

SÉLECTION DES RISQUES TARIFICATION CANCER

OPTIMISER LES ÉVALUATIONS INDIVIDUELLES
GRÂCE À DES ALGORITHMES ACTUALISÉS

Dr Eric Raymond
Oncologue, Médecin Conseil R&D

Thibault Antoine
Responsable du Centre R&D maladies redoutées



Résumé

Introduction	03
Épidémiologie et tarification des cancers	04
Sources et méthodes	08
Résultats	10
Survie conditionnelle corrigée	12
Conclusion	17
Glossaire	18
Références	19

Le cancer représente une des premières causes de mortalité dans le monde et est associé à un taux de morbidité élevé. Les pays occidentaux sont caractérisés par la prévalence de trois facteurs de risque principaux, à savoir le tabagisme, l'âge et l'obésité, mais d'autres facteurs sont également souvent associés au cancer. L'incidence de la plupart des cancers connaît une augmentation depuis les 50 dernières années. Parallèlement, les progrès réalisés en matière de dépistage et de prise en charge se sont traduits par une augmentation considérable de la prévalence et du taux de survie.

En conséquence, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués et de patients qualifiés de « longs survivants » d'un cancer de longue durée, c'est-à-dire vivants et en bonne santé plus de cinq ans après le diagnostic, est en hausse partout dans le monde, ce qui pose de nouveaux défis aux compagnies d'assurance. Pour tenter de prédire l'évolution de la prévalence des maladies redoutées aux différents âges de la vie, il devient plus important d'évaluer les facteurs de risque. En outre, ces survivants de longue durée réclament une meilleure couverture aux compagnies d'assurance, qui ont en retour adapté leur offre en proposant des produits et des approches de sélection innovants pour ces nouvelles catégories de clients.

Sur les 30 dernières années, la sélection des risques liés au cancer s'est principalement appuyée sur le site d'origine, le sous-type pathologique, la stadification : classification TNM (taille de la Tumeur, atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques - "Nodes" en anglais - et présence éventuelle de Métastases) ou AJCC (système de classification élaboré par l'American Joint Committee on Cancer), les séquelles ou comorbidités immédiates liées au cancer (et/ou aux traitements associés), les complications à long terme potentielles d'une thérapie anticancéreuse et les éventuelles récidives. Bien que l'on dispose désormais d'un plus grand nombre de données épidémiologiques, il est encore difficile d'estimer un risque individuel à partir d'essais ou d'études publiés.

Nous avons donc élaboré ici un modèle mathématique basé sur des variables faciles à obtenir et qui permet d'estimer précisément le taux de surmortalité de ces individus. L'étude de cette approche s'est appuyée sur des tumeurs présentant diverses caractéristiques biologiques et cliniques. Des tumeurs très hétérogènes, comme le cancer du sein, et moins hétérogènes, comme le cancer du côlon, ont été retenues pour tester le fonctionnement de l'algorithme. La comparaison entre des tumeurs solides, qui présentent toujours une hétérogénéité plus élevée par rapport aux tumeurs malignes hématologiques, nous a également conduit à chercher à développer un outil spécifique pour ces dernières. Toutefois, ces recherches ne sont pas développées dans cette publication.



Introduction

L'augmentation de l'incidence du cancer, la prévalence élevée de patients guéris d'un cancer ou vivant longtemps après un diagnostic, avec ou sans récives, ainsi que les progrès réalisés dans le diagnostic et le traitement, ont permis de diagnostiquer davantage de patients à un stade précoce ou peu avancé de la maladie. Ces derniers ont souvent un pronostic plus favorable et sont plus à même de bénéficier d'un traitement curatif, amplifiant ainsi le nombre de « survivants de longue durée ».

En raison de l'augmentation de l'incidence et de la prolongation de la survie globale à tous les stades du cancer, le nombre de survivants du cancer a nettement augmenté ces 20 dernières années. D'après les données récentes obtenues début 2014, on estime globalement à environ 14,5 millions le nombre de survivants du cancer aux États-Unis, soit plus de 4 % de la population totale du pays. Selon les tendances épidémiologiques actuelles, le nombre de survivants du cancer aux États-Unis devrait augmenter de 31 % d'ici à 2024, pour atteindre près de 19 millions de patients. Cela représente au moins quatre millions de survivants en plus sur une période de 10 ans. Compte tenu de ces tendances épidémiologiques récentes, un grand nombre des survivants de longue durée d'un cancer mèneront une vie active

dans le cadre professionnel, financier, social et familial et chercheront donc à obtenir diverses couvertures des risques auprès de compagnies d'assurance. Les tarificateurs vont donc rencontrer de plus en plus de patients ayant des antécédents de cancer. Pour trouver le bon compromis entre l'élaboration de produits d'assurance innovants et l'évolution du pronostic des cas de cancer, des algorithmes et des calculateurs de facteurs pronostiques simplifiés ont été mis au point afin de permettre d'identifier les catégories de patients à risque de récive précoce. Cette approche a également démontré que des antécédents de cancer n'excluent pas la guérison et ne justifient pas toujours un refus de couverture du simple fait de ces antécédents. Ainsi, la probabilité de survie globale à cinq ans, qui était de 41 % dans les années 1950, est désormais voisine de 66,5 %, ce qui prouve que la majeure partie des patients atteints d'un cancer sont encore en vie après la période des cinq premières années. La question qui se pose maintenant est de savoir comment nous, les assureurs, pouvons ajuster les estimations de décès et de récive sur des périodes relativement longues, en trouvant un compromis acceptable entre le risque global de cancer et les besoins du patient/ de l'assuré.



Le cancer du sein (ENCADRÉ 1) est le cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 182 000 femmes diagnostiquées chaque année aux États-Unis, soit environ 26 % de l'ensemble des cancers touchant les femmes.

Le cancer colorectal (ENCADRÉ 2) est le troisième type de cancer le plus fréquent chez l'homme dans le monde (746 000 nouveaux cas en 2012, soit 10 % du nombre total de cas de cancer) et le deuxième chez la femme (614 000 nouveaux cas en 2012, soit 92,2 % du nombre total de cas de cancer).

La sélection des risques liés au cancer est typiquement basée sur le type de tumeur primitive, la stadification (classification TNM ou AJCC), les séquelles ou comorbidités immédiates liées au cancer (et/ou à ses traitements), les complications à long terme potentielles d'une thérapie anticancéreuse et les éventuelles récives. L'estimation d'un risque individuel fondée sur des essais ou des études évalués par les pairs pose encore de nombreuses difficultés. Il est donc urgent de disposer d'outils qui permettent d'ajuster une tarification en fonction d'un risque de cancer individuel (ENCADRÉ 3). De plus, les survivants de longue durée obligent les compagnies d'assurance à adapter leurs offres et leurs tarifs à ces nouvelles catégories de clients. Dans l'intervalle, des antécédents de cancer peuvent être considérés comme un événement à haut risque qui nécessite une évaluation attentive quand il s'agit d'essayer d'évaluer un risque individuel de récive, de décès par cancer et des toxicités mettant en jeu le pronostic vital.

