N1M0 HR-negativen Brustkrebspatienten beträgt das Sterberisiko durch Krebs zum Zeitpunkt der Operation fast 21%. Drei Jahre später versichert der Patient, der noch am Leben ist, dass er noch nicht in die Hoch-Risiko-Kategorie gefallen ist, was eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bedeutet und das Sterberisiko bei 5 Jahren bereits auf 19% reduziert. Ähnlich ist es, wenn der Patient noch weitere 5 Jahre am Leben ist - was ihn rückblickend als Patienten mit offensichtlich guter Prognose identifiziert -, denn dann sinkt das 5-Jahres-Sterberisiko unter Berücksichtigung des bereits bestehenden Überlebens auf 15%.

Das Konzept, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit für eine weitere Anzahl an Jahren ansteigt, nachdem ein Patient bereits eine bestimmte Anzahl an Jahren nach einer Diagnose überlebt hat, nennt man bedingtes Überleben.

Bedingtes Überleben bedeutet im Wesentlichen, dass ein Patient, der bereits X Jahre überlebt hat, eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweist, als zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Leider reicht dieses bedingte Überleben noch nicht aus für die versicherungsmedizinische Risikoprüfung. Unter den Patienten, die X Jahre nach Diagnosestellung noch leben, gibt es jene, die ohne irgendein Krankheitszeichen am Leben sind und jene mit einem Krebsrezidiv. Selbstverständlich kann ein Versicherer einen Antragsteller mit einer medizinischen Vorgeschichte an Krebs nur akzeptieren, wenn er über einen hinlänglich langen Zeitraum krankheitsfrei geblieben ist. Dies hat die Versicherungen dazu gebracht, ein Konzept des „krankheitsfreien bedingten Überlebens“ oder „korrigierten bedingten Überlebens“ zu generieren. Unter Berücksichtigung der Rezidivfreiheit zu einem bestimmten Zeitpunkt beträgt das korrigierte 5-Jahres-Sterberisiko für den pT2N1M0-Patienten nun nur noch 8% statt 15%. Also sind das bedingte Gesamt- und krankheitsfreie Überleben zu einem bestimmten Zeitpunkt wichtig, um die Prognose der Patienten neu einzuschätzen und angepasste Risikoprüfungen vorzunehmen, vor dem Hintergrund, dass zum Beispiel ein pT2N1M0-Patient mit einem Sterberisiko von 21% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein paar Jahre später eventuell nur noch ein 8%iges Sterberisiko aufweist, wenn der Patient rezidivfrei bleibt.

DIE RISIKOEINSCHÄTZUNG BEI DARMKREBS

Bei Darmkrebs beträgt die Dauer der Zurückstellung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose $\geq 1-5$ Jahre, gefolgt von einer spezifischen Einstufung, die vom initialen T-Stadium und dem Tumorgrad des Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) abhängt. Normalerweise werden strengere Einschränkungen angewendet, wenn Lymphknoten beteiligt sind (N1 oder N2), und zwar unabhängig vom Tumorstadium oder Tumorgrad, da man davon ausgeht, dass eine Lymphknotenbeteiligung andere prognostische Parameter wie das Tumorstadium überlagert. In der Tat haben lokal begrenzte Erkrankungen (N0, Stadium I-II oder Dukes A-B) eine bessere Prognose als Tumoren mit Lymphknotenbeteiligung (N1-2, Stadium III oder Dukes C).

Interessanterweise können solche einfachen Prognoseeinschätzungen aber manchmal zu einem verschwommenen Bild der Risikoeinschätzung führen. Betrachtet man das 5-Jahres-Sterberisiko, beträgt es bei lokal begrenzten Tumoren ungefähr 10% und bei fortgeschrittenen Stadien 50% oder mehr. Während ein Darmkrebs pT1N1 Grad 1 ein 5-Jahres-Sterberisiko von 12% hat, liegt das 5-Jahres-Sterberisiko für einen pT4N1 Grad 3-Tumor bei 48% (diese Berechnung erfolgte mit dem „Colon Cancer Adjuvant Online Calculator“). Legt man den oben genannten Prognosefaktor zugrunde (also betrachtet man N1 als den wichtigsten Prognosefaktor, der den prognostischen Wert des T-Stadiums und des Tumorgrades überwiegt), und benutzt die gängige Methode, Darmkrebs einzuschätzen, erhält man dieselbe Risikoeinschätzung trotz sehr unterschiedlicher individueller Fälle und Risikofaktoren.

BEDINGTES UND KORRIGIERTES BEDINGTES ÜBERLEBEN BEI DARMKREBS

Man erhält dann nämlich die gleiche Einschätzung für einen T1 Grad 1-Tumor und einen T4 Grad 3-Tumor, nur in Abhängigkeit von der Lymphknotenbeteiligung, trotz sehr unterschiedlicher Verläufe und Überlebenserwartungen.

