

# Survie des patients cancéreux en France et en Europe : résultats de l'étude Eurocare pour la période 1990-1994

Pascale Grosclaude<sup>1</sup>, Guy Hédelin<sup>1</sup>, Josette Macé-Lesech<sup>1</sup>, François Ménégos<sup>1</sup>, Paule-Marie Carli<sup>1</sup>, Guy Launoy<sup>1</sup>, Jean Faivre<sup>1</sup>, Franco Berrino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Francim, réseau des registres des cancers, Toulouse

<sup>2</sup> Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italie

## INTRODUCTION

La survie fait partie des indicateurs de santé fondamentaux dans le domaine de la cancérologie. Elle occupe une position centrale par rapport aux autres indicateurs que sont la mortalité, l'incidence et la prévalence. Les informations sur la survie sont indispensables pour une bonne interprétation des observations faites sur la mortalité car celle-ci dépend à la fois du niveau de l'incidence et de l'évolution de la survie. La connaissance de la survie permet aussi d'estimer la prévalence ou du moins le nombre de personnes vivantes ayant eu un cancer donné. Enfin, la mesure de la survie des patients cancéreux est essentielle pour juger de l'efficacité de la prise en charge.

On peut évaluer la survie après diagnostic de cancer sur des séries de patients inclus dans des essais thérapeutiques ou traités dans un hôpital donné, mais on obtient ainsi des résultats sur des populations sélectionnées soignées dans des conditions particulières. Au contraire, les registres de population mesurent sans biais la survie des patients pris en charge dans les conditions du moment. Les études qu'ils réalisent peuvent donc être utilisées pour apprécier l'efficacité du système de soins et comparer différents systèmes de prise en charge.

En Europe, les premières études en population ont été réalisées par les registres des pays nordiques à la fin des années 1970, mais l'étude la plus importante est le « projet Eurocare ». Ce projet, initié en 1990, avait pour objectif de décrire la survie des patients cancéreux dans les pays européens à partir d'informations fournies par plus de 50 registres de cancers de 17 pays européens et d'expliquer les différences éventuellement observées. Elle a permis de produire des chiffres de survie pour les différents pays, tout d'abord pour la période 1978-1985 [1], puis pour la période 1985-1989 [2] et maintenant pour la période 1990-1994 [3]. Cet article présente les premiers résultats de cette dernière étude en comparant les observations faites en France à celles des pays voisins.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude dispose maintenant des données provenant de 67 registres de cancer de population (issus de 20 pays). Nous ne rapporterons ici que les résultats concernant la France et 4 pays voisins, Espagne, Italie, Angleterre, et Pays-Bas (soit 33 registres) ainsi que les résultats moyens pour l'ensemble de l'Europe pour les principales localisations cancéreuses. L'étude porte sur les patients dont le cancer a été diagnostiqué entre 1990 et 1994 et qui ont été suivis au moins jusqu'à fin 1998.

En Europe le taux de couverture par un enregistrement systématique des cancers est variable ; de plus tous les registres existants n'ont pas participé à cette étude. L'échantillon étudié représente une proportion de la population différente dans chaque pays : (63 % en Angleterre, 24 % au Pays-Bas, 15 % en Italie). En France et en Espagne, du fait de l'existence de registres spécialisés, ou parce que les registres n'ont pas réalisé le suivi de toutes les localisations cancéreuses, cette proportion diffère en fonction des cancers (de 10 à 15 % en Espagne, de 3 à 4 % en France - tableaux 1 et 2).

Comme dans la plupart des études en population, cette étude utilise la survie relative afin d'avoir une approximation du risque de décès lié au cancer. La survie relative peut être définie comme le rapport entre le taux de survie observée dans le groupe des malades et celui que l'on aurait observé pour la même période et dans la même région dans une population de même âge et de même sexe. Les calculs de la survie ont été

réalisés en utilisant la méthode d'Hakulinen [4]. La survie à 5 ans est présentée pour différents cancers qui sont définis en suivant les règles de la 10<sup>e</sup> révision de la Classification internationale des maladies (CIM10).

Tableau 1

### Survie relative à 5 ans des patients cancéreux (hommes) dans différents pays d'Europe période de diagnostic 1990-94

Pays	Angleterre	Pays-Bas	France	Italie	Espagne	Europe
<b>Taux de couverture</b>	63 %	24 %	3 à 4 %*	15 %	10 à 15 %°	
<b>Bouche et pharynx</b>	40 38-42	46 40-53	27 24-31	32 30-35	36 33-40	31 29-33
<b>Œsophage</b>	9 8-9	8 6-11	9 7-12	8 6-10	13 10-16	9 8-10
<b>Colon-Rectum</b>	45 45-46	53 51-55	56 53-60	51 49-52	53 51-55	48 48-49
<b>Larynx</b>	65 63-67	73 67-80	51 44-60	67 65-70	66 62-70	60 57-62
<b>Poumon</b>	8 7-8	11 10-12	13 12-15	10 9-11	12 12-13	10 9-10
<b>Mélanome cutané</b>	74 73-76	79 75-84	82 75-89	72 69-74	73 69-79	75 73-77
<b>Prostate</b>	52 51-53	67 63-71	72 67-77	59 57-61	67 63-72	62 60-63
<b>Leucémies</b>	36 35-37	28 24-33	48 43-55	32 29-34	47 42-52	37 35-38

\* Taux de couverture nationale 4 % pour toutes les localisations, sauf bouche et pharynx, larynx, poumon, mélanome cutané et prostate = 3 %

° Taux de couverture nationale 12 % pour toutes les localisations, sauf poumon = 15 % ; mélanome cutané, prostate et leucémies = 10 %

Les résultats des différents registres d'un même pays ont été regroupés pour présenter les résultats par pays. Afin de les rendre comparables, les survies pour chaque pays sont présentées sous la forme de taux standardisés sur l'âge. Ces taux sont obtenus par standardisation directe (population type), en utilisant comme référence pour chaque localisation la population de l'ensemble de l'étude Eurocare, divisée en 5 tranches d'âge.

