

PROYECTO DE TARIFICACIÓN DE SCOR PARA EL CÁNCER

OPTIMIZACIÓN DE VALORACIONES DE TARIFICACIÓN DEL CÁNCER BASADAS EN ALGORITMOS

Dr Eric Raymond
Oncólogo, Médico Asesor de R&D

Thibault Antoine
Director Centro de I+D de Enfermedades Graves



Resumen

Introducción
03

Epidemiología y
tarificación del cáncer
04

Materiales y metodología
08

Resultados
10

Supervivencia condicional
corregida
12

Conclusión
17

Glosario
18

Referencias
19

El cáncer representa una de las causas principales de fallecimiento en todo el mundo y se asocia a un alto nivel de mortalidad. Existen tres factores de riesgo de cáncer predominantes en lo que respecta a prevalencia: el tabaquismo, el envejecimiento y la obesidad prevalentes en los países occidentales, pero existen otros factores que pueden asociarse con frecuencia al cáncer. La incidencia de la mayoría de cánceres ha ido en aumento durante los últimos 50 años, mientras que los avances en la detección y tratamiento del cáncer han llevado a un aumento considerable tanto en cuanto a prevalencia como en supervivencia.

El resultado es que el número de pacientes de reciente diagnóstico y el de los que se consideran «supervivientes» de cáncer de largo plazo - pacientes sanos después de más de cinco años del diagnóstico - ha ido en aumento en todo el mundo, planteando nuevos retos para las compañías aseguradoras. La evaluación de los factores de riesgo es cada vez más importante para intentar predecir la evolución de la prevalencia de enfermedades graves en varios rangos de edad. Además, los supervivientes de largo plazo han puesto a prueba sin tregua a las compañías aseguradoras para conseguir mejores coberturas, y éstas se han adaptado ofreciendo productos y posibilidades de suscripción innovadores para estas nuevas clases de clientes.

En los últimos 30 años, las suscripciones de pólizas para cáncer se han basado en el lugar de origen, el subtipo patológico, el estadio -TNM (sistema de valoración según el tamaño del tumor, lo ganglios linfáticos afectados y metástasis a distancia) o AJCC (sistema de clasificación desarrollado por el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer) - secuelas inmediatas o morbilidades relacionadas con el cáncer (o tratamientos asociados), posibles complicaciones a largo plazo por la terapia contra el cáncer y cualquier recidiva. Aunque se publican más datos epidemiológicos, la valoración de un riesgo individual a partir de ensayos o estudios contrastados sigue siendo un reto.

En este documento, hemos desarrollado un modelo matemático basado en variables que pueden obtenerse fácilmente y que permiten una estimación precisa del exceso en la tasa de mortalidad de estas personas. Para estudiar este enfoque, se seleccionaron tumores con diversas características biológicas y clínicas. Se escogieron tumores muy heterogéneos, como el cáncer de mama, y tumores con menor heterogeneidad, como el cáncer de colon, para probar cómo funciona el algoritmo propuesto en tipos de tumor de varias procedencias. La comparación de tumores sólidos que siempre muestran mayor heterogeneidad comparado con neoplasias hematológicas llevó también a intentar desarrollar una herramienta específica para neoplasias hematológicas. Sin embargo, este tema de discusión está fuera del ámbito de este artículo.



Introducción

El aumento de la incidencia del cáncer, la gran frecuencia de pacientes que han sufrido cáncer y se han curado o que viven a largo plazo, con o sin recidivas, y el avance conseguido en el diagnóstico y las terapias han propiciado un aumento del número de pacientes a los que se les diagnostican cánceres «tempranos» o en estadios iniciales, que suelen tener un mejor pronóstico, más posibilidades de obtener tratamientos curativos y llevan a un incremento de los llamados «supervivientes de largo plazo».

Debido a un aumento de la incidencia y a la mayor supervivencia general en todos los estadios de cáncer, el número de supervivientes de cáncer ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años. Datos recientes obtenidos a principios de 2014 revelaban una estimación global de unos 14,5 millones de supervivientes de cáncer en los Estados Unidos, lo que supone más del 4 % de la población estadounidense. Según las tendencias epidemiológicas actuales, se prevé que el número de supervivientes de cáncer en los Estados Unidos aumente en un 31 % de aquí a 2024, alcanzando casi los 19 millones de pacientes. Supone un aumento de más de cuatro millones de supervivientes en un período de 10 años. Como resultado de estos últimos patrones epidemiológicos, un número

considerable de supervivientes de cáncer a largo plazo participarán activamente en actividades profesionales, financieras, sociales y familiares y, por lo tanto, buscarán que las compañías aseguradoras les cubran diversos tipos de riesgo. Los aseguradores se encontrarán cada vez más con pacientes con antecedentes de cáncer. Para equilibrar adecuadamente la tarea de desarrollar nuevos productos de seguros con los cambios en el pronóstico del cáncer, se han desarrollado algoritmos y calculadores de pronóstico simplificados que permiten identificar con precisión las categorías de pacientes con riesgo de recidivas tempranas. Este enfoque también ha demostrado que una historia previa de cáncer no impide la curabilidad y no siempre justifica el rechazo de la cobertura basándose en este antecedente. Por ejemplo, la probabilidad de supervivencia global a los cinco años era del 41 % en la década de 1950, y a día de hoy es de alrededor del 66,5 %, por lo que la mayoría de los pacientes con cáncer llegan a sobrevivir al período inicial de cinco años. La pregunta es: ¿cómo podemos, como aseguradores, ajustar las estimaciones de mortandad y de la recidiva durante períodos de tiempo relativamente largos, sin dejar de tener en cuenta el riesgo general de cáncer y las necesidades del paciente/asegurado?



El cáncer de mama representa (CUADRO DE TEXTO 1) el cáncer más común en las mujeres, con aproximadamente 182 000 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama cada año en los Estados Unidos, lo que representa alrededor del 26 % de todos los cánceres en mujeres.

El cáncer colorrectal (CUADRO DE TEXTO 2) es el tercer cáncer más común en hombres en todo el mundo (746 000 casos nuevos en 2012, un 10 % del número total de casos de cáncer) y el segundo en mujeres (614 000 casos nuevos en 2012, un 9,2 % del número total de casos de cáncer).

Hasta ahora, la tarificación del cáncer se basaba en el tipo de tumor primario, estadificación (estadío TNM o AJCC), secuelas inmediatas o comorbilidades relacionadas con el cáncer (o con los tratamientos), las posibles complicaciones de las terapias a largo plazo y cualquier recidiva. La valoración de un riesgo individual a partir de ensayos o estudios contrastados sigue siendo un reto; por lo tanto, se necesitan con urgencia herramientas que permitan ajustar una tarificación a un riesgo de cáncer concreto (CUADRO DE TEXTO 3). Además, los supervivientes a largo plazo han estado retando a las compañías de seguros para que adapten sus ofertas y tarificaciones a estas nuevas clases de clientes. Mientras tanto, los antecedentes de cáncer pueden considerarse un evento de alto riesgo que requiere una valoración cuidadosa a la hora de evaluar el riesgo individual de recidiva, la muerte por cáncer y las toxicidades que amenazan la vida.

