

PROGETTO SCOR PER LA SOTTOSCRIZIONE DEI TUMORI

OTTIMIZZARE LE VALUTAZIONI PER LA TARIFFAZIONE
DEL CANCRO IN BASE AD ALGORITMI AGGIORNATI

Dott. Eric Raymond
Oncologo, medico consulente
del centro di Ricerca & Sviluppo

Thibault Antoine
Capo del centro di Ricerca & Sviluppo
delle Critical Illness



Riassunto

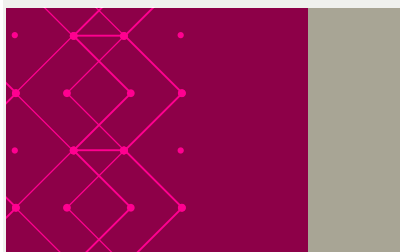
Introduzione	03
Epidemiologia e tariffazione dei tumori	04
Materiale e metodi	08
Risultati	10
Sopravvivenza condizionale corretta	12
Conclusioni	17
Glossario	18
Biografia	19

Il cancro è una delle maggiori cause di decesso nel mondo ed è associato a un alto livello di morbilità. Tre sono i principali fattori di rischio tumorali in termini di diffusione: il fumo, l'età e l'obesità dilagante nei paesi occidentali, ma esistono anche altre concause spesso associate al cancro. L'incidenza delle tipologie di cancro più comuni è aumentata negli ultimi 50 anni, laddove i progressi nel rilevamento e nel trattamento della malattia hanno portato a un notevole incremento sia della prevalenza che sulla sopravvivenza.

Di conseguenza, il numero di nuovi casi e i soggetti "sopravvissuti" a lungo termine (pazienti con sopravvivenza superiore ai 5 anni dalla diagnosi e in buone condizioni fisiche) è aumentato in tutto il mondo, lanciando nuove sfide per le compagnie assicurative. Le valutazioni del fattore di rischio sono sempre più determinanti nel tentativo di stimare l'evoluzione della prevalenza di questa malattia nelle varie fasce d'età. Si consideri inoltre che i sopravvissuti a lungo termine avanzano richieste sempre più pressanti per ottenere coperture migliori da parte delle compagnie assicurative, le quali hanno risposto con un'offerta innovativa di prodotti e modalità di sottoscrizione dedicati a questa nuova fascia di clienti.

Negli ultimi 30 anni, la sottoscrizione dei casi di cancro si sono basate sul luogo d'origine, sul sottotipo patologico, sullo staging - TNM (sistema di classificazione basato sulle dimensioni del tumore, sull'interessamento dei linfonodi e sulle metastasi) o sullo stadio AJCC (sistema di classificazione sviluppato dall'American Joint Committee on Cancer) - sulle conseguenze immediate o sulle comorbilità legate al cancro (e/o ai relativi trattamenti), sulle complicanze a lungo termine delle terapie oncologiche e su eventuali recidive. Anche se sono disponibili molti più dati epidemiologici, la stima del rischio soggettivo in base ad esperimenti e studi aggiornati rimane spesso una sfida.

A tale proposito, abbiamo sviluppato un modello matematico basato su variabili facilmente ottenibili, che possono consentire di valutare accuratamente la sovrarmortalità di questi soggetti. Per studiare questo approccio, sono stati selezionati tumori con diverse caratteristiche biologiche e cliniche. Sono stati scelti tumori altamente eterogenei, come il cancro della mammella, e tumori meno eterogenei, come il cancro del colon, per testare il funzionamento dell'algoritmo proposto in relazione ai tipi di tumore di diversa origine. Il confronto dei tumori solidi, che mostrano sempre una maggiore eterogeneità rispetto alle malignità ematologiche ha indotto a tentare di sviluppare anche uno strumento specifico per le malignità ematologiche. Tuttavia la discussione di questo punto è fuorviante rispetto allo scopo di questa pubblicazione.



Introduzione

La crescente incidenza del cancro, il numero elevato di pazienti guariti o con sopravvivenza a lungo termine, con o senza recidive, e i progressi nella diagnosi e nella terapia hanno comportato un aumento del numero di pazienti diagnosticati in stadio “precoce” o iniziale, spesso con prognosi più favorevoli, più inclini a guarire con la terapia, con un conseguente incremento dei cosiddetti “sopravvissuti a lungo termine”.

Grazie alla maggiore incidenza e alla sopravvivenza generalmente prolungata in tutti gli stadi del cancro, il numero di sopravvissuti al cancro è aumentato considerevolmente negli ultimi 20 anni. I dati recenti ottenuti all’inizio del 2014 hanno prodotto una stima generale di circa 14,5 milioni di sopravvissuti al cancro negli Stati Uniti, ovvero più del 4% dell’intera popolazione statunitense. In base alle attuali tendenze epidemiologiche, la proiezione del numero di sopravvissuti al cancro negli USA prevede un aumento del 31% entro il 2024, raggiungendo quasi i 19 milioni di pazienti, con un aumento di oltre quattro milioni di sopravvissuti nell’arco di 10 anni. In conseguenza a queste tendenze epidemiologiche, un buon numero di sopravvissuti a lungo termine sarà attivamente impegnato in

attività professionali, finanziarie, sociali e familiari e quindi richiederà coperture assicurative contro rischi diversi alle compagnie di assicurazione. I sottoscrittori dei rischi si troveranno così sempre più frequentemente di fronte a soggetti con anamnesi di cancro. Per equilibrare correttamente lo sviluppo di nuovi prodotti assicurativi con le variazioni della prognosi di cancro, sono stati sviluppati algoritmi e calcolatori semplificati dei fattori prognostici che consentono di identificare accuratamente le categorie di pazienti a rischio di recidiva precoce. Questo approccio ha dimostrato anche che un’anamnesi di cancro non preclude le possibilità di guarigione e non sempre basta a giustificare il rifiuto della copertura. Per esempio, la probabilità di sopravvivenza a cinque anni negli anni ‘50 era pari al 41% dei casi negli anni ‘50 mentre oggi è del 66,5%, quindi la maggior parte dei pazienti affetti dal cancro sopravvive nel periodo iniziale di cinque anni. Ora la domanda è: noi assicuratori, come possiamo adeguare le stime di decesso e recidiva sui periodi relativamente lunghi bilanciando però anche il rischio generale di cancro e le esigenze del paziente/assicurato?



Il tumore della mammella (RIQUADRO 1) è la forma di cancro più diffusa fra le donne, infatti ogni anno vengono diagnosticati circa 182.000 casi negli USA, circa il 26% della totalità dei casi di tumori femminili.

Il tumore del colon-retto (RIQUADRO 2) è la terza forma di cancro più comune fra gli uomini in tutto il mondo (746.000 nuovi casi nel 2012, il 10% del numero totale dei casi di tumore) e la seconda per le donne (614.000 nuovi casi nel 2012, 9,2% del numero totale dei casi di tumore).

La sottoscrizione di polizze relative ad assicurati malati di cancro si basa sul tipo di tumore primario, sulla stadiazione (classificazione TNM o AJCC), sulle conseguenze immediate o sulle comorbidità associate al cancro (e/o ai trattamenti), sulle potenziali complicazioni a lungo termine legate alla terapia per la cura del cancro ed eventuali recidive. La stima del rischio soggettivo in funzione di studi aggiornati o di altri trial è tuttora una sfida; per questa ragione emerge la necessità impellente di fornire strumenti adeguati che consentano di tariffare il rischio legato a ciascun tumore (RIQUADRO 3). Inoltre, il numero dei sopravvissuti dopo n anni ha portato le compagnie assicurative ad adeguare i prodotti offerti ed i tassi a queste nuove classi di assicurandi. Analogamente, i precedenti o l'anamnesi di tumore si possono considerare eventi rischiosi che richiedono una valutazione attenta quando si tratta di valutare il rischio di recidiva, decesso causato dal cancro e tossicità potenzialmente letali.