De manière globale, la classification TNM ou le regroupement en stades est utile pour établir le pronostic d'une population donnée au moment du diagnostic (ENCADRÉ 4). Les tarifications basées sur les versions antérieures de SOLEM (le manuel de tarification de SCOR) ont été ajustées pour correspondre à l'estimation moyenne de survie d'une population donnée au moment du diagnostic. Dans cette publication, nous présentons une nouvelle méthodologie basée sur des algorithmes qui tiennent compte des données pronostiques individuelles. L'intérêt de cette méthodologie est sa souplesse, permettant la prise en compte de données actuelles et de paramètres additionnels dès l'apparition de nouvelles données scientifiques et médicales. Par conséquent, le modèle actuel fonctionne pour la population entière de patients et vise à individualiser la tarification en tenant compte de toutes les caractéristiques disponibles. Pour illustrer l'avantage de la nouvelle méthodologie pour la sélection des risques, nous avons choisi d'étudier les cancers du sein et du côlon, qui d'une part font partie des tumeurs les plus fréquentes, et d'autre part présentent une bonne survie de longue durée potentielle et des résultats individuels extrêmement variables.

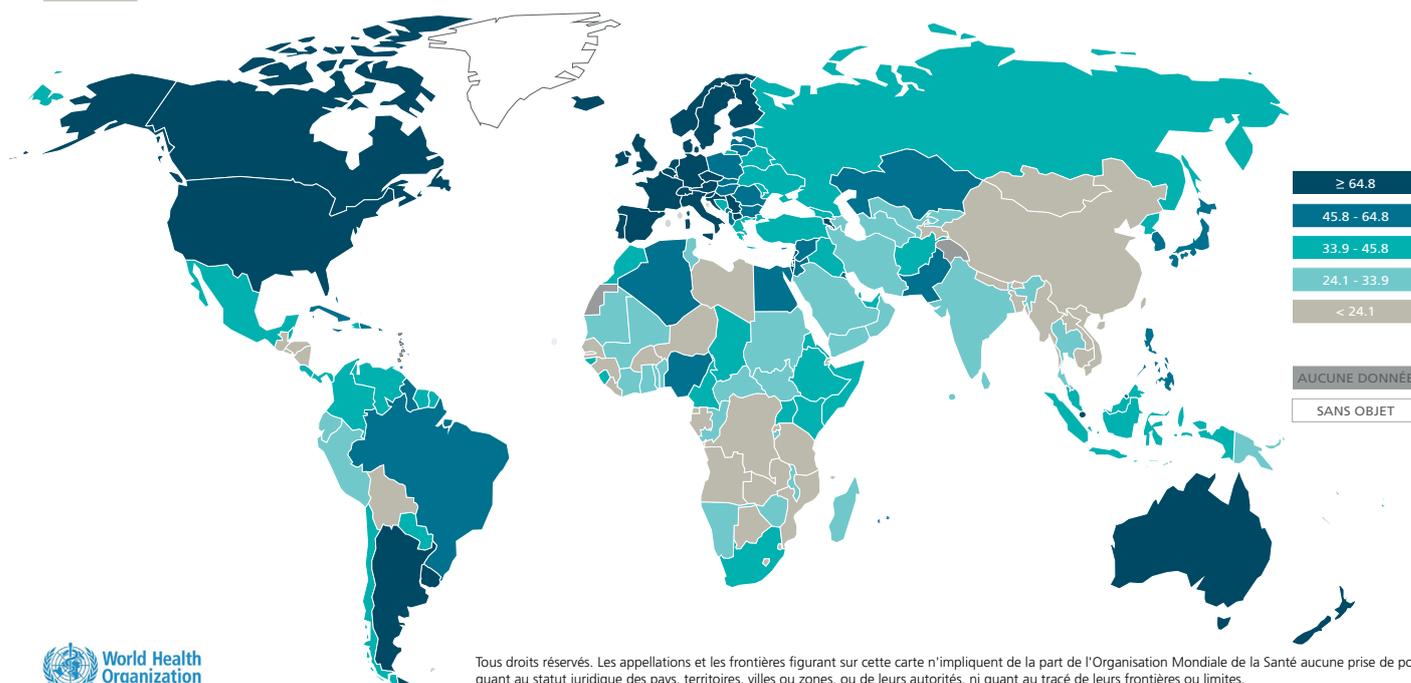
ENCADRÉ 1
ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

Chaque année, 40 000 femmes décèdent d'un cancer du sein, ce qui en fait la deuxième cause de décès par cancer dans la population américaine féminine après le cancer du poumon. Le risque, sur la vie entière, de décéder d'un cancer du sein est d'environ 3,4 %. L'incidence mondiale du cancer du sein chez la femme est très variable, la plus élevée est observée aux États-Unis et en Europe du Nord. L'Europe du Sud et de l'Est ainsi que l'Amérique du Sud présentent une incidence intermédiaire, la plus faible est enregistrée en Asie. De 1983 à 1987, le taux d'incidence du cancer du sein ajusté en fonction de l'âge variait dans un rapport de 1 à près de 5 entre les pays (cf. **FIGURE 1** ci-dessous). Cependant, on a observé une augmentation du taux d'incidence dans les pays asiatiques à l'incidence traditionnellement faible, en particulier au Japon, à Singapour et dans les régions urbanisées de la Chine. Cette tendance s'explique par la transition opérée par ces régions vers une économie et des schémas comportementaux de type occidental. L'incidence du cancer du sein augmente sensiblement avec l'âge et atteint des taux élevés avant l'âge de 50 ans. Chez les femmes préménopausées, le taux d'incidence est similaire dans la plupart des pays, à savoir de 8 à 9 % par an. Le taux d'incidence du cancer du sein augmente tout au long de la vie, jusqu'à la ménopause, puis diminue nettement, atteignant 2 à 3 % par an chez les femmes ménopausées. Les progrès réalisés dans le domaine du diagnostic précoce et des soins de santé se sont traduits par une incidence accrue du cancer du sein dans les pays occidentaux, et le nombre de femmes ayant survécu au cancer du sein pendant au moins cinq ans atteint 3,2 millions.