En general, la clasificación TNM o agrupación en estadios es útil para establecer el pronóstico de una población dada en el momento del diagnóstico (CUADRO DE TEXTO 4). Las tarificaciones incluidas en las primeras versiones de SOLEM (Manual de tarificación de SCOR) se modificaron para ajustarse a la media estimada de supervivencia en el momento del diagnóstico de una población determinada. En esta publicación, introducimos una nueva metodología basada en algoritmos que consideran datos pronósticos individuales. Cabe destacar que esta metodología es flexible, lo que permite aplicar datos actuales y parámetros adicionales a medida que se disponga de nuevos datos científicos y médicos. Por lo tanto, el modelo actual funciona para toda la población de pacientes y tiene como objetivo individualizar las tarificaciones en el contexto de todas las características disponibles del paciente. Para demostrar el beneficio de la tarificación utilizando la nueva metodología, seleccionamos los cánceres de mama y de colon, que se encuentran entre los tipos de tumor más frecuentes con buena supervivencia potencial a largo plazo y resultados individuales muy variables.

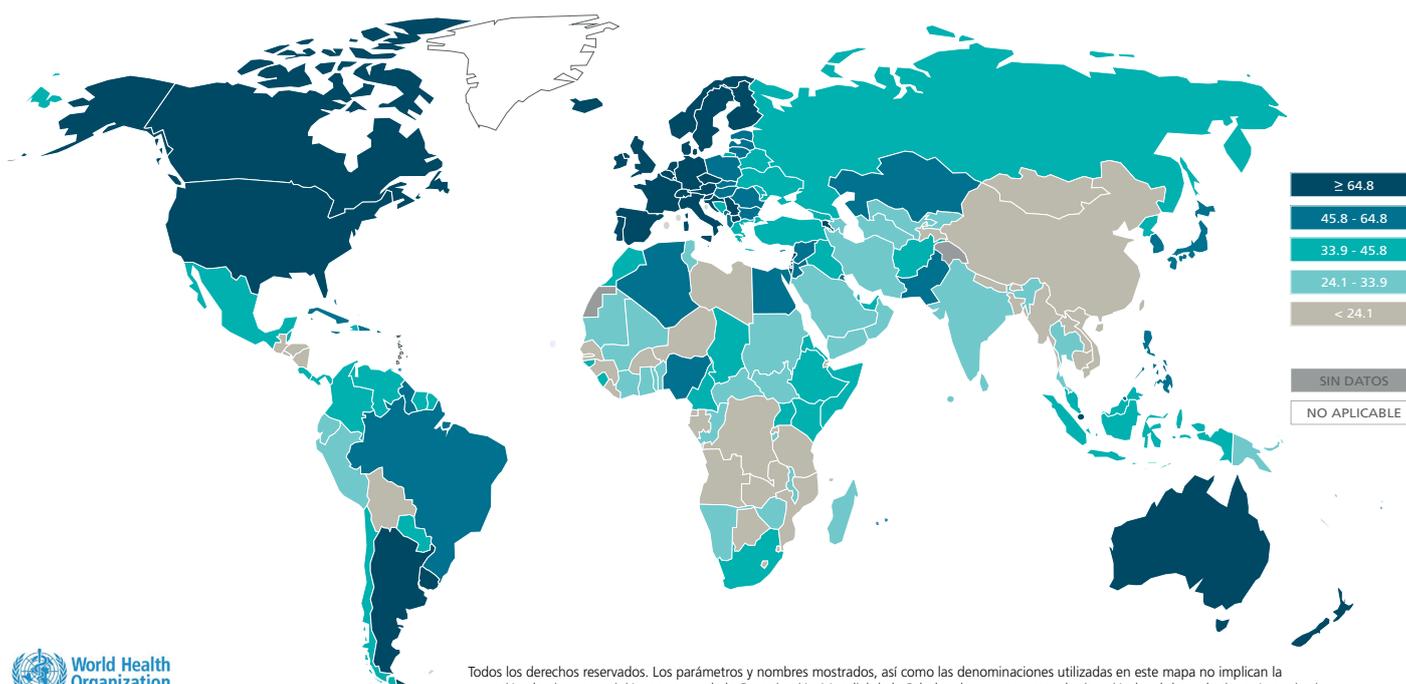
CUADRO DE TEXTO 1
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Cada año, 40 000 mujeres mueren de cáncer de mama en Estados Unidos, lo que lo convierte en la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres estadounidenses después del cáncer de pulmón. El riesgo de fallecimiento por cáncer de mama es de un 3,4 % aproximadamente. El índice mundial de cáncer de mama femenino varía de forma considerable, siendo más alto en los Estados Unidos y el norte de Europa, intermedio en Europa meridional y oriental y América del Sur, y más bajo en Asia. De 1983 a 1987, la tasa de cáncer de mama ajustada por edad tuvo una variación aproximada de 5 puntos entre países (véase la **FIGURA 1** más abajo). Sin embargo, la frecuencia de casos ha aumentado en países asiáticos con tradición de baja incidencia, especialmente en Japón, Singapur y las zonas urbanas de China. Esto se debe a que estas regiones están sufriendo una transición hacia una economía y un patrón de comportamiento reproductivo de estilo occidental. Los casos de cáncer de mama aumentan drásticamente con la edad, llegando a ser elevados antes de los 50 años. En mujeres pre-menopáusicas, la tasa de incidencia es similar en la mayoría de los países, oscilando entre 8 % - 9 % por año. La tasa de incidencia de cáncer de mama aumenta a lo largo de la vida hasta la menopausia y luego se ralentiza sustancialmente a partir de entonces, oscilando entre el 2 % y el 3 % por año en mujeres posmenopáusicas. Las mejoras en el diagnóstico temprano y la atención sanitaria han desembocado en una mayor incidencia de cáncer de mama en los países occidentales, lo que ha dado como resultado que 3,2 millones de mujeres hayan sobrevivido al cáncer de mama durante al menos cinco años.