In generale, la classificazione TNM è utile per stabilire la prognosi di una determinata popolazione al momento della diagnosi (RIQUADRO 4). I tassi delle prime versioni di SOLEM (il manuale di sottoscrizione SCOR) sono stati rivisti per rispecchiare la stima di sopravvivenza media di una determinata popolazione. Nella presente pubblicazione, presentiamo una nuova metodologia basata su algoritmi che considerano i dati prognostici individuali. È interessante notare che si tratta di una metodologia flessibile, la quale consente di implementare i dati correnti e i parametri aggiuntivi non appena si rendono disponibili nuovi dati scientifici e medici. In questo modo, il modello aggiornato funziona per l'intera popolazione di pazienti e ha lo scopo di personalizzare le tariffazioni nel contesto di tutte le caratteristiche disponibili riguardanti il paziente. Per illustrare i vantaggi di questa nuova metodologia di underwriting, abbiamo scelto i tumori della mammella e del colon, che sono le tipologie di cancro più frequenti e che hanno sia un potenziale di buona sopravvivenza a lungo termine, sia esiti altamente variabili per ciascun caso.

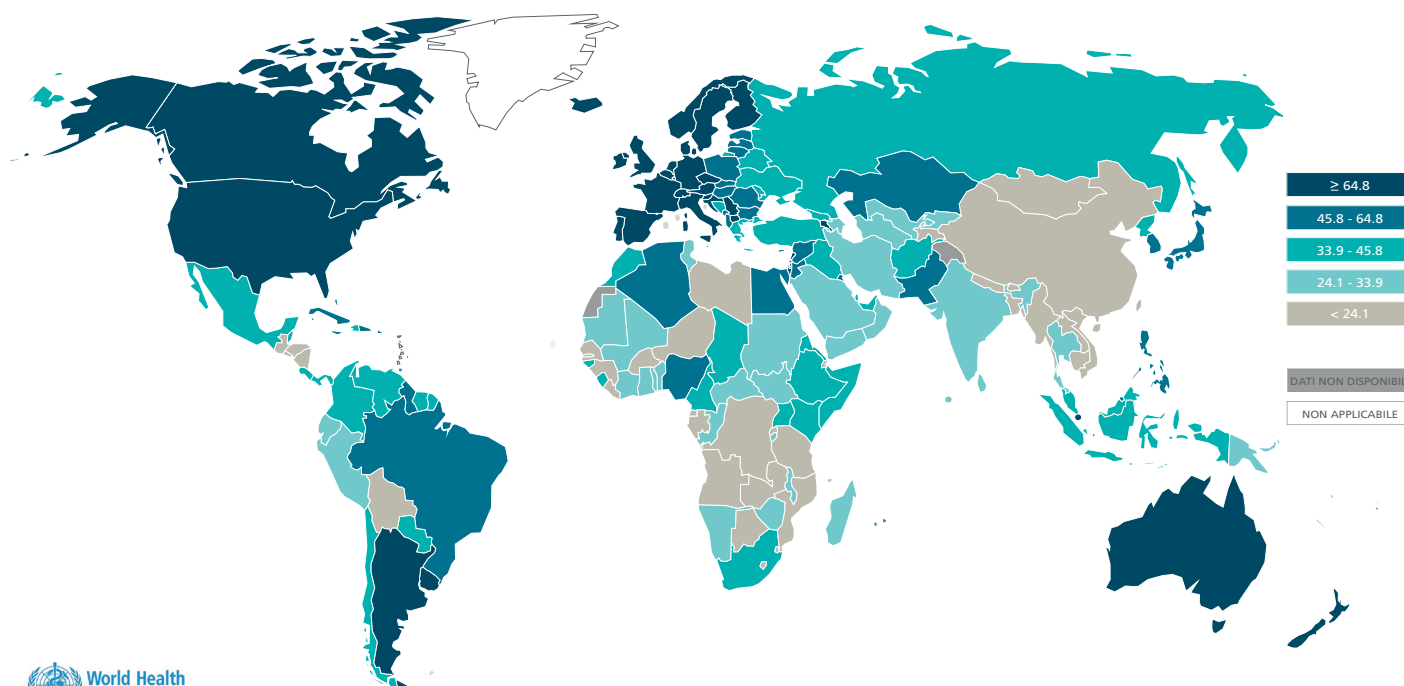
RIQUADRO 1
EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE AL SENO

Ogni anno, 40.000 donne muoiono di cancro della mammella, pertanto questa forma tumorale rappresenta la seconda causa di decesso fra le donne americane, dopo il cancro ai polmoni. Il rischio di morire a causa di tumore della mammella si colloca al 3,4% circa. L'incidenza del cancro della mammella fra le donne in tutto il mondo varia considerevolmente, infatti è particolarmente elevata negli Stati Uniti e nell'Europa settentrionale, media nell'Europa meridionale e orientale e in Sud America, più bassa in Asia. Dal 1983 al 1987, l'incidenza del tumore al seno in funzione dell'età variava approssimativamente di un fattore pari a 5 fra i diversi paesi (vedere la **FIGURA 1** sotto). Tuttavia i tassi d'incidenza sono aumentati nei paesi asiatici, storicamente meno colpiti, in particolare in Giappone, Singapore e nelle aree urbane della Cina, in quanto queste regioni si stanno muovendo verso il modello economico occidentale e il conseguente comportamento riproduttivo. L'incidenza del tumore della mammella aumenta drasticamente con l'età ed è più elevata prima dei 50 anni. Nelle donne in premenopausa, l'incidenza è simile nella maggior parte dei paesi ed è compresa fra l'8% e il 9% all'anno. Il tasso d'incidenza del tumore della mammella aumenta nel corso della vita fino al periodo della menopausa, poi rallenta notevolmente, portandosi al 2%-3% nelle donne in post-menopausa. I miglioramenti nella diagnosi precoce e nelle cure hanno portato a una maggiore incidenza del tumore della mammella nei paesi occidentali, con 3,2 milioni di donne sono sopravvissute al tumore al seno per almeno 5 anni.

**TASSI D'INCIDENZA STIMATI E STANDARDIZZATI IN FUNZIONE DELL'ETÀ (SU SCALA MONDIALE),
 DONNE, TUMORE AL SENO, SU SCALA MONDIALE NEL 2012**

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

FIGURA 1



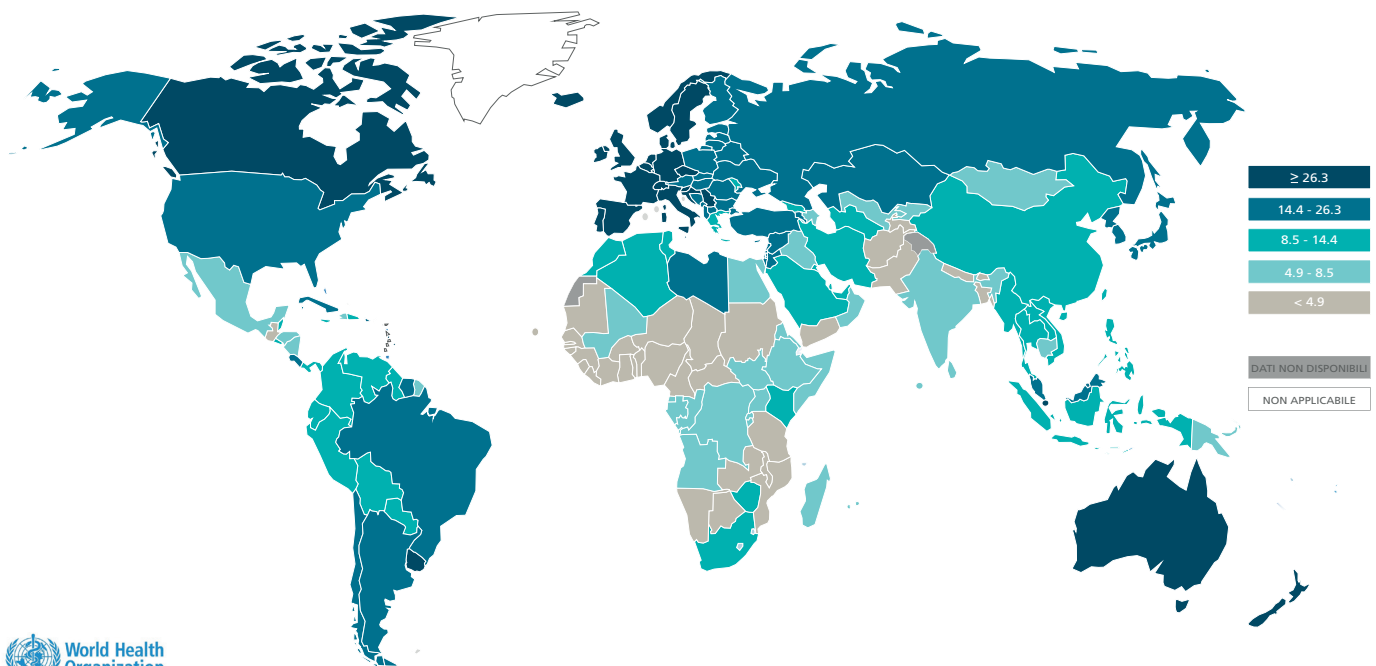
RIQUADRO 2 EPIDEMIOLOGIA DEL CANCRO AL COLON