**TAUX D'INCIDENCE AJUSTÉ SELON L'ÂGE (DANS LE MONDE),
FEMMES, CANCER DU SEIN, DANS LE MONDE EN 2012**

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

FIGURE 1



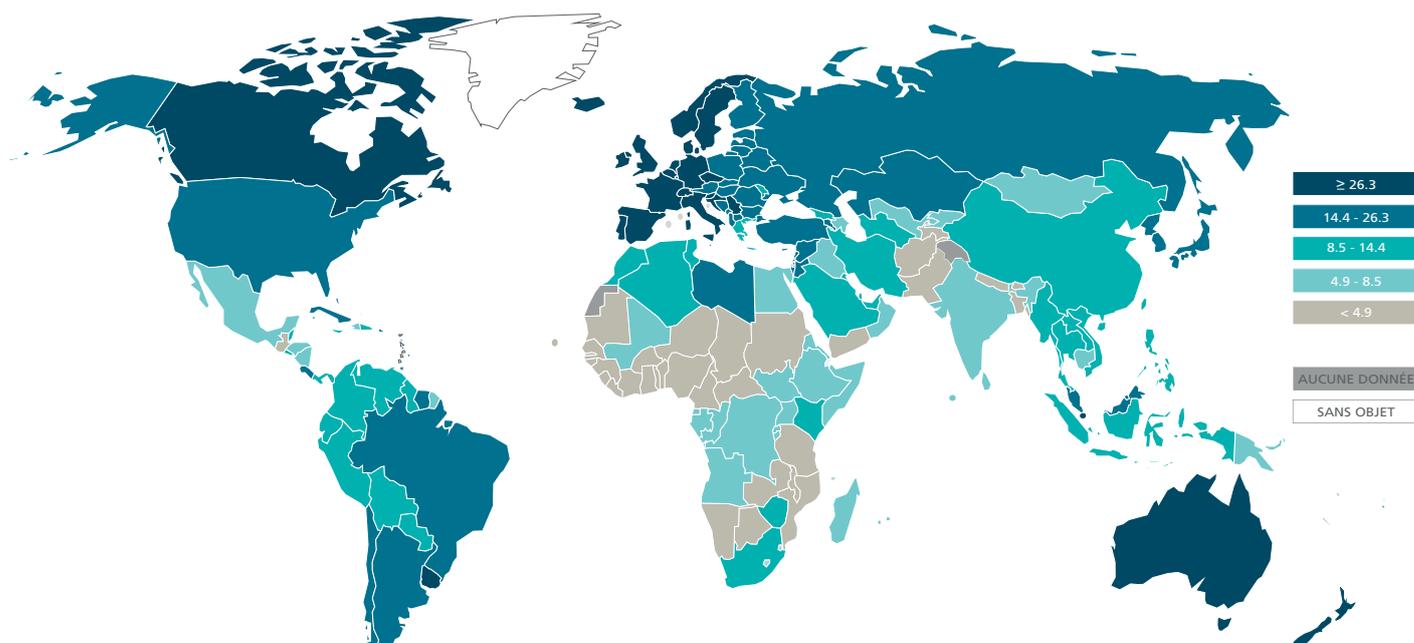
ENCADRÉ 2 ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU CÔLON

Pour le cancer du côlon, on peut s'attendre globalement à 1,2 millions de nouveaux cas et 600 000 décès par an. Selon les régions du monde, l'incidence varie considérablement, allant d'un taux standardisé sur l'âge (TSA) de 3,8 cas pour 100 000 personnes en Afrique de l'Ouest à 44,8 pour 100 000 en Australie/Nouvelle-Zélande (cf. **FIGURE 2** ci-dessous). Par ailleurs, on observe une augmentation rapide dans des pays précédemment à faible risque comme l'Espagne, plusieurs pays d'Europe de l'Est et l'Asie, augmentation qui a été attribuée à l'évolution des habitudes alimentaires et des facteurs de risque caractéristiques de l'adoption du mode de vie dit occidental. Contrairement à d'autres types de cancer, comme le cancer du poumon, le cancer du côlon n'est le plus souvent pas lié à un seul facteur de risque. Les facteurs de risque bien établis incluent l'âge avancé et le sexe (masculin), ainsi que de nombreux autres facteurs, qui coïncident et interagissent souvent. Par exemple antécédents familiaux de cancer colorectal, colite inflammatoire, tabagisme, consommation excessive d'alcool, grande consommation de viande rouge ou transformée, obésité et diabète. Les facteurs préventifs établis comprennent l'activité physique régulière, la thérapie hormonale substitutive, la prise quotidienne d'aspirine (avec réduction des risques de l'ordre de 20 à 30 %) et la coloscopie avec ablation des lésions précancéreuses du type polypes. Les données montrant un potentiel effet protecteur des habitudes alimentaires sont moins fiables. Les formes héréditaires de cancer colorectal induites par des aberrations génétiques bien connues (polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch...) représentent moins de 5 % de l'ensemble des cas.

TAUX D'INCIDENCE AJUSTÉ SELON L'ÂGE (DANS LE MONDE), HOMMES ET FEMMES, CANCER COLORECTAL, DANS LE MONDE EN 2012

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

FIGURE 2





ENCADRÉ 3 POURQUOI CHERCHER DE NOUVEAUX PARAMÈTRES PRONOSTIQUES POUR LA SÉLECTION ?



Pourquoi les tarifications pour le cancer ne sont-elles pas ajustées pour le risque individuel ? Pour illustrer ce point, nous commenterons dans la section Tarification du cancer du côlon, un exemple dans lequel deux risques de décès respectivement de 12 % et de 48 % aboutissaient précédemment aux mêmes tarifications. Pour bien comprendre les écueils actuels, il est important de se rappeler que la plupart des statistiques définissent des paramètres pronostiques pour une population au moment du diagnostic initial, alors qu'en parallèle certains éléments de preuve permettent une meilleure personnalisation des facteurs pronostiques individuels. Par conséquent, les patients qui finalement s'en sortiront le mieux (les patients hypothétiquement guéris qui rejoindront tous les autres survivants de longue durée), mais qui présentent un ou plusieurs facteurs pronostiques défavorables au moment du diagnostic, risquent d'être lourdement pénalisés lors de la tarification en raison de ce facteur pronostique défavorable. Au fur et à mesure des progrès des connaissances en oncologie, les facteurs pronostiques continueront d'être affinés (par exemple par les caractéristiques biologiques des tumeurs), permettant de mieux ajuster la tarification au risque et aux résultats prévus pour chaque patient. Dans la pratique clinique, le NHS et plusieurs facultés de médecine ont déjà développé des calculateurs visant à examiner les résultats individuels probables afin d'aider les patients et les médecins à prendre des décisions plus judicieuses en matière d'options thérapeutiques.

Pourquoi les modèles de tarification standard ne tiennent-ils compte du pronostic et du risque qu'au moment du diagnostic initial du cancer (qui repose en général sur des résultats de chirurgie ou d'analyses) ?