INCIDENCIA ESTIMADA POR EDAD, EN MUJERES, POR CÁNCER DE MAMA, EN TODO EL MUNDO EN 2012

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

FIGURA 1





CUADRO DE TEXTO 2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON

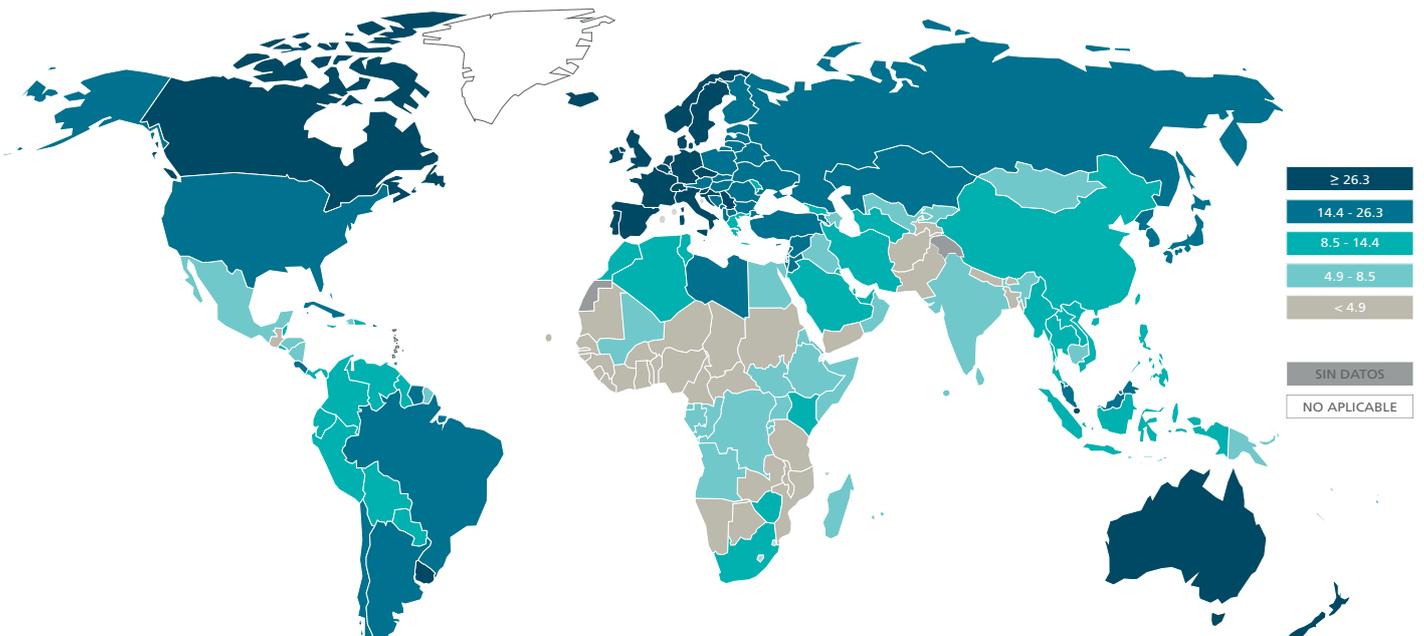


Para el cáncer de colon, se pueden prever alrededor de 1,2 millones de nuevos casos y 600 000 fallecimientos al año. Hay una amplia variación geográfica en la incidencia a nivel mundial, que va desde una tasa estandarizada por edad (ASR- por sus iniciales en inglés) de 3,8 casos por cada 100 000 personas en África occidental hasta 44,8 por cada 100 000 en Australia y Nueva Zelanda (véase la **FIGURA 2** más abajo). Además, se han observado aumentos rápidos en países de bajo riesgo como España, y varios países de Europa oriental y Asia, que se han atribuido a cambios en los patrones alimenticios y factores de riesgo hacia un estilo de vida occidental. A diferencia de otros tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón, no existe un único factor de riesgo para la mayoría de los casos de cáncer de colon. Los factores de riesgo bien establecidos incluyen edad avanzada y sexo masculino, junto con muchos otros factores que a menudo coinciden e interactúan, como: antecedentes familiares de cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, alto consumo de carne roja o procesada, obesidad y diabetes. Los factores preventivos establecidos incluyen la actividad física regular, el uso de la terapia de reemplazo hormonal, la toma diaria de aspirina (con reducción del riesgo del orden del 20-30 %) y la colonoscopia con eliminación de lesiones precancerosas como pólipos. Los datos que muestran un potencial efecto protector en los hábitos alimenticios son menos consistentes. Las formas hereditarias de cáncer colorrectal determinadas por aberraciones genéticas conocidas (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch...) representan menos del 5 % del total de los casos.

INCIDENCIA ESTIMADA POR EDAD, AMBOS SEXOS, POR CÁNCER COLORRECTAL, EN TODO EL MUNDO EN 2012

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

FIGURA 2



© International Agency for Research on Cancer 2017

Todos los derechos reservados. Los nombres y parámetros utilizados en esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la Organización Mundial de la Salud o de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en lo que respecta a la situación legal de cualquier país, territorio, ciudad o área o de sus autoridades; o en lo que respecta a la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas de puntos y rayas en los mapas representan líneas fronterizas aproximadas para las que puede que aún no se haya llegado a un acuerdo.



CUADRO DE TEXTO 3

¿POR QUÉ USAR NUEVOS PARÁMETROS DE PRONÓSTICO PARA LA TARIFICACIÓN?



¿Por qué no se han ajustado todavía las tarificaciones del cáncer a riesgos individuales? Para ilustrar este problema, comentaremos un ejemplo más adelante en este estudio en el que tanto un riesgo de fallecimiento del 12 % como del 48 % arrojaron previamente la misma tarificación (véase la sección Tarificación del cáncer de colon). Para entender las dificultades actuales, es importante recordar que mientras la mayoría de las estadísticas definen los parámetros pronósticos para una población en el diagnóstico inicial, algunas pruebas permiten una mayor personalización de los factores pronósticos individuales. Como resultado, los pacientes que deberían tener un resultado más favorable (pacientes hipotéticamente curados que constituyen el grueso de los supervivientes a largo plazo) pero que en el momento del diagnóstico muestran uno o más factores pronósticos desfavorables, tienen más posibilidades de sufrir una penalización en la tarificación por este motivo. A medida que aumenta el conocimiento en oncología, los factores pronósticos siguen ajustándose (por ejemplo, por las características de la biología tumoral), lo que permite una mejor adaptación de la tarificación al riesgo individual del paciente y al pronóstico del resultado. En la práctica clínica, el NHS y varias universidades médicas ya han desarrollado calculadores con el objetivo de analizar resultados individuales probables para ayudar tanto a pacientes como a médicos a tomar mejores decisiones sobre las opciones de tratamiento.

¿Por qué los modelos de tarificación estándar solo tienen en cuenta el pronóstico y el riesgo en el momento del diagnóstico inicial de cáncer (normalmente basados en resultados de cirugía o patología)? Históricamente, los parámetros pronósticos siempre se han definido en el momento del diagnóstico inicial. De hecho, son pocos los estudios que definan factores pronósticos en etapas de supervivencia posteriores. Otra característica peculiar, asociada con los análisis de resultados de supervivencia en oncología y otras áreas de la medicina, es que cuanto más tiempo sobrevive un individuo, mayores son sus probabilidades de expectativas de supervivencia en cualquier momento. Debido a que los pacientes con pronóstico malo ya habrán fallecido, las expectativas de supervivencia de los supervivientes a largo plazo aumentan continuamente con el tiempo. Como resultado, se espera que la supervivencia global a cinco años para los supervivientes tres años después del diagnóstico sea mucho mejor que la supervivencia esperada a los cinco años en el momento del diagnóstico. Es importante tener esto en cuenta para el seguro ya que estamos ponderando constantemente varios parámetros pronósticos a lo largo del tiempo. Más adelante en este informe, comentaremos las diferencias entre la supervivencia general, relativa y condicional.

¿Cómo incorporamos los avances en la terapia del cáncer para optimizar la tarificaciones? Las últimas cinco décadas se han asociado con un grandísimo avance médico que ha influido en la curabilidad general y la supervivencia de los pacientes con cáncer. Sin embargo, las terapias innovadoras que afectan de forma instantánea a la posibilidad de supervivencia de los pacientes en la práctica clínica, sólo se reflejarán en los estudios, estadísticas y datos epidemiológicos después de un lapso de tiempo considerable (normalmente no antes de 10 años), y sólo entonces es cuando se pueden interpretar para seguros. Por ello, en oncología las tarificaciones suelen llevar cierto retraso respecto a las terapias innovadoras. La incorporación de conocimientos médicos actualizados en la tarificación requiere, por lo tanto, la capacidad de introducir fácilmente nuevos parámetros y criterios en la fórmula, algo que esta metodología puede hacer.