Per quanto concerne il cancro del colon, si possono prevedere circa 1,2 milioni di nuovi casi e 600.000 decessi all'anno. L'incidenza geografica globale varia notevolmente una forte variazione geografica, passando da un tasso standardizzato in base all'età pari a 3,8 casi per 100.000 persone in Africa occidentale a 44,8 su 100.000 in Australia/Nuova Zelanda (si veda la **FIGURA 2** sotto). Sono stati inoltre notati aumenti in paesi precedentemente a basso rischio, come la Spagna, in diversi paesi dell'Europa orientale e in Asia, che sono stati attribuiti a variazioni a livello dei modelli nutrizionali e a fattori di rischio dovuti all'adozione del cosiddetto "stile di vita occidentale". A differenza degli altri tumori, come quello a del polmone, per questo tipo di cancro non esiste un singolo fattore di rischio responsabile della maggior parte dei casi. Fra i fattori di rischio conosciuti da tempo vi abbiamo età avanzata e sesso maschile, insieme a molti altri fattori che spesso coincidono e interagiscono, per esempio: anamnesi familiare di cancro del colon-retto, malattia infiammatoria intestinale, fumo, consumo eccessivo di sostanze alcoliche, consumo elevato di carne rossa o lavorata, obesità e diabete. Fra i fattori di prevenzione maggiormente accreditati comprendono attività fisica regolare, terapie ormonale sostitutiva, assunzione giornaliera di aspirina (con una riduzione del rischio pari al 20-30%) e la colonscopia con asportazione di lesioni precancerose, come i polipi. I dati a favore di un potenziale effetto protettivo derivante dalle abitudini alimentari sono meno consistenti. Le forme ereditarie di cancro del colon-retto sono determinate da anomalie genetiche ben note (poliposi adenomatosa familiare, sindrome di Lynch...) e costituiscono meno del 5% della totalità dei casi.

TASSI D'INCIDENZA STIMATI E STANDARDIZZATI IN FUNZIONE DELL'ETÀ (SU SCALA MONDIALE), ENTRAMBI I SESSI, TUMORE AL COLON-RETTO, SU SCALA MONDIALE NEL 2012

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

FIGURA 2





RIQUADRO 3 PERCHÉ DEFINIRE NUOVI FATTORI PROGNOSTICI PER LA SOTTOSCRIZIONE?



Perché le tariffazioni per il cancro non sono ancora state aggiornate al singolo rischio? Per illustrare questo argomento, al termine di questo studio tratteremo un esempio in cui un rischio di morte del 12% e uno del 48% sarebbero stati in precedenza tariffati allo stesso modo (vedere la sezione Tariffazione del cancro del colon). Al fine di comprendere quali siano le anomalie della procedura attuale, è importante ricordare che se la maggior parte delle statistiche definisce i parametri per una popolazione alla diagnosi iniziale, parte delle evidenze disponibili consente una personalizzazione maggiore dei fattori prognostici individuali. Ne consegue che pazienti che avranno un esito finale migliore (quelli ipoteticamente guariti, che costituiranno la maggior parte del numero di sopravvissuti a lungo termine), ma che presentano uno o più fattori prognostici sfavorevoli alla diagnosi, saranno probabilmente fortemente penalizzati nella tariffazione a causa di questi fattori prognostici negativi. Proporzionalmente agli sviluppi delle conoscenze in ambito oncologico, i fattori prognostici continueranno a essere perfezionati (per esempio in funzione delle caratteristiche biologiche dei tumori), a sostegno di un adeguamento più equo della tariffazione al rischio specifico del paziente e all'esito finale prevedibile. Nella pratica clinica, il servizio sanitario nazionale e numerose facoltà universitarie di Medicina hanno già sviluppato calcolatori atti a considerare il probabile esito clinico di ciascun caso, per aiutare medici e pazienti nella scelta del trattamento.

Perché i modelli di tariffazione standard considerano solo prognosi e rischio alla diagnosi iniziale di cancro (solitamente in base agli esiti chirurgici o patologici)? Storicamente, i parametri prognostici sono sempre stati definiti alla diagnosi iniziale e sono stati reperiti pochi studi volti a definire i fattori prognostici negli stadi di sopravvivenza successivi. Un altro aspetto peculiare associato all'analisi degli esiti di sopravvivenza in oncologia e in altre aree della medicina è che: più a lungo l'individuo sopravvive, maggiore sarà la sua probabilità di sopravvivenza in qualsiasi momento della vita. Dato che i pazienti con prognosi sfavorevole saranno già deceduti, la sopravvivenza prevista dei sopravvissuti a lungo termine continua ad aumentare nel tempo. Di conseguenza, si prevede che la sopravvivenza a cinque anni per i sopravvissuti a tre anni dalla diagnosi, sia notevolmente migliore dei cinque anni previsti alla diagnosi. Ai fini assicurativi, questo dato è di vitale importanza, in quanto dobbiamo costantemente soppesare i vari fattori prognostici nel tempo. Tratteremo in seguito le differenze fra la sopravvivenza, generale, relativa e condizionale.

Come si integrano i progressi nelle terapie contro il cancro al fine di ottimizzare le tariffe? Negli ultimi cinquant'anni i progressi della medicina sono stati incredibili e si riflettono nelle possibilità generali di curare il cancro e nelle aspettative di sopravvivenza dei pazienti. È tuttavia evidente che le terapie innovative capaci di influire sulla sopravvivenza dei pazienti in ambito clinico saranno riconoscibili negli studi, nelle statistiche e nei dati epidemiologici solo dopo un certo periodo (in genere non meno di 10 anni), trascorso il quale potranno essere considerati validi per esprimere la tariffazione della polizza. Le tariffe spesso non stanno al passo con le nuove opportunità terapeutiche. Fondere la medicina con le tecniche sottoscrittive, richiede l'inserimento di nuovi parametri e criteri nelle formule usate per la valutazione dei rischi e ciò viene reso possibile dalla metodologia messa a disposizione (manuale di sottoscrizione).

Perché si discute così tanto delle tariffazioni correlate al cancro in ambito assicurativo? Ogni volta che si partecipa a qualche seminario o riunione con altre realtà assicurative, è interessante notare quanto le persone possano essere in disaccordo fra loro riguardo alla tariffazione da applicare per lo stesso tipo di tumore. In poche parole ciò fa emergere che ci sono vari approcci di tariffazione in ciascun mercato perché utilizzano algoritmi diversi costruiti sulla prognosi dei pazienti. I sopravvissuti ad un tumore hanno tutto il diritto di tornare a condurre una vita normale e quindi anche di avere una copertura assicurativa. Considerato il numero crescente di sopravvissuti i governi e le compagnie assicurative sono sempre più sensibili a questa situazione particolare e continueranno ad ampliare la gamma di opzioni e prodotti destinati a queste persone. Al fine di raggiungere questo obiettivo, sono necessari parametri più affidabili, che consentano di effettuare tariffazioni su misura per l'individuo.

OBIETTIVI

L'obiettivo del "Progetto SCOR per la sottoscrizione dei tumori" era quello di sviluppare nuovi strumenti o modelli con un metodo scientifico rigoroso al fine di proporre tariffazioni basate sull'esperienza e adeguate alle esigenze sia dei sopravvissuti al cancro sia degli assicuratori.