Mit Blick auf weitere Fälle erkennen wir auch noch andere Arten von Widersprüchen zwischen der medizinischen Prognose und der derzeitigen Underwriting-Einschätzung bei Darmkrebspatienten. Zum Beispiel liegt das 5-Jahres-Sterberisiko bei lokal fortgeschrittenen lymphknotenfreien Tumoren wie einem pT4N0 Grad 3-Tumor bei 23%. Weil dieser Tumor in die Kategorie N0 fällt und das derzeitige Rating-System eine Lymphknotenbeteiligung als übergeordneten Parameter wertet, würde ein Patient mit pT4N0 Grad 3-Tumor eine bessere Einschätzung erhalten als ein pT1N1 Grad 1-Patient, trotz der offensichtlich zu erwartenden schlechteren Überlebensrate.

Wie in **ABB. 4** gezeigt, kann eine Einschätzung bei Lymphknotenbeteiligung eines T2N1M0-Tumors zu weiteren Unstimmigkeiten führen, die eine genaue und individuelle Risikoeinschätzung unmöglich machen.

Mit dem vorherigen Modell könne wir darmkrebspezifische Überlebenskurven über einen 10-Jahres-Zeitraum berechnen. Wenn wir das Beispiel eines pT3N1M0-Darmtumors nehmen, beträgt das 5-Jahres-Sterberisiko durch Krebs ungefähr 40%, also das Risiko, 5 Jahre nach Erstdiagnose (welches normalerweise der Zeitpunkt der Operation ist) nicht mehr zu leben. Ist der Patient 3 Jahre nach Erstdiagnose noch am Leben, ist das 5-Jahre-Sterberisiko nun reduziert auf 19%, und wenn er 5 Jahre danach noch lebt (also 8 Jahre nach Erstdiagnose), beträgt das 5-Jahres-Sterberisiko nur noch 11%. Wenn ein Patient bereits eine gewisse Anzahl an Jahren überlebt hat, verbessert sich seine Prognose (bedingtes Überleben). Wenn wir nun den Ansatz, den wir zuvor für Brustkrebs erklärt haben, hier übertragen und jene Patienten, die X Jahre nach Diagnose nicht rezidivfrei sind, herausrechnen, können wir das „krankheitsfreie bedingte Überleben“ oder das „korrigierte bedingte Überleben“ ermitteln.

Durch Beachtung dieses Effekts bei der Risikoprüfung beträgt das korrigierte 5-Jahres-Sterberisiko für den Antragsteller mit pT3N1M0-Tumor nun nur noch 8%, was die Möglichkeit für bessere und frühere Angebote für diese rezidivfreien Patienten bedeutet.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Entwicklung unseres Berechnungsmodells zur Brustkrebsmortalität war ein erster wichtiger Schritt in einem globalen Projekt, welches die SOLEM-Methodik bei Krebserkrankungen erneuern soll. Zudem gelang es uns, die Kurzzeit-Krebssterblichkeit für Darmkrebs-Patienten neu zu bewerten. Dies stimmt uns zuversichtlich, dass es uns gelingen wird, diese Methodik auch auf andere Krebsarten zu übertragen.

Unser mathematisches Modell ermöglicht es dem Risikoprüfer, anhand leicht verfügbarer Daten, das Sterblichkeitsrisiko eines individuellen Antragsstellers mit Darm- bzw. Brustkrebs genau abzuschätzen. Das Modell berücksichtigt dabei das korrigierte bedingte Überleben (d.h. das rezidivfreie bedingte Überleben). Dadurch steht dem Risikoprüfer eine maßgeschneiderte und evidenz-basierte Methode zur Verfügung.

Dieses Modell kann eine beliebige Anzahl an Variablen einbeziehen, je nach Verfügbarkeit neuer Prognoseparameter im Laufe der Zeit. Die Implementierung neuer Variablen in den Algorithmus wie z.B. neuer Molekularmarker (KRAS, MSI-Status...), die bereits bekannt sind oder noch erforscht werden, kann leicht erfolgen, sowie die Informationen in der SEER-Datenbank erfasst sind.

Interessanterweise kann der Algorithmus theoretisch jedes Jahr justiert werden, da die SEER-Datenbank jährlich aktualisiert wird. So ist es möglich, Fortschritte und Entwicklungen in der Onkologie zeitnah in die Riskoeinschätzung einzubeziehen. Die neue Methodik gibt den Versicherern Sicherheit bei ihren Einschätzungen der oben genannten Krebserkrankungen, da jeder Teil dieser Methodik vollständig dokumentiert, getestet, evidenz-basiert und an neue Faktoren anpassbar ist.