¿Por qué se debate tanto sobre las tarificaciones de cáncer en los seguros? Cada vez que participa en una reunión del sector o charla con colegas de otras compañías, llama la atención hasta qué punto la gente puede estar en desacuerdo en la tarificación que debe aplicarse a un mismo tipo de cáncer. Esto no hace más que poner de relieve la multitud de tarificaciones que se han basado en los hábitos de mercado establecidos y la variabilidad en los algoritmos que tratan el pronóstico del paciente. Sin embargo, los supervivientes de cáncer reclaman su derecho a retomar una vida normal, incluida la oportunidad de obtener cobertura de seguro. Dado el creciente número de supervivientes de cáncer, los gobiernos y las aseguradoras son cada vez más sensibles a esta situación particular y seguirán ampliando las opciones y productos disponibles para estas personas. Para adaptarse a esta situación, se necesitan parámetros más fiables que proporcionen tarificaciones adaptadas a cada individuo.

OBJETIVOS

El objetivo del «Proyecto de tarificación de SCOR para el cáncer» era desarrollar nuevas herramientas o modelos con un método científico riguroso para proponer tarificaciones basadas en pruebas adaptadas a las necesidades tanto de supervivientes de cáncer como de aseguradoras.

REQUISITOS

- Establecer tarificaciones actualizadas basadas en evidencia, entendiendo que las tarificaciones pueden adaptarse, evolucionar y tienen que ser revisables a lo largo del tiempo de acuerdo con las necesidades del mercado y los nuevos datos médicos.
- Identificar con precisión los riesgos potenciales para las aseguradoras.
- Reunir equipos de diversas partes del mundo para trabajar en común e intentar unificar prácticas de tarificación muy diferentes e incorporar parámetros específicos que permitan incluir factores específicos de cada país.

DIFICULTADES Y RIESGOS

- Existencia de varios Manuales de tarificación de vida.
- Hábitos de tarificación establecidos (marketing, mortalidad extra, sobre-mortalidad...) y la mala «reputación» del cáncer en lo que respecta a recidivas y supervivencia.
- La dimensión internacional del proyecto, incluidas las especificidades relativas a cada país, derivadas de las variaciones geográficas, culturales, jurídicas y sociológicas.

El proyecto también necesitaba combinar antecedentes médicos y matemáticos sólidos con datos epidemiológicos y estadísticos fiables para permitir la creación de una base de datos de cáncer consistente y de gran tamaño. A partir de estos factores, decidimos centrarnos en el cáncer de colon y de mama.

DATOS

Los datos se obtuvieron al Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER- en sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI –en sus siglas en inglés). El Programa SEER es la única fuente completa de información sobre población en los Estados Unidos que incluye información sobre el último estado vital conocido, fechas de nacimiento, diagnóstico, sexo y diversas características del cáncer.

Se estudiaron pacientes no metastásicos diagnosticados en el período 2001-2011 con cáncer de mama solamente (C50 de la CIE-O3) y cáncer de colon solamente (C18, morfologías 8140, 8480, 8481 y 8490, de la CIE-O3). Se excluyó a los pacientes cuando la fuente que informaba del diagnóstico era 'solo certificado de defunción' o 'solo autopsia'. Los pacientes cuyos datos no estaban completos también fueron excluidos del estudio. El estudio se centró únicamente en los tumores no in situ, tumores malignos y tumores en localización primaria. Para el cáncer de mama, la base de datos final consistió en 489 317 entradas y 32 493 fallecimientos por cáncer de mama como única causa del fallecimiento, que suponían el 86,8 % de la base de datos inicial. Para el cáncer colorrectal, la base de datos final consistió en 160 300 entradas y 23 756 fallecimientos debidos únicamente al cáncer de colon. Suponía el 81,2 % de la base de datos inicial. Para poder asegurar que no se introdujera ningún sesgo durante el proceso de limpieza de datos, el modelo también se calibró en todo el conjunto de datos. Este paso de control no presentó ningún motivo de preocupación relevante.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

En los estudios sobre población, es un estándar utilizar la supervivencia relativa para medir el exceso de mortalidad del cáncer de mama en la población.

En este estudio, optamos por centrarnos directamente en la supervivencia neta específica del cáncer tal como se registran las causas de muerte en la base de datos SEER. Esta elección se adoptó basándose principalmente en dos razones: en primer lugar, evitamos cualquier riesgo de base, ya que no tenemos acceso directo a la mortalidad de la población general subyacente. En segundo lugar, tanto para la mortalidad por cáncer de mama como por cáncer de colon, no hay efectos secundarios a corto plazo debidos al tratamiento y, por lo tanto, no tenemos que medir ninguna mortalidad indirecta.

La base de datos SEER contiene más de un centenar de variables. Un primer paso nos permitió considerar las variables más relevantes para predecir la mortalidad por cáncer de mama y de colon.

Después de un análisis paso a paso y de las características operativas del receptor completo (ROC - en sus iniciales en inglés), se consideraron los siguientes criterios:

12 variables para el cáncer de mama

01. **Sexo**
02. **Edad**
03. **Estadio T** (T según la clasificación TNM)
04. **Grado**
05. **Tamaño**
06. **Número de ganglios afectados** (N según la clasificación TNM)
07. **Número de ganglios analizados**
08. **Etnia**
09. **Estado civil**
10. **Receptor hormonal de estrógeno**
11. **Receptor hormonal de progesterona**
12. **Histología del cáncer**

9 variables para el cáncer de colon

01. **Sexo**
02. **Edad**
03. **Estadio T** (T según la clasificación TNM)
04. **Grado**
05. **Tamaño**
06. **Número de ganglios afectados** (N según la clasificación TNM)
07. **Número de ganglios analizados**
08. **Etnia**
09. **Estado civil**

Debido a las políticas y prácticas regulatorias, las variables de sexo y etnia se eliminaron del estudio. Tampoco tuvimos en cuenta efectos cruzados, ya que el modelo debe ser exhaustivo y eficiente.

Nuestro modelo estadístico utilizado para predecir la mortalidad de pacientes por cáncer es similar a los modelos de puntuación que se utilizan de forma extendida en el sector bancario. Basamos nuestro enfoque en una regresión logística que estima la mortalidad de los pacientes en función de sus características en el momento del diagnóstico y el número de años transcurridos desde el diagnóstico.

Algebraicamente, la probabilidad $\Pi(x) = P_T(Y = 1|X = x)$ es la muerte (mortalidad) del paciente T años después del diagnóstico (cirugía de la localización primaria). La variable X representa las características del paciente. Finalmente, el modelo completo se expresa de la siguiente manera:

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

La estimación de los parámetros del modelo β se obtuvo utilizando métodos de máxima verosimilitud. El modelo fue desarrollado con el software estadístico SAS®.