REQUISITI

- Stabilire tariffazioni aggiornate e basate sull'esperienza, consapevoli che le tariffazioni possono adattarsi, evolvere e necessitare di essere riviste nel tempo in funzione delle esigenze di mercato e dei nuovi dati medici.
- Identificare con precisione i potenziali rischi per gli assicuratori.
- Riunire team attivi in diverse parti del mondo affinché collaborino nel tentativo di unificare modalità di sottoscrizione decisamente eterogenee, integrando parametri specifici che prendano in considerazione le specificità dei mercati locali.

DIFFICOLTÀ E ANOMALIE

- Numerosi Manuali di sottoscrizione preesistenti.
- Metodi di tariffazione ormai consolidati (marketing, extramortalità, sopra mortalità...) e la triste "fama" del cancro in termini di recidiva e sopravvivenza.
- Le dimensioni internazionali del progetto, comprese le specificità locali derivanti dalle variazioni geografiche, culturali, legali e sociologiche.

Questo progetto doveva inoltre combinare la terminologia medica e matematica, con dati epidemiologici e statistici affidabili, al fine di realizzare un'abbondante banca dati sul cancro. In base ai fattori sopra descritti, abbiamo deciso di concentrarci sul tumore del colon ed il tumore del seno.

DATI

I dati sono stati ricavati dal Programma SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, it. Sorveglianza, Epidemiologia e Risultati Finali) dell'NCI (National Cancer Institute, it. Istituto Nazionale per la ricerca sul Cancro). Il Programma SEER è l'unica fonte completa di informazioni basate sulla popolazione disponibile negli USA che comprenda dati sugli ultimi numeri di viventi noti, sulle date di nascita, sulle diagnosi, sul sesso e su varie caratteristiche del cancro.

Noi ci siamo occupati dei pazienti senza metastasi nel periodo compreso fra il 2001 e il 2011, colpiti unicamente da tumore al seno (classificazione ICD-O-3 topografia C50) e unicamente al colon (classificazione ICD-O-3 topografia C18; morfologia 8140, 8480, 8481 e 8490). Abbiamo escluso i pazienti con "Solo certificato di morte" o "Solo autopsia". Sono stati esclusi anche i pazienti relativamente ai quali mancavano informazioni. Lo studio si è concentrato sui tumori non in situ, sui tumori maligni e sui tumori primari. Per quanto concerne il tumore al seno, il database finale comprendeva 489.317 voci e 32.493 decessi esclusivamente per tumore al seno, ovvero l'86,8% del database iniziale. Per quanto concerne il tumore al colon-retto, il database finale comprendeva 160.300 voci e 23.756 decessi esclusivamente per tumore al colon. Erano l'81,2% del database iniziale. Per evitare interferenze nel processo di scrematura dei dati, il modello è stato calibrato anche in funzione dell'intero set campione di dati. Questa fase di controllo non ha fatto rilevare altri problemi.

METODI STATISTICI

Negli studi basati sulla popolazione, è normale fare riferimento alla sopravvivenza relativa per misurare l'eccesso di mortalità dovuto al tumore al seno contestualmente alla popolazione. In questo studio, abbiamo deciso di concentrarci direttamente sulla sopravvivenza al cancro, considerando il database SEER ai per le informazioni sulle cause di morte. Questa scelta è stata fatta ed è supportata da due ragioni: in primo luogo, ci consente di evitare i rischi di fondo, in quanto non abbiamo accesso diretto alla mortalità della popolazione generale. In secondo luogo, per quanto concerne la mortalità causata sia dal cancro al seno sia dal tumore al colon, non sussistono effetti collaterali a breve termine legati al trattamento, pertanto non dobbiamo valutare la mortalità indiretta.

Il database del SEER contiene più di cento variabili. Una prima fase ci ha consentito di concentrarci sulle variabili più rilevanti ai fini della previsione della mortalità da cancro al seno e al colon.

In seguito ad un'analisi graduale ed al controllo dell'efficacia della curva ROC (dall'inglese "Receiver Operating Characteristic") abbiamo individuato le seguenti variabili:

12 variabili tipiche del cancro al seno

01. Sesso
02. Età
03. Stadio T (T della classificazione TNM)
04. Grado
05. Dimensioni
06. Numero di noduli positivi (N della classificazione TNM)
07. Numero di linfonodi esaminati
08. Razza
09. Stato civile
10. Recettori ormonali per estrogeno
11. Recettori ormonali per progesterone
12. Istologia del tumore

9 variabili per il tumore al colon

01. Sesso
02. Età
03. Stadio T (T della classificazione TNM)
04. Grado
05. Dimensioni
06. Numero di noduli positivi (N della classificazione TNM)
07. Numero di linfonodi esaminati
08. Razza
09. Stato civile

Le variabili del sesso e della razza non sono state prese in considerazione nello studio, ai fini della conformità con le politiche e le prassi regolamentari. Non abbiamo considerato nemmeno gli effetti incrociati, perché il modello deve essere sia comprensibile che dettagliato.

Il nostro modello statistico, utilizzato per prevedere la mortalità fra i pazienti affetti da tumore, è simile ai modelli largamente implementati in ambito bancario. Abbiamo basato il nostro approccio sulla regressione che stima la mortalità dei pazienti quale funzione delle relative caratteristiche in sede di diagnosi e il numero di anni trascorsi dalla diagnosi.

In termini algebrici, la probabilità $\Pi(x) = P_T(Y = 1|X = x)$ è il decesso (mortalità) del paziente T anni dopo la diagnosi (trattamento chirurgico della sede primitiva). Le caratteristiche del paziente sono rappresentate dalla variabile X . Per concludere, il modello completo si esprime come segue:

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

La stima dei parametri del modello β è stata ottenuta utilizzando i metodi di stima della probabilità massima. Il modello è stato sviluppato con il software statistico SAS®.

CONTROLLO INCROCIATO

Per garantire la solidità del modello, sono stati effettuati vari controlli con lo stimatore di Kaplan-Meier. I dati riportati nella **FIGURE 3 & 4** rappresentano le curve di sopravvivenza tracciate con lo stimatore di Kaplan-Meier e del sistema di punteggio per i diversi stadi: le linee puntinate delineano gli intervalli di fiducia superiore e inferiore al 95% dello stimatore di Kaplan-Meier.