Traditionnellement, les paramètres pronostiques ont toujours été définis lors du diagnostic initial et rares sont les études à avoir été menées dans le but de définir des facteurs pronostiques à un stade de survie ultérieur. Une autre caractéristique particulière associée aux analyses des résultats de survie en oncologie et dans d'autres domaines de la médecine est que *plus la durée de survie d'une personne est longue, plus ses probabilités de survie attendue sont élevées, quel que soit le moment retenu*. Étant donné que les patients au pronostic le plus pessimiste seront déjà décédés, la survie attendue des survivants de longue durée augmente constamment au fil du temps. Par conséquent, la survie globale à cinq ans des survivants trois ans après le diagnostic devrait logiquement être nettement supérieure à la survie attendue à cinq ans évaluée au moment du diagnostic. C'est un aspect important à prendre en compte pour l'assurance car nous pondérons constamment divers paramètres pronostiques au fil du temps. Nous évoquerons également dans cette étude les différences entre survie globale, relative et conditionnelle.

Comment intégrer les progrès des traitements du cancer pour optimiser la tarification ?

Durant les cinquante dernières années, la médecine a accompli des progrès extraordinaires qui ont pesé sur la guérison et la survie globales des patients atteints d'un cancer. Cependant, les thérapies innovantes qui améliorent rapidement les chances de survie des patients dans la pratique clinique ne se retrouveront dans les études, les statistiques et les données épidémiologiques qu'après un laps de temps considérable (en général au moins 10 ans), après quoi seulement elles pourront être prises en compte par les assureurs. Les barèmes de tarification sont donc souvent en retard par rapport à l'innovation thérapeutique en oncologie. Pour pouvoir intégrer les connaissances médicales actualisées dans la sélection des risques, il faut donc être en mesure d'introduire facilement de nouveaux paramètres et critères dans la formule. C'est ce qu'il est possible de faire avec cette méthodologie.

Pourquoi la tarification du cancer dans l'assurance fait-elle autant débat ?

Il est frappant de voir, dans les réunions professionnelles ou en discutant avec des homologues d'autres compagnies, combien les points de vue divergent s'agissant de la tarification à appliquer au même cancer. Ce n'est que le reflet de la diversité des tarifications fondées sur les habitudes établies du marché et sur la variabilité des algorithmes relatifs au pronostic des patients. Les survivants du cancer revendiquent le droit à retrouver une vie normale, qui passe par le droit à une couverture d'assurance. Compte tenu du nombre croissant de survivants du cancer, les pouvoirs publics et les assureurs se montrent de plus en plus sensibles à cette situation et continueront à étendre la gamme d'options et de produits mis à leur disposition. Dans ces conditions, il faut des paramètres plus fiables en mesure de donner des tarifications adaptées à chaque individu.

OBJECTIFS

Le « projet SCOR de sélection des risques liés au cancer » s'est fixé pour objectif d'élaborer de nouveaux outils ou modèles selon une approche scientifique rigoureuse afin de proposer une tarification fondée sur des données factuelles et adaptée aux besoins des survivants du cancer et des assureurs.

CONDITIONS PRÉALABLES

- Établir une tarification fondée sur des données factuelles et actualisées, en comprenant que les tarifs peuvent s'adapter, évoluer et doivent pouvoir être révisés dans le temps selon les besoins du marché et les nouvelles données médicales.
- Identifier avec exactitude les risques potentiels pour les assureurs.
- Réunir des équipes internationales qui s'efforceront ensemble d'uniformiser des pratiques de sélection très différentes aujourd'hui et d'intégrer des paramètres spécifiques laissant la place aux spécificités de chaque pays.

DIFFICULTÉS ET ÉCUEILS

- Divers Manuels décès préexistants.
- Habitudes de tarification établies (marketing, surmortalité...) et mauvaise « réputation » du cancer en matière de récidive et de survie.
- La dimension internationale du projet, qui inclut des spécificités par pays découlant de variantes géographiques, culturelles, juridiques et sociologiques.

Le projet doit également se reposer sur des données médicales et des bases mathématiques solides pour générer des données épidémiologiques et statistiques fiables qui permettront le calcul d'une base de données vaste et solide sur le cancer. Compte tenu des facteurs ci-dessus, nous avons décidé de nous concentrer sur le cancer du côlon et du sein.

DONNÉES

Les données sont issues du Programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) du NCI (National Cancer Institute). Le programme SEER est la seule source complète de données représentatives de la population aux États-Unis qui comprenne des informations sur le dernier statut vital connu, la date de naissance, le diagnostic, le sexe et diverses caractéristiques du cancer.

Notre étude a porté sur des patients sans métastases chez lesquels ont été diagnostiqués durant la période 2001-2011 un cancer du sein uniquement (topographie C50 dans la CIM-O-3) et un cancer du côlon uniquement (topographie C18 dans la CIM-O-3 ; morphologie 8140, 8480, 8481 et 8490). Nous avons exclu les patients pour lesquels la source de signalement du diagnostic était soit « Certificat de décès uniquement » soit « Autopsie uniquement ». Les patients pour lesquels des informations étaient manquantes ont également été exclus de l'étude. L'étude s'est concentrée uniquement sur les tumeurs non in situ, les tumeurs malignes et les tumeurs primitives. Pour le cancer du sein, la base de données finale était composée de 489 317 entrées et de 32 493 décès consécutifs au cancer du sein seul, soit 86,8 % de la base de données initiale.

Pour le cancer colorectal, la base de données finale était composée de 160 300 entrées et de 23 756 décès consécutifs au cancer du côlon seul, soit 81,2 % de la base de données initiale. Pour garantir l'absence totale de biais durant le procédé de traitement des données, le modèle a également été calibré sur l'ensemble des données. Cette étape de contrôle n'a révélé aucun problème majeur.

MÉTHODES STATISTIQUES

Il est courant dans les études représentatives de la population d'utiliser la survie relative pour mesurer la surmortalité par cancer du sein dans la population. Dans cette étude, nous avons choisi de cibler directement la survie nette spécifique au cancer car la base de données SEER enregistre les causes de décès. Ce choix a été fait pour et étayé par les deux raisons suivantes : premièrement, éviter tout risque de biais car nous n'avons pas directement accès à la mortalité de la population générale. Deuxièmement, pour la mortalité par cancer du sein et du côlon, le traitement n'a pas d'effets secondaires à court terme et nous n'avons donc pas à mesurer de mortalité indirecte.

La base de données SEER contient plus de cent variables. Dans une première étape, nous avons ciblé les variables les plus significatives pour prédire la mortalité par cancer du sein et du côlon.

À l'issue d'une série de régressions séquentielles et d'un contrôle final de la fonction d'efficacité du récepteur (Receiver Operating Characteristic, ROC), ont été ciblées :

12 variables pour le cancer du sein

01. Sexe
02. Âge
03. Stade T (T de la classification TNM)
04. Grade
05. Taille
06. Nombre de ganglions positifs (N de la classification TNM)
07. Nombre de ganglions analysés
08. Origine ethnique
09. Statut marital
10. Récepteurs hormonaux aux œstrogènes
11. Récepteurs hormonaux à la progestérone
12. Histologie du cancer

9 variables pour le cancer du côlon

01. Sexe
02. Âge
03. Stade T (T de la classification TNM)
04. Grade
05. Taille
06. Nombre de ganglions positifs (N de la classification TNM)
07. Nombre de ganglions analysés
08. Origine ethnique
09. Statut marital

Compte tenu des politiques et des pratiques réglementaires, les variables du sexe et de l'origine ethnique ont été retirées de l'étude. Nous n'avons pas non plus tenu compte des effets croisés car le modèle doit être complet et efficace.