VALIDACIÓN CRUZADA

Para asegurar la solidez de nuestro modelo de puntuación, se realizaron numerosos controles con el estimador de Kaplan-Meier. Las **FIGURAS 3 & 4** muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y de puntuación para diferentes etapas - las líneas de puntos representan los intervalos de confianza inferior y superior en el 95 % del estimador de Kaplan-Meier.

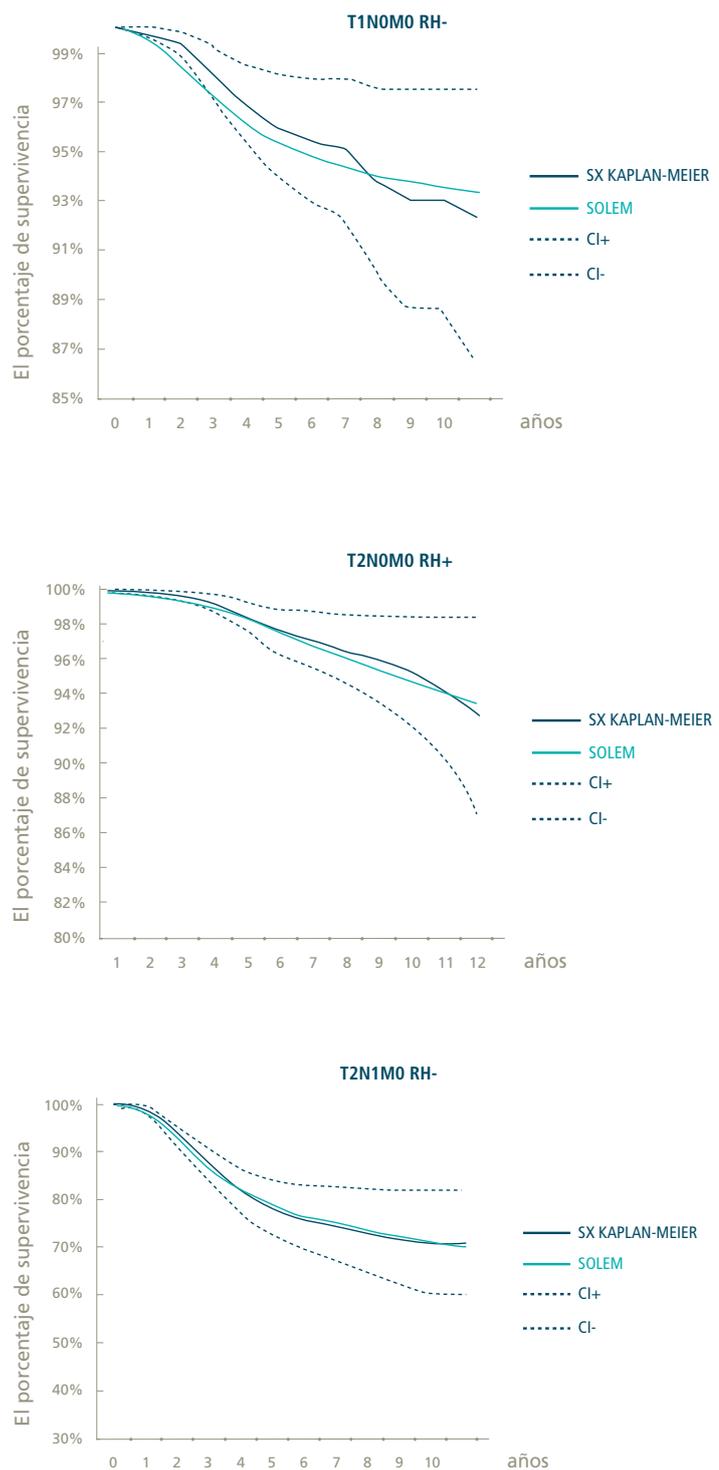
Seleccionamos las combinaciones de variables que se asocian con casos clínicamente relevantes para obtener el número necesario de pacientes para calcular el estimador de Kaplan-Meier: en el cáncer de mama, esto supuso 1.989 casos para pT1N0M0 HR-, 3.951 casos para pT2N0M0 RH+ y 1.121 casos para pT2N1M0 RH-. En el cáncer de colon se analizaron 670 casos de pT1N0M0, 197 casos de pT2N1M0 y 3.607 casos de pT3N0M0.

CURVAS DE SUPERVIVENCIA

Para el cáncer de mama y de colon, se mostró que el resultado del modelo de puntuación era muy similar al de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y dentro de los intervalos de confianza del 95 %. Esta observación demuestra que el modelo de puntuación predice correctamente la mortalidad de los pacientes en esos dos tipos de tumores. También probamos múltiples variables y, como se muestra en las **FIGURAS 3 & 4**, el modelo también predijo con exactitud la estimación de supervivencia general de los pacientes con cáncer de mama y colon.

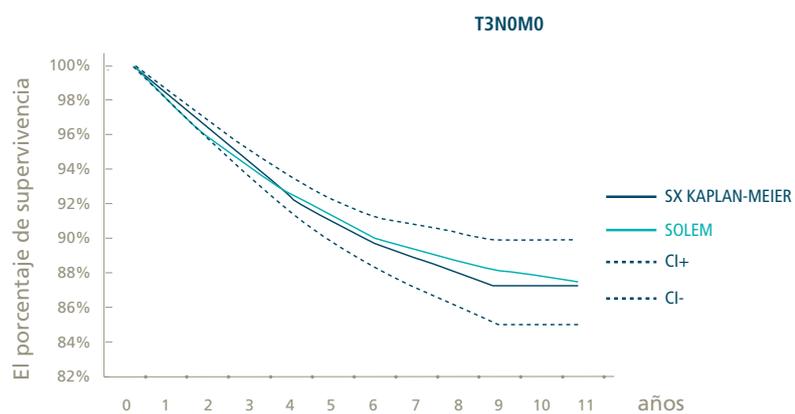
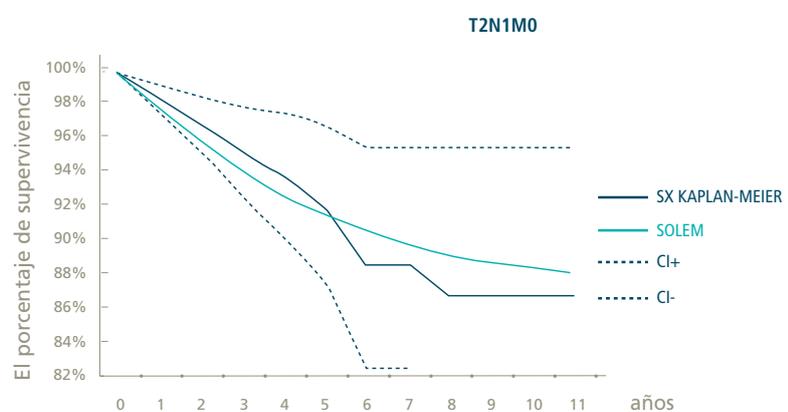
CURVAS DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA