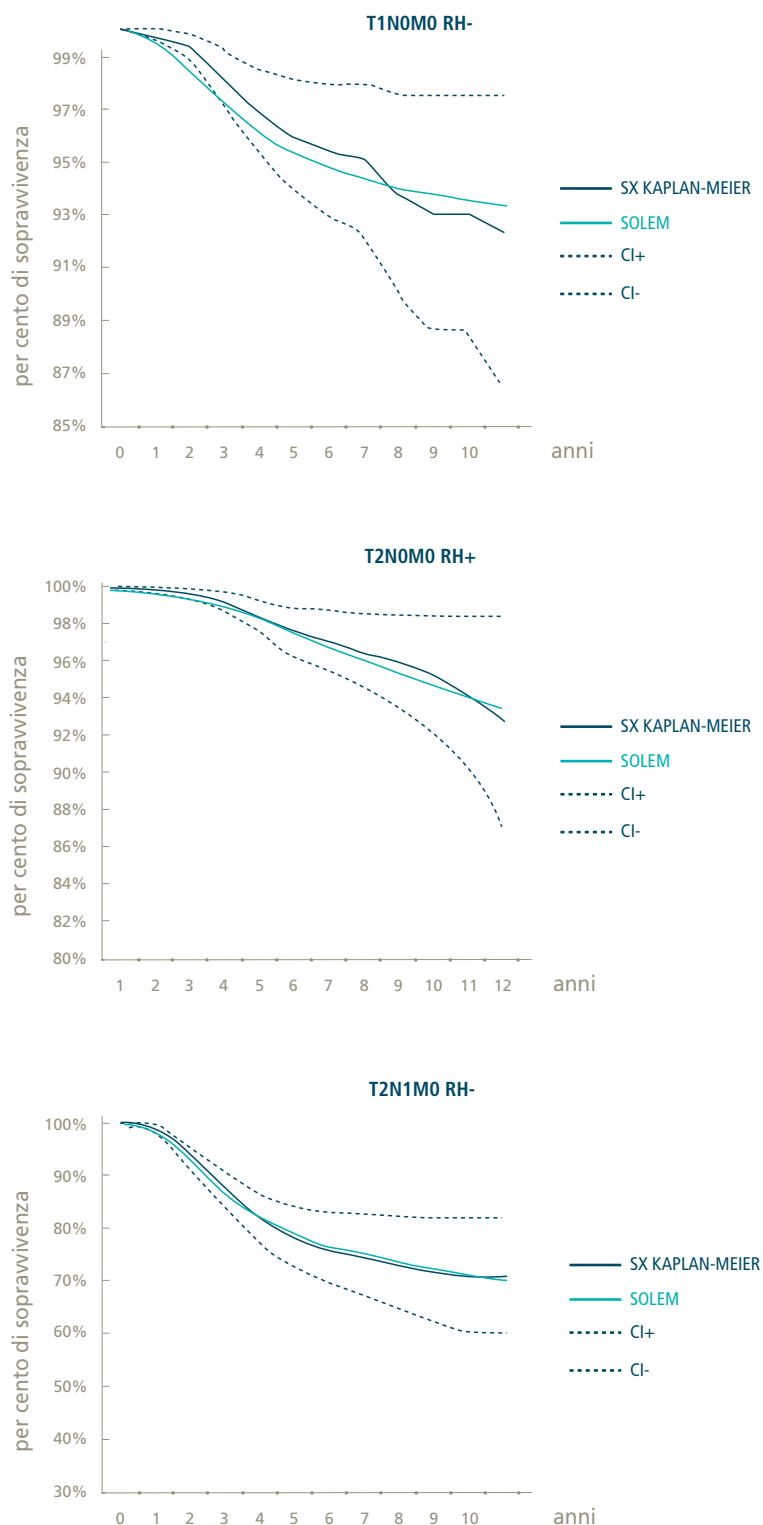
Abbiamo selezionato alcune combinazioni di variabili associate a casi clinicamente rilevanti, al fine di disporre di un numero sufficiente di pazienti per lo stimatore di Kaplan-Meier: per il tumore al seno, sono stati considerati 1.989 casi per il pT1N0M0 HR-, 3.951 casi per il pT2N0M0 RH+ e 1.121 casi per il pT2N1M0 RH-. Per il cancro al colon, sono stati analizzati invece 670 casi per il pT1N0M0, 197 casi per il pT2N1M0 e 3.607 casi per il pT3N0M0.

CURVE DI SOPRAVVIVENZA

Per quanto concerne il tumore al seno e al colon, abbiamo dimostrato che il risultato del modello si avvicinava a quello delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier, contestualmente a intervalli di fiducia del 95%. Questa osservazione dimostra che il modello può prevedere accuratamente la mortalità dei pazienti per questi due tipi di tumori. Abbiamo inoltre testato alcune variabili multiple e, come rappresentato nelle **FIGURE 3 & 4**, il modello ha previsto con precisione anche la stima della sopravvivenza generale dei pazienti affetti da tumore al seno e al colon.

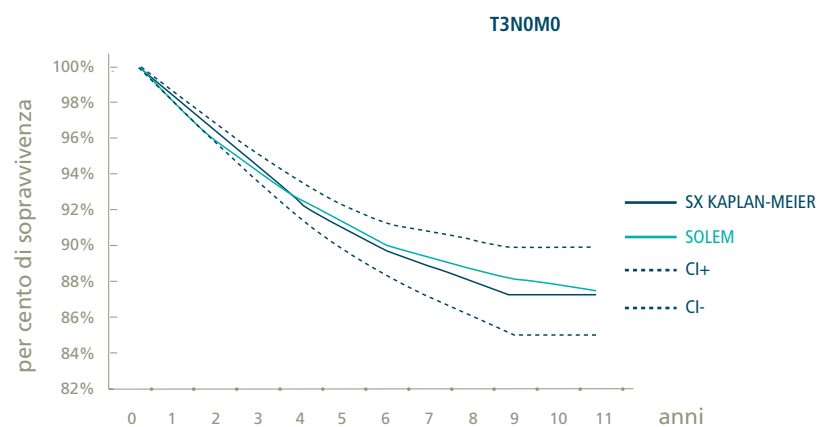
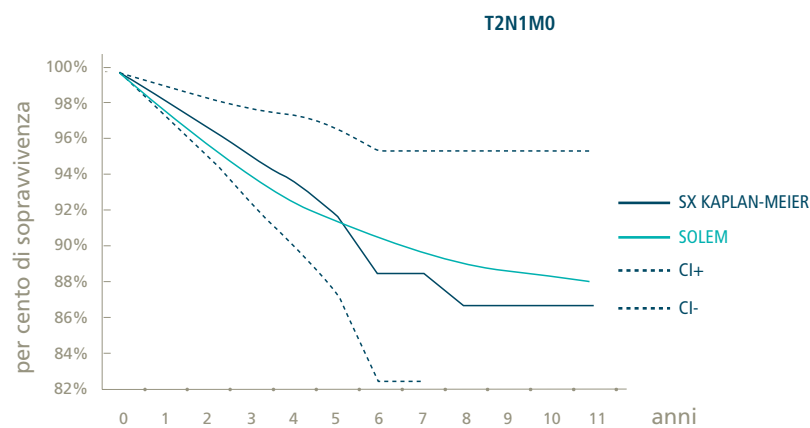
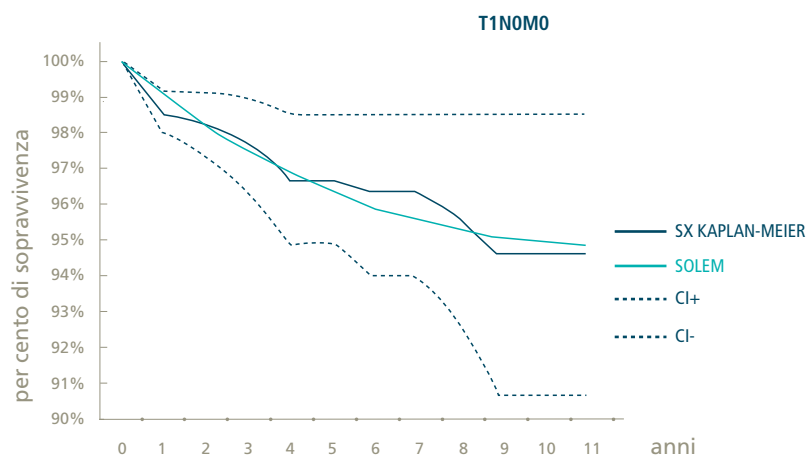
CURVE DI SOPRAVVIVENZA RELATIVE AL TUMORE AL SENO