Notre modèle statistique utilisé pour prédire la mortalité par cancer des patients est similaire aux modèles de score largement utilisés dans le secteur bancaire. Nous avons appuyé notre approche sur une régression logistique qui évalue la mortalité des patients en fonction de leurs caractéristiques au moment du diagnostic et du nombre d'années écoulées depuis le diagnostic.

En termes algébriques, la probabilité $\Pi(x) = P_T(Y = 1|X = x)$ est le décès (mortalité) du patient T années après le diagnostic (chirurgie du site primitif). Les caractéristiques du patient sont représentées par la variable X . Enfin, le modèle entier est exprimé sous la forme suivante :

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

L'estimation des paramètres β du modèle a été obtenue à l'aide de méthodes du maximum de vraisemblance. Le modèle a été élaboré sur le logiciel statistique SAS®.

VALIDATION CROISÉE

Pour garantir la solidité de notre modèle de score, de nombreux contrôles ont été effectués avec l'estimateur de Kaplan-Meier. Les FIGURES 3 & 4 illustrent les courbes de survie de Kaplan-Meier pour différents stades - les lignes en pointillés représentent les intervalles de confiance de 95 % inférieur et supérieur de l'estimateur de Kaplan-Meier.

Nous avons sélectionné des combinaisons de variables qui sont associées à des cas cliniquement significatifs afin d'avoir un nombre suffisant de patients pour calculer l'estimateur de Kaplan-Meier : dans le cancer du sein, cela incluait 1 989 cas pour la forme pT1N0M0 RH-, 3 951 cas pour la forme pT2N0M0 RH+ et 1 121 cas pour la forme pT2N1M0 RH-. Dans le cancer du côlon, 670 cas pour la forme pT1N0M0, 197 cas pour la forme pT2N1M0 et 3 607 cas pour la forme pT3N0M0 ont été analysés.

COURBES DE SURVIE

Pour le cancer du sein et du côlon, nous avons montré que le résultat du modèle de score était proche de celui des courbes de survie de Kaplan-Meier et à l'intérieur des intervalles de confiance de 95 %. Cette observation démontre que le modèle de score prédit bien la mortalité des patients dans ces deux types de tumeur. Nous avons également testé plusieurs variables et, comme le montrent les FIGURES 3 & 4, le modèle a également prédit avec exactitude l'estimation de survie globale des patients atteints de cancer du sein et du côlon.

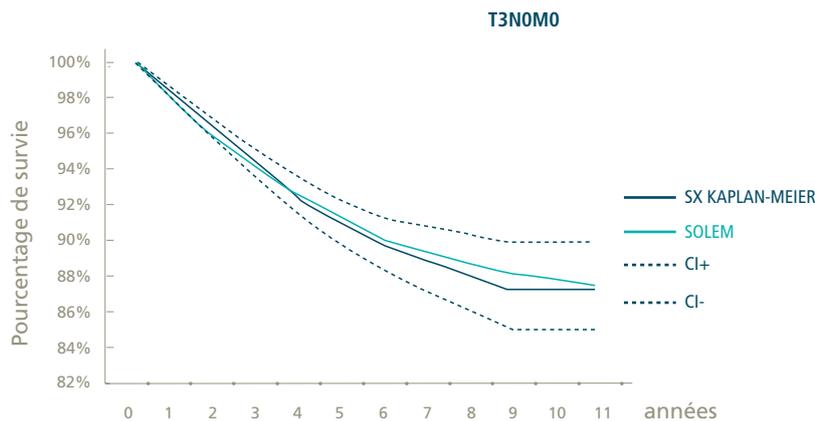
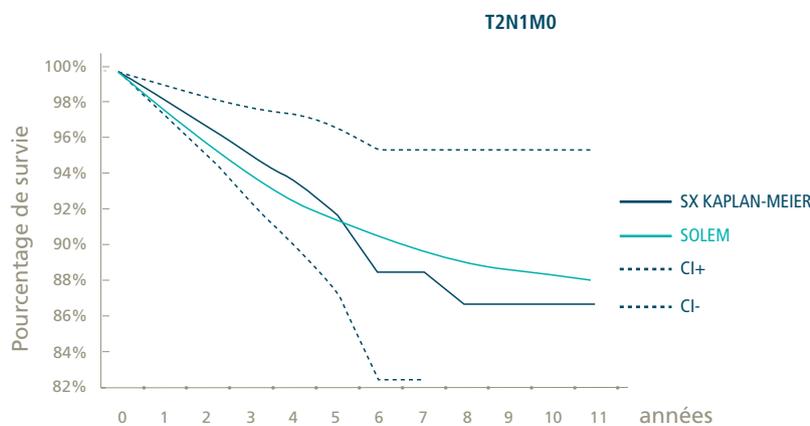
COURBES DE SURVIE DU CANCER DU SEIN

FIGURE 3



COURBES DE SURVIE DU CANCER DU CÔLON

FIGURE 4



CANCER DU SEIN

Pour chaque combinaison possible de caractéristiques de patients, notre modèle prédit les courbes de survie pour le cancer du sein et les profils de récurrence du cancer. La **FIGURE 5** ci-dessous présente l'évolution de la survie/des décès/récidives pour un cancer du sein classé pT2N1M0 grade 3 RH- sur une population standardisée de 1 000 personnes.

Chaque année, après le traitement, une partie de la population connaît des récurrences – les zones en gris représentant les récurrences apparaissent chaque année – et dans cette population, certaines personnes développent des métastases qui les conduisent finalement au décès – les zones en rouge représentant les décès, qui recouvrent les zones en gris au fil du temps. Intéressons-nous aux décès qui surviendront d'une part dans la population non malade (population 2 sur la **FIGURE 5**) et d'autre part dans la population ayant connu des récurrences durant les 3 premières années (population 1 sur la figure).