FIGURA 3



CURVAS DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE COLON

FIGURA 4



Supervivencia condicional corregida

CÁNCER DE MAMA

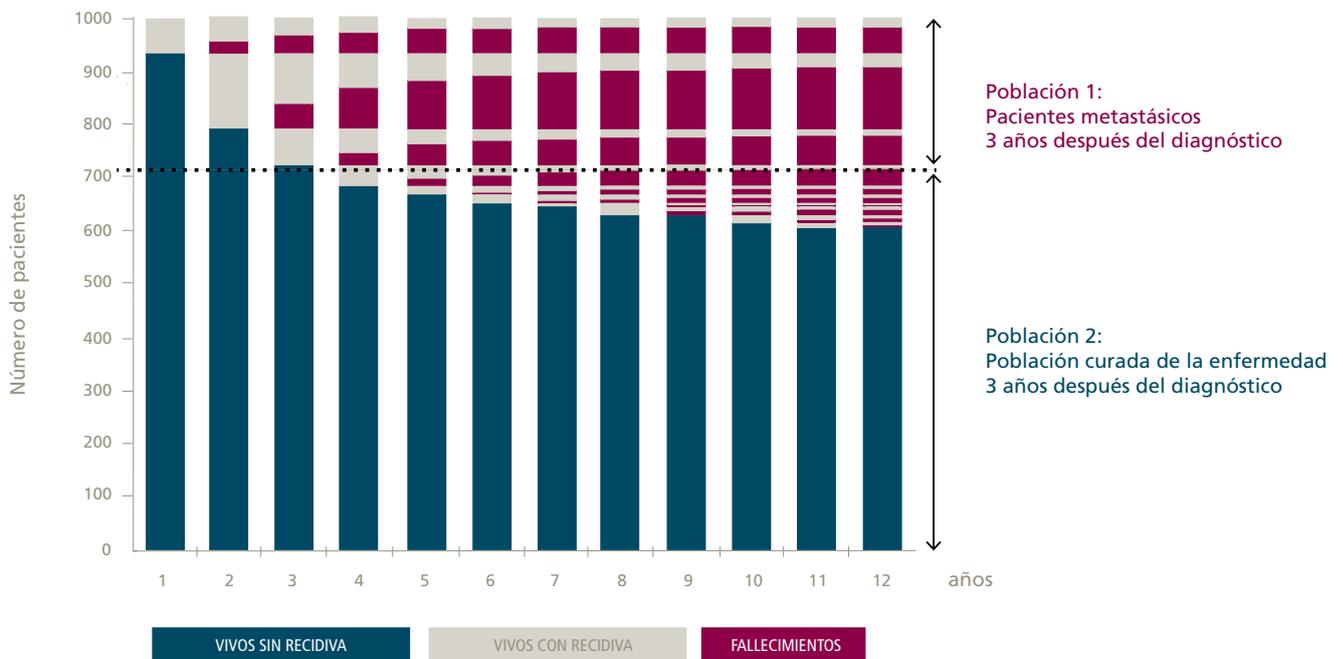
Para cada posible combinación de características del paciente, nuestro modelo predice las curvas de supervivencia subyacentes del cáncer de mama y los patrones de recidiva del cáncer.

La **FIGURA 5** abajo muestra la evolución de supervivencia/fallecimientos/recidivas de un cáncer de mama pT2N1M0 Grado 3 HR- en una población estandarizada de 1.000 personas.

Cada año, después del tratamiento, una parte de la población sufre recidivas - las áreas grises representan el número de recidivas que aparecen cada año - y algunas de estas personas desarrollan metástasis que eventualmente conducen al fallecimiento - las áreas rojas representan los fallecimientos, que con el tiempo, se superponen a las áreas grises. Consideremos los fallecimientos que tendrán lugar en la población libre de enfermedad (población 2 en la **FIGURA 5**), o en la población con recidivas en los primeros 3 años (población 1 en el gráfico).

SUPERVIVENCIA, FALLECIMIENTO Y RECIDIVA EN CASO DE CÁNCER DE MAMA

FIGURA 5



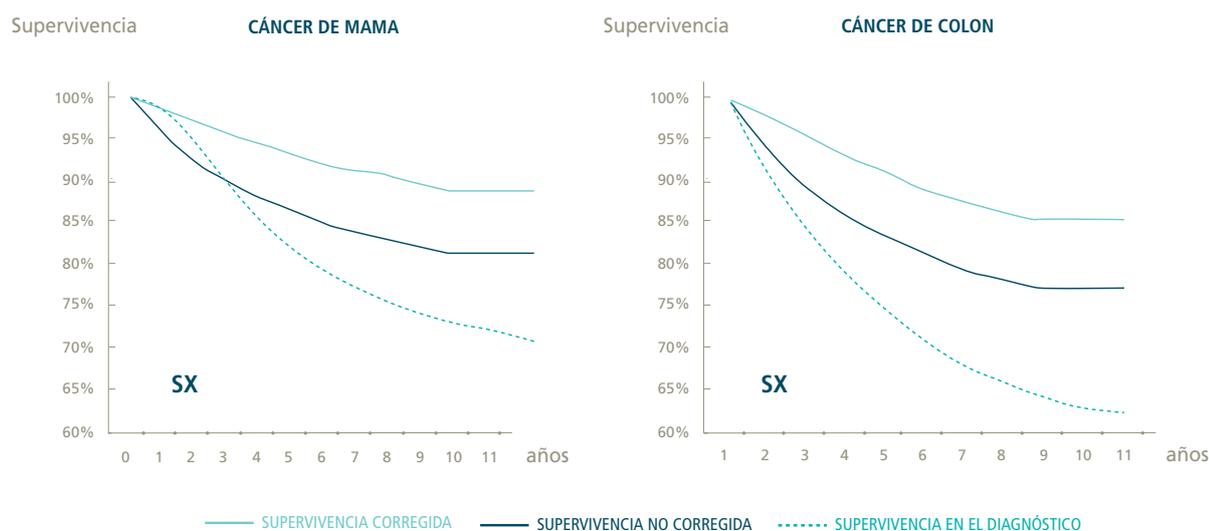
Con nuestro modelo, podemos dividir estas dos poblaciones y calcular la supervivencia condicional corregida eliminando del cálculo la población que sufrió metástasis en los primeros 3 años.

Los enfoques clásicos en los manuales de consulta tienen en cuenta el pronóstico y el riesgo. La tarificación se basa a menudo en las estimaciones de Kaplan-Meier (curva de puntos azul en la FIGURA 6 abajo) que presentan una supervivencia estimada en el momento del diagnóstico para un cáncer de mama T2N1M0 Grado 3 y un cáncer de colon pT3N1 Grado 3.

Una primera mejora es utilizar la curva de supervivencia condicional, la curva azul oscura que tiene en cuenta el hecho de que los pacientes que siguen vivos 3 años después del diagnóstico inicial tienen una mejor tasa de supervivencia. Nuestro enfoque va más allá y tiene en cuenta la selección de tarificación que se realiza cuando un paciente busca un seguro, que normalmente elimina a los pacientes que han tenido recidivas. Por lo tanto, podemos ajustar la curva de supervivencia condicional para derivar la curva de supervivencia condicional "corregida" trazada en azul claro. Tal como se muestra, esto se traduce en un cambio significativo en la estimación del pronóstico, lo que permite ofrecer primas más bajas para los asegurados libres de la enfermedad.