FIGURA 3



CURVE DI SOPRAVVIVENZA RELATIVE AL TUMORE AL COLON

FIGURA 4



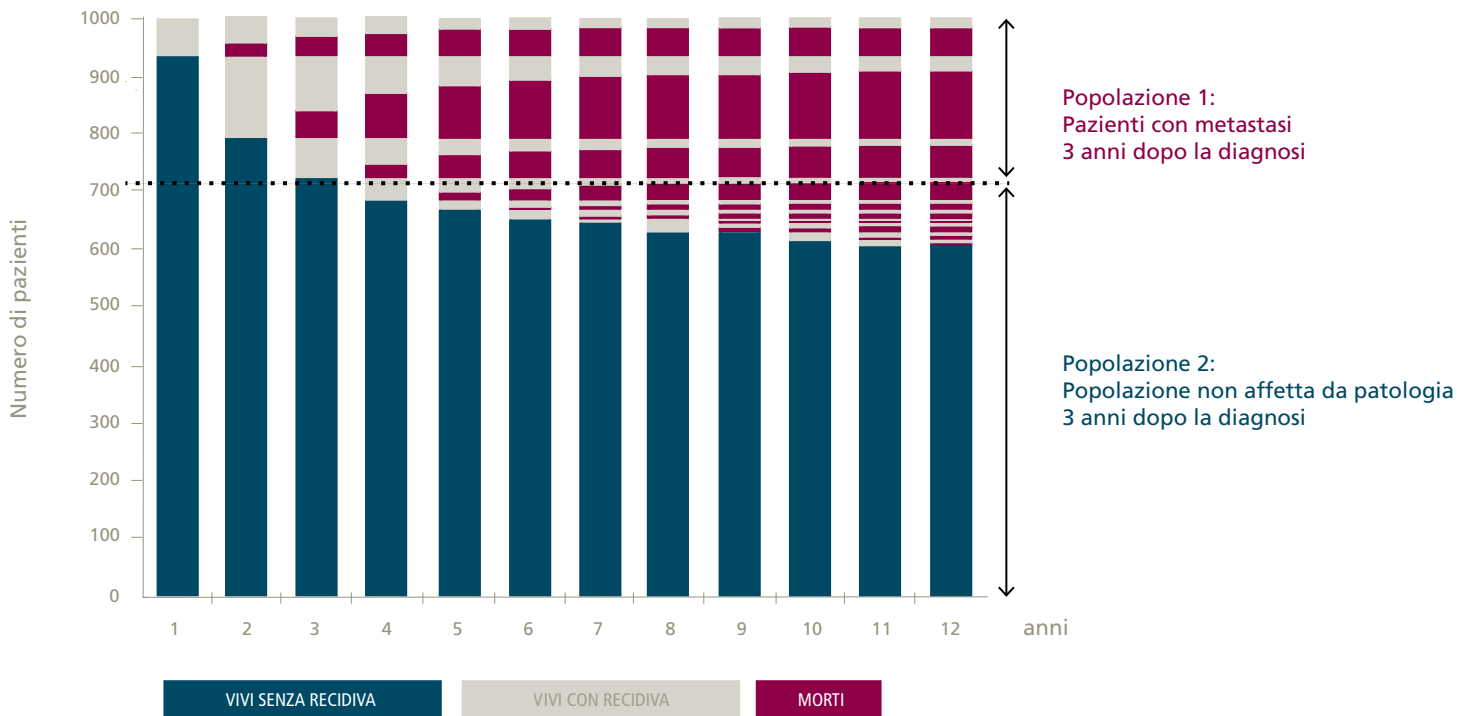
TUMORE AL SENO

Per ogni possibile combinazione delle caratteristiche dei pazienti, il nostro modello prevede le curve di sopravvivenza di base relative al tumore al seno e i modelli per le recidive. La **FIGURA 5**, sotto, rappresenta l'evoluzione in termini di sopravvivenza/decessi/recidive per un tumore al seno pT2N1M0 di grado 3 HR- considerando una popolazione normalizzata di 1.000 persone.

Ogni anno successivo al trattamento, una parte della popolazione è soggetta a recidive (le aree grigie rappresentano le recidive che si verificano ogni anno), mentre altri sviluppano metastasi che conducono infine al decesso (le aree rosse rappresentano i decessi e, nel tempo, si sovrappongono alle aree grigie). Consideriamo ora i decessi che avvengono contestualmente alla popolazione senza patologia (popolazione 2, **FIGURA 5**) oppure alla popolazione che ha sviluppato recidive entro i primi 3 anni (popolazione 1 sulla figura).

SOPRAVVIVENZA, DECESSO E RECIDIVE DEL TUMORE AL SENO

FIGURA 5



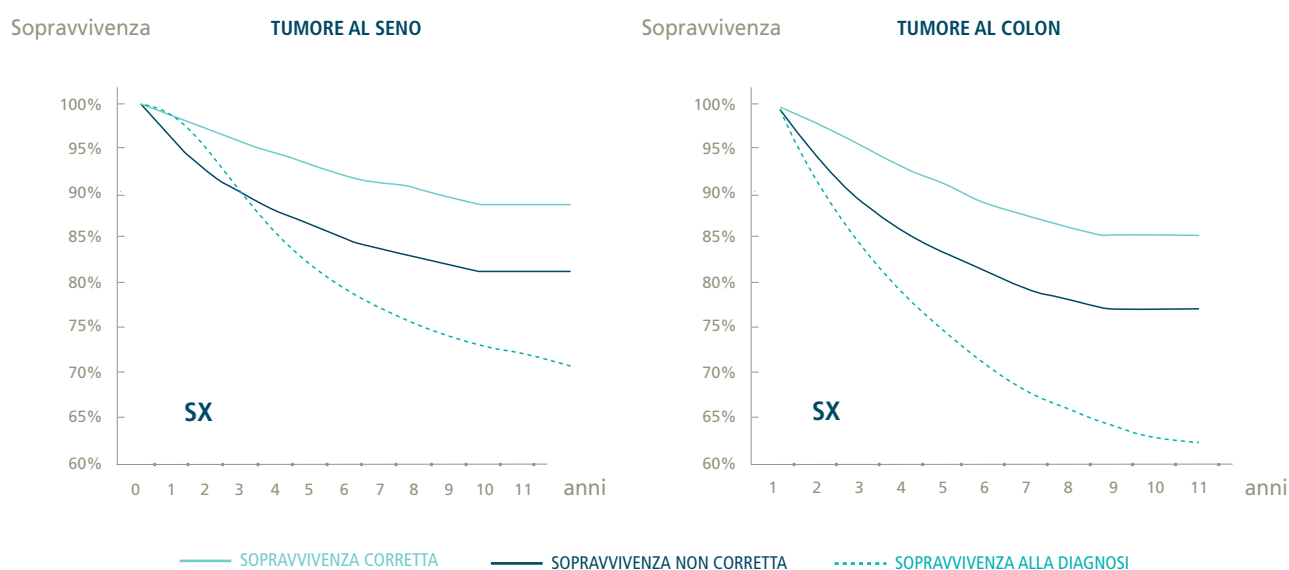
Con i nostri modelli, possiamo ripartire queste due popolazioni e calcolare la sopravvivenza condizionale corretta rimuovendo dal calcolo la popolazione che ha sviluppato metastasi nei primi 3 anni.

Gli approcci classici, che si basano sui manuali, considerano la prognosi e il rischio. La tariffazione si basa sovente sulle stime Kaplan-Meier (curva verde in **FIGURA 6** sotto) che rappresenta una sopravvivenza stimata alla diagnosi per un tumore al seno T2N1M0 di grado 3 e un tumore al colon pT3N1 di grado 3.

Un primo miglioramento consta nell'uso della curva di sopravvivenza condizionale, laddove la curva blu considera l'evenienza che i pazienti ancora vivi a tre anni dalla diagnosi preliminare denotino un tasso di sopravvivenza più positivo. Il nostro approccio è più lungimirante e considera che in fase di sottoscrizione/underwriting, venga fatta una selezione dei pazienti che vogliono stipulare una polizza, che comporta l'esclusione pazienti colpiti da recidive. In questo modo, possiamo adeguare la curva di sopravvivenza condizionale in modo da desumere la curva di sopravvivenza "corretta", delineata in blu più chiaro. Come illustrato, ciò si traduce in un cambiamento radicale a livello della stima della prognosi, consentendo di proporre premi più bassi agli assicurati che stanno bene.