SURVIE, DÉCÈS ET RECHUTE POUR LE CANCER DU SEIN

FIGURE 5



Population 1:
Patients avec métastases
3 ans après le diagnostic

Population 2:
Population non malade
3 ans après le diagnostic

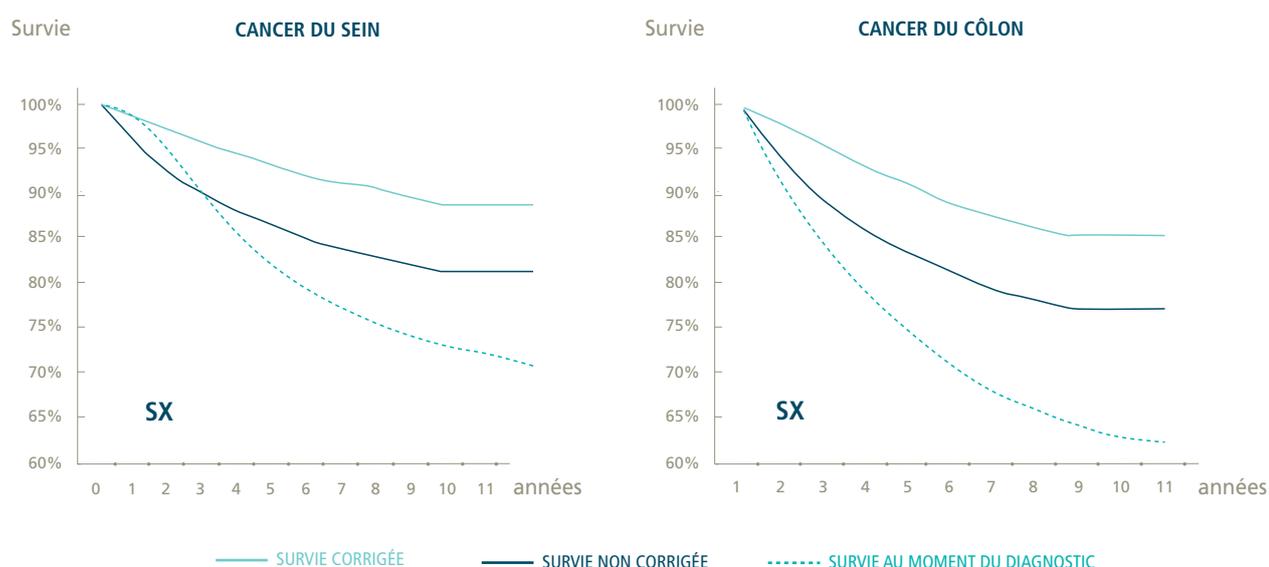
Avec notre modèle, nous pouvons distinguer deux groupes de population et calculer la survie conditionnelle corrigée en excluant du calcul la population qui a développé des métastases au cours des 3 premières années.

Les approches classiques dans les manuels de référence tiennent compte du pronostic et du risque. La tarification repose la plupart du temps sur les estimations de Kaplan-Meier (courbe bleue en pointillés sur la **FIGURE 6** ci-dessous) qui présentent une survie estimée lors du diagnostic pour un cancer du sein classé T2N1M0, grade 3 et un cancer du côlon classé pT3N1, grade 3.

Une première amélioration consiste à utiliser la courbe de survie conditionnelle, la courbe bleu foncé, qui tient compte du fait que les patients encore vivants 3 ans après le diagnostic initial présentent un meilleur taux de survie. Notre approche va plus loin et étudie la sélection qui est opérée lorsqu'un patient fait une demande d'assurance, laquelle exclut normalement les patients qui ont connu des récives. Nous pouvons ainsi ajuster la courbe de survie conditionnelle pour en déduire la courbe de survie conditionnelle « corrigée » tracée en bleu clair. Comme illustré, cela se traduit par une évolution considérable dans l'estimation du pronostic, permettant de proposer des primes inférieures aux assurés non malades.

SURVIE CONDITIONNELLE CORRIGÉE

FIGURE 6



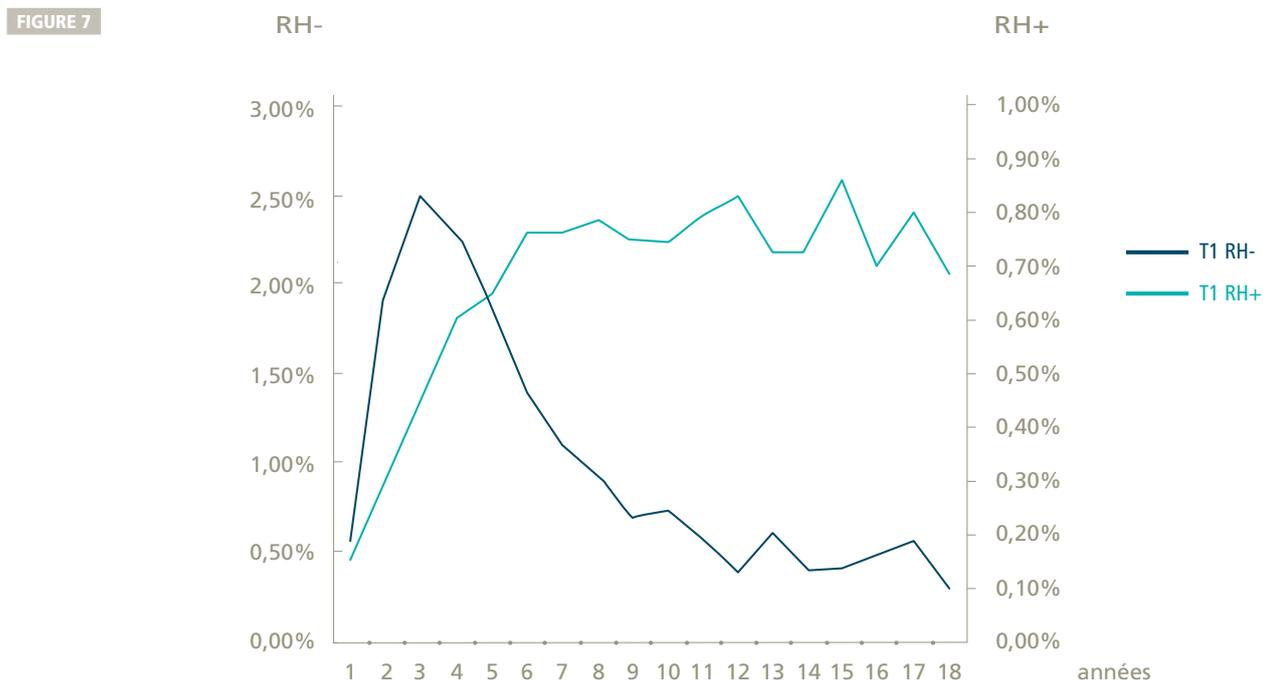
ENCADRÉ 4 PROFILS D'ÉVOLUTION DANS LES CANCERS DU SEIN RH POSITIFS ET NÉGATIFS

Le cancer du sein est une maladie hétérogène qui présente divers sous-types histologiques pouvant ou non exprimer des récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone). Le cancer du sein est connu pour produire des micro-métastases qui prolifèrent à partir du site primitif puis restent à l'état dormant pendant des durées variables avant de provoquer des récurrences. Les récepteurs hormonaux sont connus pour avoir un impact considérable sur le pronostic. La variabilité de l'expression des récepteurs hormonaux (RH+ et RH-) peut conduire à une évolution naturelle différente, qui peut influencer sur le délai avant progression de la tumeur, sur la récurrence et sur la survie globale. Par conséquent, deux modèles différents ont été élaborés pour tenir compte de ces spécificités. Au moment du diagnostic, une quantité considérable de données ont montré que les patients négatifs pour l'expression des RH- avaient un plus mauvais pronostic que les patients RH+. Toutefois, l'évolution naturelle montre également que les patients RH- peuvent connaître une récurrence précoce (forte cinétique de croissance tumorale) ou non, auquel cas ils peuvent être considérés comme guéris. La faible incidence des récurrences survenant 10 ans après le traitement suggère que les patients atteints de tumeurs RH- qui n'ont connu aucune récurrence à 10 ans présentent un faible risque de récurrence ultérieure et peuvent être considérés comme guéris.