SUPERVIVENCIA CONDICIONAL CORREGIDA

FIGURA 6



CUADRO DE TEXTO 4 PATRONES DE EVOLUCIÓN EN CÁNCERES DE MAMA HR POSITIVOS Y NEGATIVOS



El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con diversos subtipos histológicos que pueden o no expresar receptores hormonales (receptores de estrógeno y progesterona). Se sabe que el cáncer de mama produce micro-metástasis que se propagan desde la localización primaria y luego permanecen latentes durante varias duraciones antes de convertirse en recidivas. Se sabe que los receptores hormonales tienen un impacto significativo en el pronóstico. La variación en la expresión de los receptores hormonales (HR+ y HR-) puede conducir a una historia natural diferente que puede influir en el tiempo de la progresión del tumor, la recidiva y la supervivencia general. Por lo tanto, se desarrollaron dos modelos diferentes para tener en cuenta estas particularidades. En el momento del diagnóstico, una cantidad sustancial de datos ha demostrado que los pacientes con HR- tienen un peor pronóstico que los pacientes HR+. Sin embargo, la historia natural también muestra que los pacientes con HR- pueden recaer temprano (alta cinética de crecimiento tumoral) o no, en cuyo caso pueden considerarse curados. La baja incidencia de recidiva ocurrida 10 años después de la terapia sugiere que los pacientes con tumores HR- que están libres de recidiva a los 10 años tienen pocas probabilidades de recidivar y pueden considerarse curados.

Por el contrario, los pacientes con HR+ pueden presentar una cinética tumoral más baja comparada con HR-, lo que conlleva escasas recurrencias o muertes tempranas, pero más bien una aparición tardía de recidiva y reincidencia que acarrea el fallecimiento y puede continuar ocurriendo más de 10 años después del diagnóstico inicial. Por lo tanto, aunque HR+ suele asociarse con una supervivencia más larga que el cáncer de mama HR-, la posible llegada tardía de las recidivas también sugiere que esta última forma de cáncer de mama nunca puede considerarse realmente curada. Los patrones de mortalidad se muestran en la **FIGURA 7** comparando las estimaciones de mortalidad de Kaplan-Meier entre T1 HR+ y T1 HR-. Esta cifra muestra el aumento de las tasas de mortalidad de T1 HR+ que suben durante un período de entre seis a siete años antes de estabilizarse con un riesgo casi constante de recidiva que va entre el 0,7 y 0,85 % a partir de entonces. Vale la pena remarcar que la tasa de mortalidad aumenta en un 2,5 % a los tres años para los pacientes con HR-, pero desciende constantemente a partir de entonces, acercándose a cero después de 10 años.

ESTIMACIONES DE MORTALIDAD DE KAPLAN-MEIER ENTRE T1 HR+ Y T1 HR-

FIGURA 7



SUPERVIVENCIA CONDICIONAL Y CONDICIONAL CORREGIDA EN EL CÁNCER DE MAMA

Usando modelos anteriores, hemos demostrado que las curvas de supervivencia específicas del cáncer de mama se pueden estimar desde el momento del diagnóstico inicial y están estrechamente vinculadas a lo largo de un período de 10 años para cánceres de mama HR- y durante toda la vida para cánceres HR+. No obstante, la probabilidad de supervivencia de los individuos también puede aumentar con el tiempo, ya que los pacientes con malos pronósticos que mueren tempranamente de cáncer están censurados en las estimaciones de Kaplan-Meier (ya que se eliminan progresivamente de las estadísticas), lo que aumenta con el tiempo la cohorte de pacientes con mejor pronóstico. Esto, a su vez, hace que la probabilidad de supervivencia aumente cuanto más tiempo sobreviva un paciente después del cáncer inicial.

En pacientes con cáncer de mama pT2N1M0 HR-, el riesgo de fallecimiento por cáncer en el momento de la cirugía es de casi un 21 %. Tres años después, si la paciente está viva se puede considerar que no va a entrar en la categoría de mayor riesgo, lo que proporciona una mayor probabilidad de supervivencia y reduce al 19% el riesgo de fallecimiento a los 5 años. Del mismo modo, si la paciente vive durante cinco años más - obviamente identificándola retrospectivamente como paciente con buen pronóstico - el riesgo de muerte en los siguientes 5 años, teniendo en cuenta la supervivencia ya incurrida, disminuye al 15 %.

El concepto de que la probabilidad de sobrevivir unos años más aumenta después de que un paciente ya ha sobrevivido varios años después del diagnóstico de una enfermedad se conoce como supervivencia condicional. Supervivencia condicional significa, básicamente, que un paciente que ya sobrevivió durante x años tiene una probabilidad de supervivencia mayor en comparación con esa probabilidad en el momento del diagnóstico.

Por desgracia, la supervivencia condicional no es suficiente para propósitos de tarificación médica. Entre los pacientes vivos x años después del diagnóstico hay una mezcla de pacientes vivos bien sin muestras de enfermedad o con cáncer que ya ha recidivado. Obviamente, un suscriptor puede aceptar a un solicitante con un historial médico de cáncer sólo si ha pasado un tiempo suficiente sin enfermedad. Esto ha llevado al mundo de los seguros a desarrollar el concepto de «supervivencia condicional sin enfermedad» o «supervivencia condicional corregida». Teniendo en cuenta esta falta de recidiva en un determinado momento, el riesgo de fallecimiento corregido a los 5 años para este paciente de pT2N1M0 ahora se reduce del 15 % al 8 %. Por lo tanto, la supervivencia condicional y la supervivencia libre de enfermedad en un momento determinado son importantes para revisar el pronóstico de los pacientes y proponer valoraciones de tarificación ajustadas, entendiendo, por ejemplo, que para los pacientes de pT2N1M0 con un 21 % de riesgo de fallecimiento en el momento del diagnóstico, esto podría reducirse a sólo un 8 % unos años más tarde, si el paciente permanece libre de enfermedad.

TARIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON

En el cáncer de colon, las duraciones de aplazamiento en el momento del diagnóstico primario oscilan entre $\geq 1-5$ años, seguidas de una tarificación específica que depende de la estadificación y tarificación inicial T para los pacientes sin ganglios linfáticos (N0). Por lo general, cuando hay ganglios linfáticos (N1 o N2) afectados, se aplican restricciones más severas, independientemente de la estadificación T o la tarificación tumoral, ya que se cree que los ganglios linfáticos sustituyen a otros parámetros pronósticos como el estadio T. De hecho, la enfermedad localizada (N0, estadio I-II o Dukes A-B) siempre tiene un mejor pronóstico que los tumores con ganglios linfáticos (N1-2 o estadio III o Dukes C).

Cabe destacar que, las estimaciones simples del pronóstico pueden conducir a veces a una interpretación poco clara de la tarificación. Teniendo en cuenta que el riesgo de fallecimiento a los 5 años, es aproximadamente del 10 % en los tumores localizados frente al 50 % en los estadios más avanzados. Mientras que el cáncer de colon pT1N1 Grado 1 tiene un riesgo de fallecimiento a los 5 años del 12 %, el riesgo de fallecimiento a los 5 años para un cáncer de colon pT4N1 Grado 3 es del 48 % (calculado usando un calculador online de tratamiento adyuvante de cáncer de colon). Basándose en el factor pronóstico anterior, (es decir, teniendo en cuenta N1 como el factor pronóstico más importante que supera el valor pronóstico del estadio T y grado) y utilizando la forma actual de calificar el cáncer de colon, se aplicarán las mismas tarificaciones a pesar de las grandes diferencias en los casos individuales y los riesgos pronósticos. Se aplicará la misma tarificación tanto a un tumor T1 Grado 1 como a un tumor T4 Grado 3, debido a la afectación de los ganglios linfáticos, a pesar de las grandes diferencias en los riesgos pronósticos y expectativas de supervivencia.