SOPRAVVIVENZA CONDIZIONALE CORRETTA

FIGURA 6

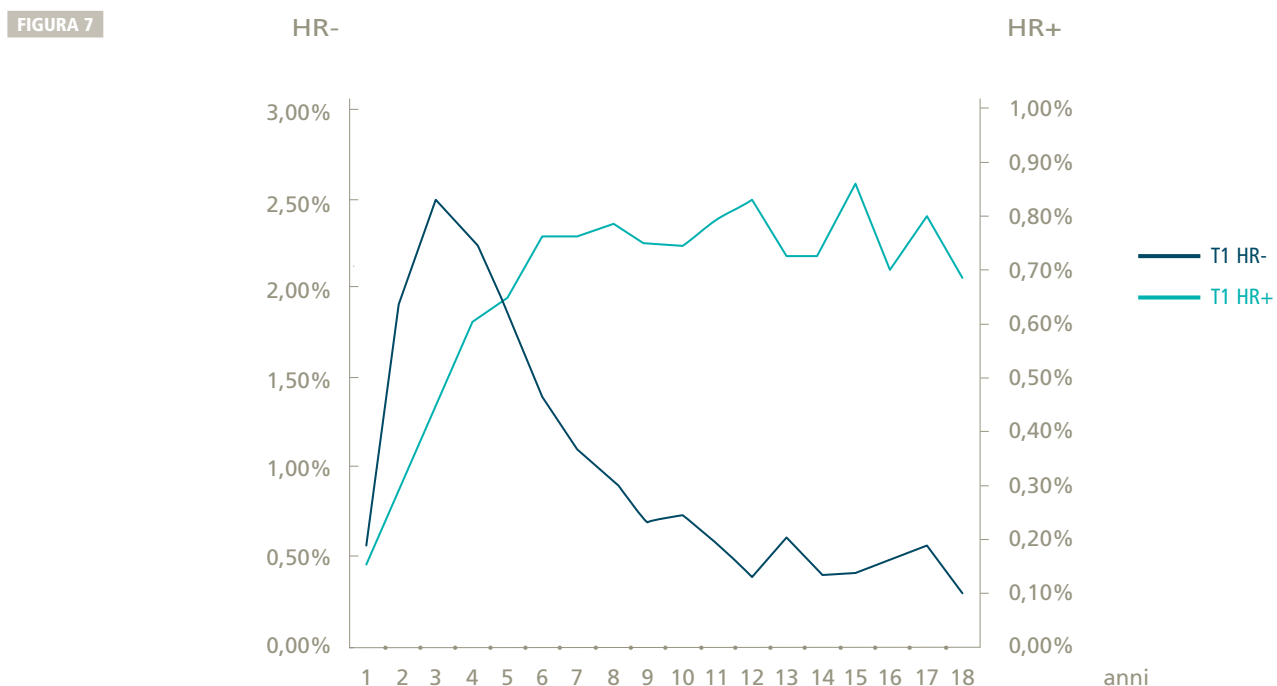


RIQUADRO 4 MODELLI DI EVOLUZIONE NEI TUMORI AL SENO HR POSITIVI E NEGATIVI

Il tumore al seno è una patologia eterogenea con una certa varietà di sottotipi istologici diversi, con o senza recettori ormonali (recettori dell'estrogeno e del progesterone). Come è noto, il tumore al seno produce micrometastasi che si diffondono partendo dalla sede primitiva e poi rimangono dormienti per periodi di varia durata prima di diventare vere e proprie recidive. È inoltre risaputo che i recettori ormonali hanno un impatto significativo sulla prognosi. La variabilità del recettore ormonale (HR+ and HR-) può portare a sviluppi naturali diversi, che possono influenzare il tempo di evoluzione del tumore, della comparsa di eventuali recidive e della sopravvivenza in generale. Per questa ragione, sono stati sviluppati due modelli per prendere in considerazione queste specificità. Al momento della diagnosi, una certa quantità di dati ha dimostrato che i pazienti con HR- presentano prognosi peggiori rispetto ai pazienti con HR+. Gli studi dimostrano tuttavia che i pazienti con HR negativo, possono recidivare prima oppure no, ed in questo caso si devono considerare guariti. La bassa incidenza di recidiva entro 10 anni dalla terapia lascia intuire che i pazienti affetti da tumori con HR- non colpiti da recidive dopo 10 anni sono meno soggetti a ricomparsa successive della patologia e si possono considerare guariti.

Viceversa, può capitare che i pazienti HR+ presentino una crescita tumorale più lenta rispetto agli HR- con ricadute e decessi sporadici, ma possono sempre verificarsi ricadute e recidive anche molto più tardi con decessi causati dal cancro persino dopo più di 10 anni dalla diagnosi iniziale. Per questa ragione, nonostante l'HR+ sia in genere associato a probabilità di sopravvivenza migliori rispetto al tumore al seno con HR-, la comparsa tardiva di recidive suggerisce anche che quest'ultima forma di cancro al seno non si può mai considerare definitivamente curata. Le curve di mortalità sono illustrate nella **FIGURA 7** a confronto con le stime di mortalità di Kaplan-Meier, fra T1 HR+ e T1 HR-. Questa figura mostra i tassi di mortalità in aumento relativamente al T1 HR+, che crescono per sei o sette anni prima di stabilizzarsi con un rischio relativamente costante di recidiva collocabile in seguito fra lo 0,7 e lo 0,85%. È interessante notare che il tasso di mortalità si impenna al 2,5% dopo i tre anni per i pazienti con HR-, per poi ridursi costantemente fino ad arrivare a zero dopo dieci anni.

VALORI DECESSI DI KAPLAN-MEIER FRA T1 HR+ E T1 HR-



SOPRAVVIVENZA CONDIZIONALE E SOPRAVVIVENZA CONDIZIONALE CORRETTA NEL CASO DEL TUMORE AL SENO

Utilizzando i modelli precedenti, abbiamo dimostrato che le curve di sopravvivenza specifiche del tumore al seno si possono stimare già al momento della diagnosi iniziale e sono strettamente vincolate per un periodo di 10 anni nel caso dei tumori al seno con HR- e per tutta la vita nel caso dei tumori al seno con HR+. La probabilità di sopravvivenza per gli individui può tuttavia aumentare nel tempo, infatti le stime di Kaplan-Meier comprendono pazienti con prognosi sfavorevoli e precocemente deceduti (progressivamente rimossi dalle statistiche), nutrendo nel tempo il campione dei pazienti con prognosi migliori. Ne consegue un incremento della possibilità di sopravvivenza proporzionale alla sopravvivenza in seguito al cancro iniziale.

Nelle pazienti affette da tumore al seno pT2N1M0 HR-, il rischio di morire durante l'intervento chirurgico è indicativamente pari al 21%. La sopravvivenza dopo tre anni garantisce che il paziente non rientra ancora nella categoria più rischiosa, perciò l'aspettativa di vita è più favorevole e il rischio di morte si riduce al 19% dopo 5 anni. Analogamente, se il paziente sopravvive per ulteriori cinque anni, ovviamente sapendo che il suddetto paziente aveva avuto una prognosi favorevole, il rischio di morte nei successivi 5 anni, tenendo conto della sopravvivenza già intercorsa, scende al 15%.

Il concetto che la probabilità di sopravvivenza per un determinato numero di anni oltre a quelli già trascorsi in vita dopo la diagnosi di una malattia prende il nome di sopravvivenza condizionale. Con il termine "sopravvivenza condizionale" si intende sostanzialmente che un paziente

che sia già sopravvissuto per un dato numero di anni ha un'aspettativa di vita maggiore rispetto a quella che aveva al momento della diagnosi.

Sfortunatamente, la sopravvivenza condizionale non è sufficiente ai fini della sottoscrizione. Fra i pazienti vivi dopo un dato numero di anni dopo la diagnosi, vi è un mix di pazienti vivi senza segni patologici o affetti da cancro già recidivante. Ovviamente, un sottoscrittore accetterà una polizza solo nella misura in cui nonostante eventuali precedenti tumorali, l'individuo non sia stato interessato dalla malattia per un adeguato periodo di tempo. Questa esigenza ha portato il mondo assicurativo a sviluppare il concetto di "sopravvivenza condizionale senza patologia" ovvero "sopravvivenza condizionale corretta". Considerando l'assenza di recidive fino a raggiungere un determinato punto, il rischio di decesso corretto a 5 anni per questo paziente pT2N1M0 scende così dal 15% all'8%. Per tale ragione, la sopravvivenza condizionale generale e senza patologia entro un determinato punto è importante ai fini della revisione della prognosi dei pazienti, nonché per proporre valutazioni sanitarie adeguate, nella misura in cui sia possibile comprendere per esempio che, nel caso dei pazienti pT2N1M0 con un rischio di decesso del 21% alla diagnosi, il rischio può ridursi addirittura all'8% qualche anno dopo, se la patologia non ricompare.

TARIFFAZIONE DEL TUMORE AL COLON

Nel caso del tumore al colon, le durate di differimento in fase di diagnosi preliminare si collocano fra 1-5 anni, con successiva tariffazione specifica in funzione della stadiazione T iniziale e della classificazione dei pazienti senza interessamento dei linfonodi (N0). In genere, quando sono interessati i linfonodi (N1 o N2), si applicano restrizioni più rigide, a prescindere dalla stadiazione T o dalla classificazione del tumore, in quanto si ritiene che il coinvolgimento dei linfonodi sia prioritario rispetto ad altri fattori prognostici come la stadiazione T. Di fatto, la patologia in situ (N0, stadio I-II o Dukes A-B) ha sempre una prognosi migliore rispetto ai tumori che coinvolgono i linfonodi (N1-2, stadio III o Dukes C).