Inversement, les patients dits RH+ peuvent présenter une plus faible cinétique tumorale que les patients dits RH-, ce qui induit de rares cas de récurrences ou de décès précoces mais plutôt la survenue bien plus tardive de récurrences et de rechutes, avec des décès d'origine tumorale qui peuvent continuer à se produire plus de 10 ans après le diagnostic initial. Par conséquent, bien qu'une tumeur RH+ soit en général associée à une survie plus longue qu'un cancer du sein RH-, la survenue tardive de récurrences suggère également que cette dernière forme de cancer du sein ne peut jamais être réellement considérée comme guérie. Les schémas de mortalité sont représentés sur la **FIGURE 7** en comparant les estimations de mortalité de Kaplan-Meier entre T1 RH+ et T1 RH-.

Cette figure montre que les taux de mortalité de T1 RH+ augmentent pendant six à sept années avant de se stabiliser, avec un risque presque constant de récurrence allant de 0,7 à 0,85 % par la suite. Il est intéressant d'observer que le taux de mortalité est à son maximum (2,5 %) à trois ans pour les patients RH- mais décline constamment par la suite, pour approcher zéro après 10 ans.

ESTIMATIONS DE MORTALITÉ KAPLAN-MEIER ENTRE T1 RH+ AND T1 RH-



SURVIE CONDITIONNELLE ET SURVIE CONDITIONNELLE CORRIGÉE DANS LE CANCER DU SEIN

A l'aide des précédents modèles, nous avons démontré qu'il était possible d'estimer des courbes de survie spécifiques au cancer du sein dès le diagnostic initial et qu'elles étaient étroitement liées sur une période de 10 ans pour les cancers du sein RH- et sur la vie entière pour les cancers du sein RH+. Cependant, l'augmentation de la probabilité de survie individuelle au fil du temps peut également s'expliquer par le fait que les patients à mauvais pronostic qui décèdent précocement du cancer sont exclus des estimations de Kaplan-Meier (car ils sont progressivement radiés des statistiques), ce qui augmente au fil du temps la cohorte de patients à meilleur pronostic. Par conséquent, plus une personne survit longtemps après le cancer initial, plus la probabilité de survie augmente.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein classé pT2N1M0 RH-, le risque de décès par cancer au moment du traitement chirurgical est d'environ 21 %. Trois années après, le fait que la patiente soit en vie permet d'affirmer qu'elle n'appartient pas encore à la catégorie à haut risque, ce qui lui confère une probabilité de survie accrue et réduit le risque de décès à 5 ans à 19 %. De même, si la patiente reste en vie pendant cinq années de plus - identifiant ainsi la personne rétrospectivement comme une patiente à bon pronostic - le risque de décès sur les 5 années suivantes, compte tenu de la survie antérieure, chute à 15 %.

On appelle survie conditionnelle le fait que la probabilité de survivre plusieurs années supplémentaires augmente après qu'un patient a déjà survécu plusieurs années après le diagnostic d'une maladie. La survie conditionnelle signifie essentiellement qu'un patient qui a déjà survécu pendant x années a une probabilité de survie accrue comparativement à cette probabilité au moment du diagnostic.

Malheureusement, la survie conditionnelle n'est pas un critère suffisant pour la sélection des risques médicaux. Parmi les patients en vie x années après le diagnostic, on compte à la fois des patients en vie sans signe de maladie et des patients déjà en phase de récurrence de leur cancer. De toute évidence, un tarificateur n'acceptera de couvrir un demandeur ayant des antécédents de cancer que s'il est resté sans maladie pendant une durée suffisamment longue. Ceci a conduit le secteur de l'assurance à développer le concept de « survie conditionnelle sans maladie » ou de « survie conditionnelle corrigée ». Compte tenu de cette absence de récurrence à un moment donné, le risque de décès corrigé à 5 ans pour cette patiente pT2N1M0 est désormais réduit de 15 % à 8 %. Par conséquent, la survie conditionnelle globale et sans maladie à un moment donné est un critère important pour réexaminer le pronostic des patients et proposer des évaluations de sélection ajustées, en comprenant par exemple que, pour des patients pT2N1M0 présentant un risque de décès de 21 % au diagnostic, celui-ci peut descendre à 8 % quelques années plus tard si le patient reste sans maladie.

TARIFICATION DU CANCER DU CÔLON

Dans le cancer du côlon, les durées d'ajournement au moment du diagnostic primaire vont de 1 à 5 ans, et sont suivies par l'application d'une tarification spécifique qui dépend du stade T initial et du grade pour les patients sans ganglions lymphatiques (N0). En général, des restrictions plus sévères sont appliquées si les ganglions lymphatiques sont atteints (N1 ou N2), indépendamment du stade T ou du grade de la tumeur, car les envahissements ganglionnaires ont tendance à l'emporter sur les autres paramètres pronostiques tels que le stade T. En effet, une atteinte localisée (N0, stade I-II ou Dukes A-B) a toujours un meilleur pronostic que des tumeurs avec envahissement ganglionnaire (N1-2 ou stade III ou Dukes C).

Il est intéressant de constater que de simples estimations de pronostic peuvent parfois fausser la compréhension des évaluations de tarification. Concernant le risque de décès à 5 ans, il est globalement de 10 % dans les tumeurs localisées, contre 50 % aux stades plus avancés. Tandis qu'un cancer du côlon classé pT1N1, grade 1 est associé à un risque de décès de 12 % à 5 ans, le même risque est de 48 % pour un cancer du côlon classé pT4N1, grade 3 (calcul effectué à l'aide d'un calculateur en ligne pour les traitements adjuvants des cancers du côlon). Compte tenu du facteur pronostique ci-dessus (autrement dit si l'on considère N1 comme le facteur pronostique le plus important, qui l'emporte sur la valeur pronostique du stade T et du grade) et en utilisant la méthode actuelle de tarification du cancer du côlon, les mêmes tarifications s'appliqueront même si les cas individuels et les risques pronostiques sont très différents.