Si vemos casos adicionales, podemos ver otros tipos de discrepancias entre el pronóstico médico y el enfoque de tarificación de cáncer de colon en uso actualmente. Por ejemplo, considerando pacientes N0 locales con estadios T avanzados como el cáncer de colon pT4N0 Grado 3, el riesgo de fallecimiento a los 5 años alcanza el 23 %. Sin embargo, debido a que esta categoría cae dentro del grupo de enfermedades N0, y el sistema de tarificación actual toma la positividad N como un parámetro de superación, un paciente pT4N0 Grado 3 tendrá una tarificación más favorable que un paciente pT1N1 Grado 1, a pesar de una expectativa de supervivencia menos favorable. Tal como muestra la **FIGURA 4** influencia del ganglio linfático en casos T2N1M0, la tarificación de la afectación de los ganglios linfáticos puede ocasionar otras discrepancias que no permiten ajustar la tarificación a una valoración pronóstica apropiada.

SUPERVIVENCIA CONDICIONAL Y CONDICIONAL CORREGIDA EN EL CÁNCER DE COLON

Con el modelo anterior, podemos calcular curvas de supervivencia específicas de cáncer de colon durante un período de 10 años. Si tomamos el ejemplo de un cáncer de colon pT3N1M0, el riesgo de fallecimiento por cáncer a los cinco años es de alrededor del 40 %, esto es cinco años después del diagnóstico inicial (generalmente, el momento de la cirugía). Si el paciente sigue vivo tres años después del diagnóstico inicial, el riesgo de fallecimiento a los cinco años se reduce al 19 % y si está vivo cinco años después (ocho años después del diagnóstico) el riesgo de fallecimiento a 5 años se reduce al 11 %. De nuevo, esto es lo que llamamos supervivencia condicional: si un paciente ya ha sobrevivido varios años, su pronóstico mejora. Si utilizamos el enfoque que hemos explicado anteriormente para el cáncer de mama y eliminamos a los pacientes que no están libres de enfermedad x años después del diagnóstico, podemos calcular la «supervivencia condicional libre de enfermedad» o la «supervivencia condicional corregida».

Al considerar este efecto para propósitos de tarificación, el riesgo de fallecimiento corregido a los cinco años para este solicitante con pT3N1M0 se reduce entonces al 8 %, lo que permite mejorar las tarificaciones y ofertas anteriores para estos pacientes que permanecen libres de enfermedad.

CONCLUSIÓN

La creación de un modelo de mortalidad por cáncer de mama ha sido un gran paso adelante en un proyecto global que pretende actualizar la metodología de SOLEM sobre el cáncer. En el cáncer de colon, hemos podido cambiar el modelo de mortalidad por cáncer a corto plazo. Confiamos en poder, aplicar, en algún momento, esta metodología a otros tipos de cáncer.

Nuestro modelo matemático, basado en variables fácilmente obtenidas por el asegurador, puede aportar una estimación precisa del riesgo de fallecimiento de un individuo en base a la sobreprima que pueda tener por haber sufrido cáncer de colon y mama. El modelo tiene en cuenta la supervivencia condicional corregida (supervivencia condicional libre de enfermedad), y permite al suscriptor tener un enfoque adaptado y demostrable con pruebas.

Este modelo permite incorporar un gran número de variables según los nuevos parámetros pronósticos que puedan ir surgiendo con el tiempo. La aplicación de cualquier nueva variable, tal como un nuevo marcador de pronóstico molecular (KRAS, MSI status...) ya conocido o por venir, puede añadirse fácilmente al algoritmo a medida que se publica nueva información en la base de datos SEER.

Cabe destacar que, los precios pueden ajustarse, en teoría, cada año, ya que la base de datos SEER se actualiza de forma anual, permitiendo que los avances y progresos en oncología se incorporen en la tarificación. Por lo tanto, desde el punto de vista de la compañía aseguradora, este nuevo método aporta un grado adicional de confianza en la valoración y control de riesgos en cuanto al cáncer, ya que cada parte de la metodología está totalmente documentada, probada, basada en evidencia y puede ajustarse con nuevos factores.

La aplicación de este modelo permite dar una mejor respuesta a las diversas necesidades de seguros de los pacientes con cáncer. Proporciona un acceso más temprano a la cobertura de seguros, aporta precios más equitativos y tarificaciones ajustadas al riesgo individual. Asimismo, facilita el acceso a coberturas de seguros a solicitantes previamente rechazados.

RECONOCIMIENTO

Quisiéramos hacer una mención especial y transmitir nuestro agradecimiento al Dr. Gaël Deplanque MD PhD, por el trabajo inicial desarrollado en la investigación médica y revisión de estos algoritmos.



INCIDENCIA

Una tasa de incidencia es el número de casos nuevos de una enfermedad dividido por el número de personas en riesgo de padecer esa enfermedad.

SUPERVIVENCIA CONDICIONAL

La supervivencia condicional es la probabilidad de sobrevivir a un cáncer una vez que se ha sobrevivido varios años.

SUPERVIVENCIA NETA ESPECÍFICA DE CÁNCER

La supervivencia neta específica del cáncer es la probabilidad de sobrevivir al cáncer en ausencia de otras causas de fallecimiento. Esta medida no está influida por cambios en la mortalidad por otras causas, y por tanto, puede ser útil para comparar la supervivencia en el tiempo o entre grupos de pacientes. (Ref: Boer et al. 2003)

SUPERVIVENCIA RELATIVA

La supervivencia relativa se define como el índice entre la «proporción de supervivientes observados» (- fallecimiento cualquier causa) en una «cohorte de pacientes con cáncer» y la «proporción de supervivientes esperados» en una «cohorte comparable de individuos libres de cáncer». La fórmula se basa en la asunción de causas de muerte independientes. Como una cohorte de individuos libres de cáncer es difícil de obtener, en su lugar se utilizan las tablas de esperanza de vida, suponiendo que los fallecimientos por cáncer son una proporción insignificante de todas las muertes.

TME

Una tasa de mortalidad estandarizada es una tasa de mortalidad bruta que se ha ajustado por las diferencias en la composición por edades entre la zona geográfica que se está estudiando y una población estándar.



- 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.

Editor
Paolo De Martin

life@scor.com

© SEPTIEMBRE 2017 - ISSN : 2417-5277

Queda prohibida la reproducción total o parcial del presente documento cualquiera que sea el soporte sin previa autorización del Editor. SCOR se esfuerza en garantizar la exactitud de la información contenida en sus publicaciones y renuncia a toda responsabilidad en caso de imprecisión, inexactitud u omisión.

Crédito de la fotografía © Nathalie Oundjian

SCOR
The Art & Science of Risk

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