È interessante notare che le stime semplici di prognosi possono talvolta portare a interpretazioni confuse delle valutazioni finalizzate alla tariffazione. Se si considera il rischio di morte a 5 anni, si noterà che corrisponde ad appena il 10% per quanto concerne i tumori localizzati, mentre sale al 50% negli stadi più avanzati. Se il cancro al colon pT1N1 di grado 1 presenta un rischio di decesso a 5 anni pari al 12%, il rischio di morte a 5 anni per un caso di cancro al colon pT4N1 di grado 3 è del 48% (calcolo effettuato con l'ausilio di un calcolatore online specifico per il cancro). Considerato il fattore di prognosi sopra descritto (per es. considerando l'N1 il fattore di prognosi più importante, al di sopra del valore prognostico ottenibile in funzione della stadiazione T e della classificazione) e applicando la modalità di tariffazione abituale per il cancro al colon, si otterranno tariffe valide a prescindere dalla specificità del singolo caso e del rischio prognostico.



La stessa tariffazione si applicherà sia per un tumore T1 grado 1 sia per un tumore T4 grado 3, per via dei linfonodi interessati, nonostante i rischi prognostici e le aspettative di sopravvivenza siano molto differenti.

Osservando anche altri casi, possiamo notare altre tipologie di discrepanze fra la prognosi medica e l'approccio di sottoscrizione ordinario per il cancro al colon. Per esempio, considerando i pazienti N0 con interessamento locale e stadiazione T avanzata come un cancro al colon di tipo pT4N0 grado 3, il rischio di decesso a 5 anni raggiunge il 23%. Questa categoria rientra però nel gruppo N0 e il sistema di tariffazione ordinario considera la positività N un parametro prioritario, di conseguenza un paziente pT4N0 grado 3 avrà una tariffazione più favorevole rispetto a un paziente pT1N1 grado 1, nonostante le aspettative di vita siano ovviamente meno favorevoli. Come mostrato in **FIGURA 4**, l'interessamento linfonodale che si ha nei casi T2N1M0, può comportare ulteriori discrepanze che non consentono di adeguare la tariffazione specifica a una valutazione prognostica proporzionata.

SOPRAVVIVENZA CONDIZIONALE E SOPRAVVIVENZA CONDIZIONALE CORRETTA NEL CASO DEL TUMORE AL COLON

Con il modello precedente, possiamo calcolare le curve di sopravvivenza specifiche del cancro al colon considerando un periodo di 10 anni. Se consideriamo per esempio un caso di cancro al colon pT3N1M0, il rischio di decesso a causa del tumore a cinque anni si colloca al 40% circa, ovvero cinque anni dopo la diagnosi preliminare (normalmente in corrispondenza dell'intervento chirurgico). Se il paziente è ancora in vita tre anni dopo la diagnosi iniziale, il rischio di decesso a cinque anni si riduce conseguentemente al 19% e se sono ancora in vita cinque anni dopo quest'ultimo riscontro (ovvero otto anni dopo la diagnosi), il rischio di decesso a 5 anni si riduce all'11%. Ecco nuovamente il concetto che definiamo sopravvivenza condizionale: se un paziente è già sopravvissuto per un certo numero di anni, la prognosi migliora. Se implementiamo lo stesso approccio precedentemente spiegato per il cancro al seno e rimuoviamo i pazienti non liberi dalla patologia dopo un determinato numero di anni dalla diagnosi, possiamo calcolare la "sopravvivenza condizionale senza patologia" ovvero la "sopravvivenza condizionale corretta".

Considerando questo effetto ai fini della sottoscrizione, il rischio di decesso corretto a cinque anni per questo richiedente pT3N1M0 scende così all'8%, consentendo tariffe migliori e offerte anticipate riguardo a questi pazienti, che rimangono sani.

CONCLUSIONI

Il modello studiato per la mortalità legata al tumore della mammella rappresenta un passo avanti considerevole nel contesto del progetto globale volto a modernizzare la metodologia illustrata dal manuale SOLEM per la tariffazione dei tumori. Per quanto concerne il cancro al colon, siamo stati in grado di ridefinire la mortalità a breve termine in funzione del tumore. Siamo sicuramente fiduciosi che riusciremo ad applicare questa metodologia anche agli altri tipi di tumori.

Il nostro modello matematico, basato su variabili facilmente ottenibili dal sottoscrittore, consente di stimare con precisione il rischio di morte di un individuo sulla base del suo tasso di mortalità in eccesso, facendo riferimento all'anamnesi relativa al tumore del colon e del seno. Il modello considera la sopravvivenza condizionale corretta (ovvero la sopravvivenza condizionale senza patologia), consentendo all'assicuratore un approccio su misura e basato sull'esperienza. Questo modello può integrare innumerevoli variabili in funzione dei nuovi fattori prognostici che potrebbero emergere nel tempo. L'implementazione di qualsiasi nuova variabile, come un nuovo indice prognostico (KRAS, stato MSI...) già noto o futuro, si può aggiungere senza difficoltà all'algoritmo non appena le nuove informazioni vengono rilasciate nel database SEER.

È interessante notare che la tariffazione si può adeguare teoricamente ogni anno, in quanto anche il database SEER viene aggiornato su base annuale, consentendo di integrare nella tariffazione gli avanzamenti e i progressi realizzati in ambito oncologico. Per questa ragione, dal punto di vista dell'assicuratore, questo nuovo metodo ci fornisce una valutazione attendibile e accurata, perché ogni sezione è completamente documentata, testata, basata sull'esperienza e adattabile in funzione di nuovi fattori.

L'applicazione di questo modello, permette di soddisfare con maggiore efficacia le varie esigenze assicurative dei pazienti affetti da cancro, facendogli stipulare una polizza, con tassi più equi e tariffazioni adeguate al rischio, nonché agevolando l'accesso ai diversi prodotti anche a coloro che altrimenti non sarebbero assicurabili.

RINGRAZIAMENTI

SCOR è lieta di ringraziare e fornire un riconoscimento speciale al dott. Gaël Deplanque per il suo lavoro di ricerca e sviluppo degli argomenti trattati in queste pagine.

INCIDENZA

Il tasso d'incidenza è il numero di nuovi casi di una determinata malattia suddiviso per il numero di persone a rischio di contrarre questa stessa malattia.

SDR

SDR è l'acronimo di "Standardized Death Rate" (in italiano: qx standardizzato), ovvero un tasso approssimativo di decessi adeguato in funzione delle differenze nella composizione per età fra la zona geografica considerata e una popolazione standard.

SOPRAVVIVENZA CONDIZIONALE

La sopravvivenza condizionale è la probabilità di sopravvivere al cancro, posto che si sia già sopravvissuti per un determinato numero di anni.

SOPRAVVIVENZA RELATIVA

La sopravvivenza relativa corrisponde al rapporto della "proporzione dei sopravvissuti osservati" (considerando tutte le cause di decesso) nel contesto di un dato "gruppo di pazienti affetti dal cancro" rispetto alla "porzione di sopravvissuti previsti" in un "gruppo confrontabile di soggetti non ammalati di tumore". Questa formula si basa su cause di morte indipendenti tra loro. Visto che è difficile ottenere un gruppo di individui non malati di tumore, si utilizzano invece le apposite tabelle con i dati sulle aspettative di vita, considerando che la proporzione dei decessi causati dal cancro rispetto a tutti i decessi sia trascurabile.

SOPRAVVIVENZA SPECIFICA NETTA AL CANCRO

La sopravvivenza specifica netta al cancro è la probabilità di sopravvivere al cancro in assenza di altre cause di decesso. Questa misura non è influenzata da alcuna variazione in termini di mortalità in conseguenza di altre cause, pertanto può essere utile per confrontare i dati sulla sopravvivenza nel tempo o fra gruppi di pazienti (Rif: Boer et al. 2003)



- 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.

Editore

Paolo De Martin

life@scor.com

© Settembre 2017 - 2417-517X

È vietata la riproduzione anche parziale del presente documento in qualsiasi forma e su qualsiasi supporto, senza esplicita autorizzazione dell'Editore. SCOR fa il possibile per garantire l'esattezza delle informazioni riportate e declina ogni responsabilità in caso di imprecisioni, inesattezze o omissioni.

Raccolta foto © Nathalie Oundjian

SCOR
The Art & Science of Risk

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