SURVIE CONDITIONNELLE ET SURVIE CONDITIONNELLE CORRIGÉE DANS LE CANCER DU CÔLON

La même tarification s'appliquera à la fois à une tumeur T1 de grade 1 et à une tumeur T4 de grade 3, en raison de l'envahissement ganglionnaire, alors que les risques pronostiques et les chances de survie sont très différents.

Si l'on s'intéresse à d'autres cas, on constate d'autres types de décalage entre le pronostic médical et l'approche de sélection actuelle pour le cancer du côlon. Par exemple, si on prend des patients N0 présentant une tumeur localisée à un stade T avancé, comme un cancer du côlon classé pT4N0, grade 3, le risque de décès à 5 ans atteint 23 %. Cependant, comme cette catégorie tombe dans le groupe de maladies N0 et que le système de tarification actuel considère l'envahissement ganglionnaire comme un paramètre supérieur, un patient classé pT4N0 grade 3 aura une tarification plus favorable qu'un patient classé pT1N1 grade 1, en dépit d'un taux de survie attendu forcément inférieur. Comme indiqué **FIGURE 4**, les ganglions envahis dans les courbes du T2N1M0, le fait de baser la tarification sur l'envahissement ganglionnaire peut donner lieu à des écarts supplémentaires qui ne permettent pas d'ajuster une tarification en fonction d'une évaluation pronostique appropriée.

Le modèle précédent nous permet de calculer des courbes de survie spécifiques au cancer du côlon sur une période de 10 ans. Si l'on prend l'exemple d'un cancer du côlon classé pT3N1M0, le risque de décès par cancer à cinq ans est proche de 40 %, cinq ans après le diagnostic initial (en général le traitement chirurgical). Si le patient est encore en vie trois ans après le diagnostic initial, le risque de décès à cinq ans passe alors à 19 % et s'il est encore en vie cinq ans plus tard (soit huit ans après le diagnostic), le risque de décès à 5 ans tombe à 11 %. C'est encore une autre illustration de ce qu'on appelle la survie conditionnelle. Autrement dit, si un patient a déjà survécu plusieurs années, son pronostic s'améliore. Si l'on utilise l'approche expliquée plus haut pour le cancer du sein et qu'on exclut les patients qui ne sont pas « sans maladie » à x années après le diagnostic, on peut calculer la « survie conditionnelle sans maladie » ou la « survie conditionnelle corrigée ».

En considérant cet effet aux fins de la sélection des risques, le risque de décès corrigé à cinq ans pour ce demandeur classé pT3N1M0 est désormais réduit à 8 %, permettant ainsi de proposer des tarifications plus avantageuses et des offres moins tardives aux patients qui restent sans maladie.

CONCLUSION

Dans ce projet mondial qui vise à actualiser la méthodologie de tarification du cancer dans SOLEM, la modélisation de la mortalité due au cancer du sein a constitué une avancée majeure, tout comme la remodelisation de la mortalité à court terme par cancer du côlon. Nous sommes convaincus de pouvoir appliquer très prochainement cette méthode à d'autres cancers.

Notre modèle mathématique, basé sur des variables faciles à obtenir par le tarificateur, permet d'estimer avec exactitude le risque de décès d'un individu en tenant compte de son taux de surmortalité d'après ses antécédents de cancer du côlon et du sein. Le modèle ne tient pas compte de la survie conditionnelle corrigée (survie conditionnelle sans maladie), ce qui permet au tarificateur de disposer d'une approche sur-mesure et basée sur des données validées.

Ce modèle peut intégrer un certain nombre de variables, selon les nouveaux paramètres de pronostiques susceptibles d'apparaître au fil du temps. La mise en œuvre d'une nouvelle variable, par exemple un nouveau marqueur pronostique moléculaire (statut KRAS, IMS...) déjà connu ou à venir, peut facilement être ajoutée à l'algorithme car les nouvelles informations sont diffusées dans la base de données SEER.

Les tarifs peuvent en théorie être ajustés chaque année car la base de données SEER est mise à jour une fois par an, ce qui permet de tenir compte dans la tarification des avancées et des progrès réalisés en oncologie. Par conséquent, du point de vue de l'assureur, cette nouvelle méthode renforce notre confiance dans notre évaluation et notre contrôle de ces risques de cancer; toutes les composantes de la méthode étant parfaitement documentées, testées, fondées sur des données factuelles et pouvant être ajustées pour intégrer de nouveaux facteurs.

L'application de ce modèle permet de mieux répondre aux divers besoins d'assurance des patients atteints d'un cancer en leur offrant un accès plus rapide à l'assurance, des prix plus équitables, une tarification ajustée sur le risque individuel et en facilitant l'accès à l'assurance aux demandeurs qui auraient autrement été refusés.

REMERCIEMENTS

SCOR adresse ses remerciements au Dr. Gaël Deplanque MD PhD, pour son travail initial sur le développement de la recherche médicale et la revue de ces algorithmes.

INCIDENCE

Le taux d'incidence désigne le nombre de nouveaux cas d'une maladie divisé par le nombre de personnes à risque de développer la maladie.

SURVIE CONDITIONNELLE

La survie conditionnelle est la probabilité de survie au cancer, ayant déjà survécu plusieurs années.

SURVIE RELATIVE

La survie relative est définie comme le rapport de la « proportion de survivants observés » (toutes causes de décès) dans une « cohorte de patients atteints d'un cancer » à la « proportion de survivants attendus » dans une « cohorte comparable de personnes non atteintes de cancer ». La formule se base sur l'hypothèse de causes de décès concomitantes indépendantes. Parce qu'il est difficile d'obtenir une cohorte de personnes non atteintes de cancer, on utilise à la place des tables de mortalité prospectives, en supposant que les décès par cancer représentent une part négligeable de l'ensemble des décès.

SURVIE SPÉCIFIQUE AU CANCER NETTE

La survie spécifique au cancer nette est la probabilité de survivre au cancer en l'absence d'autres causes de décès. L'évolution de la mortalité due à d'autres causes n'influe pas sur ce paramètre, d'où son utilité potentielle pour comparer la survie dans le temps ou entre groupes de patients. (Réf. : Boer et al. 2003)

TMS

Le taux de mortalité standardisé désigne un taux de mortalité brut ajusté en fonction des différences de composition par âge entre la région étudiée et une population standard.



- 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.

Editeur

Paolo De Martin

life@scor.com

© SEPTEMBRE 2017 - ISSN : 2417-5021

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage, sur quelque support que ce soit, sans autorisation de l'Éditeur. SCOR fait ses meilleurs efforts pour assurer l'exactitude de l'ensemble des informations fournies et décline toutes responsabilités en cas d'imprécision, inexactitude ou omission.

Crédit photo © Nathalie Oundjian

SCOR
The Art & Science of Risk

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