Durch dieses neue Modell haben Versicherer nun die Möglichkeit, Krebspatienten eine risikogerechtere Abdeckung anzubieten. Da die individuelle Krankengeschichte Grundlage der Einschätzung ist, kann ein Versicherungsschutz zudem häufig früher erfolgen.

DANK

Besonderer Dank und Anerkennung gilt Dr. Gaël Deplanque MD PhD für seine grundlegende Arbeit und sein Engagement zur Erstellung dieser Algorithmen.



BEDINGTES ÜBERLEBEN

Wahrscheinlichkeit für ein Individuum, das bis zu einem bestimmten Zeitpunkt überlebt hat, eine weitere Zeitspanne zu überleben.

INZIDENZ

Anzahl neu aufgetretener Fälle einer bestimmten Erkrankung innerhalb einer bestimmten Personengruppe in einem definierten Zeitraum.

RELATIVES ÜBERLEBEN

Quotient von beobachtetem Überleben in einer ‚Krebspatientenkohorte‘ und erwartetem Überleben in einer ‚vergleichbaren krebsfreien Kohorte‘ als Schätzung für das tumorspezifische Überleben.

SDR (STANDARDISIERTE STERBERATE)

Altersspezifische Sterberate einer Bevölkerung. Sie wird berechnet als gewichtetes Mittel der altersspezifischen Sterberaten einer bestimmten Bevölkerung. Als Gewichtungsfaktor wird dabei die Altersverteilung dieser Bevölkerung verwendet.

TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN

Überlebenswahrscheinlichkeit einer Tumorerkrankung, wobei andere Todesursachen unberücksichtigt bleiben. Nur die tumorbedingten Sterbefälle werden berücksichtigt. Da die Sterblichkeitsraten anderer Todesursachen keinen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben haben, eignet sich diese Größe zum Vergleich von Überlebensraten sowohl über die Zeit als auch zwischen verschiedenen Patientengruppen.



- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr. 58(2):71-96.
- Seow A, Duffy SW, McGee MA, Lee J, Lee HP. Breast cancer in Singapore: trends in incidence 1968-1992. *Int J Epidemiol*. 1996 Feb. 25(1):40-5.
- Moolgavkar SH, Day NE, Stevens RG. Two-stage model for carcinogenesis: Epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst*. 1980 Sep. 65(3):559-69.
- Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Nov 15. 152(10):950-64.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015 (16th July 2015, date last accessed).
- HFA-DB – WHO European Health for All Database – <http://data.euro.who.int/hfad/> (16th July 2015).
- IARC – International Agency for Research on Cancer – Globocan 2012-Cancer fact sheets. <http://globocan.iarc.fr> (9 July 2015, date last accessed).
- WHO mortality database – http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (21st July 2015, date last accessed).
- DeSantis C, Chunchieh L, Mariotto AB et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014. *CA: A Cancer J Clin* 2014;64:252-271. And Office of Cancer Survivorship – National Cancer Institute – <http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/statistics.html> (16th July 2015, date last accessed).
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 173-206.
- SEER Cancer Statistics Factsheets: Colon and Rectum Cancer. National Cancer Institute (NCI). Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (23rd July 2015, date last accessed).
- Surveillance Research. National Cancer Institute (NCI). Bethesda, MD, <http://surveillance.cancer.gov/survival/measures.html> (28th July 2015, date last accessed).
- Renfro LA, Grothey A, Kerr D et al. Survival following early-stage colon cancer: an ACCENT-based comparison of patients versus a matched international general population. *Ann Oncol* 2015; 26:950-958.
- Chang GJ, Chung-Yuan H, Eng C et al. Practical application of a calculator for conditional survival in colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5938-43.
- Allemani C, Rachet B, Weir HK et al. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open* 2013; 3:e003055.
- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383:1490-1502.
- Boer R, Ries L, van Ballegooijen M et al. Ambiguities in calculating cancer patient survival: the SEER experience for colorectal and prostate cancer. Statistical Research and Applications Branch, NCI, Technical Report # 2003-05.

Herausgeber
Paolo De Martin

life@scor.com

© SEPTEMBER 2017 - ISSN : 2417-5390

Alle Rechte vorbehalten. Weitergabe und Vervielfältigung dieser Publikation oder von Teilen daraus sind ohne die ausdrückliche Genehmigung des Herausgebers nicht gestattet. SCOR ist nach Kräften bemüht, für die Richtigkeit der zur Verfügung gestellten Informationen zu sorgen. Eine Haftung im Fall von ungenauen, unrichtigen oder unvollständigen Informationen ist jedoch ausgeschlossen.

Bildnachweis © Nathalie Oundjian

SCOR
The Art & Science of Risk

SCOR
5, avenue Kléber - 75795 Paris Cedex 16
France
www.scor.com