Les survies pour l'Europe (et leurs intervalles de confiance) ont été calculées en faisant la moyenne de ces taux, pondérée par l'importance de chaque pays en fonction de sa population ou plus exactement du nombre de cas incidents annuellement.

## RÉSULTATS

Les survies relatives à 5 ans étaient, comme on pouvait l'attendre, extrêmement variables en fonction de la localisation du cancer (tableaux 1 et 2). Les cancers de l'œsophage et du poumon avaient le plus mauvais pronostic avec des taux de survie relative moyens pour l'Europe (figurant sur la dernière colonne des tableaux) de 9 à 12 %. À l'opposé les mélanomes cutanés et le cancer du sein présentaient des taux de survie relative supérieurs à 75 %.

De façon générale, la survie des patients cancéreux était meilleure dans les pays d'Europe de l'Ouest que dans ceux de l'Est dont le niveau économique et les dépenses de santé sont moins élevées. Les pays que nous avons choisi de présenter ici avaient donc généralement de meilleurs résultats que la moyenne européenne. Toutefois, les survies

mesurées en Angleterre faisaient souvent exception à cette règle en se situant légèrement en dessous des moyennes européennes.

Il existait pour certaines pathologies des différences importantes entre les pays. Dans le cas des cancers de mauvais pronostic comme le cancer de l'œsophage ou le cancer du poumon, elles étaient moins marquées.

**Tableau 2**

Survie relative à 5 ans des patients cancéreux (femmes) dans différents pays d'Europe période de diagnostic 1990-94						
Pays	Angleterre	Pays-Bas	France	Italie	Espagne	Europe
<b>Taux de couverture</b>	63 %	24 %	3 à 4 %*	15 %	10 à 15 %°	
<b>Bouche et pharynx</b>	49 46-51	57 51-65	44 35-55	48 45-53	53 47-60	48 45-51
<b>Œsophage</b>	13 12-14	9 6-14	10 5-20	10 8-14	23 16-34	11 10-12
<b>Colon-Rectum</b>	47 47-48	54 53-56	61 59-64	53 52-54	55 54-57	51 51-52
<b>Larynx</b>	59 56-63	58 45-76	78 59-100	67 60-74	84 69-100	56 52-61
<b>Poumon</b>	8 8-9	12 11-14	16 12-20	11 10-13	14 11-17	10 9-10
<b>Mélanome cutané</b>	86 85-87	89 86-92	86 81-90	83 81-85	90 86-93	84 83-86
<b>Sein</b>	72 71-72	77 76-79	80 78-81	79 78-80	77 76-79	75 74-75
<b>Col Utérin</b>	61 60-62	67 63-71	66 62-70	64 62-67	67 63-70	60 59-61
<b>Ovaires</b>	28 27-29	30 28-33	33 30-37	32 31-34	39 36-43	32 31-33
<b>Leucémies</b>	38 36-39	40 35-45	58 52-65	31 29-33	44 40-50	38 36-40

\* Taux de couverture nationale 4 % pour toutes les localisations, sauf bouche et pharynx, larynx, poumon, mélanome cutané = 3 %

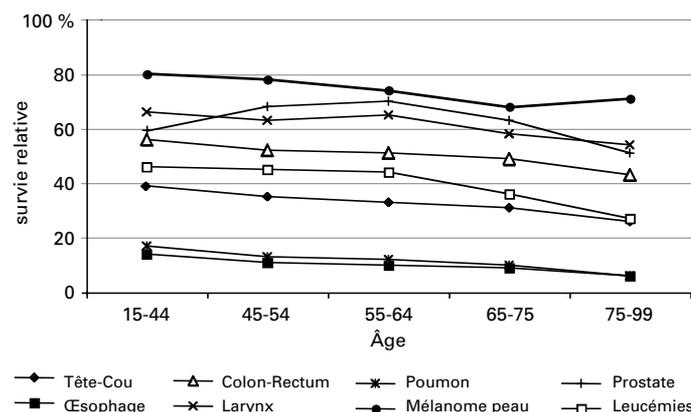
° Taux de couverture nationale 12 % pour toutes les localisations, sauf poumon et sein = 15 % ; mélanome cutané, ovaire et leucémies = 10 %

On observait aussi que, pour une même pathologie, les femmes avaient généralement une survie relative supérieure aux hommes, ceci était particulièrement net pour le mélanome cutané.

La survie, même mesurée en terme de survie relative, était toujours légèrement plus mauvaise pour les malades les plus âgés. Toutefois, la fragilité spécifique de personnes âgées variait en fonction de la localisation cancéreuse. Pour certains cancers, en particulier des cancers hormonodépendants, comme le cancer du sein et le cancer de la prostate, la survie était plus mauvaise pour les malades les plus jeunes que pour ceux d'âge moyen (figures 1 et 2).

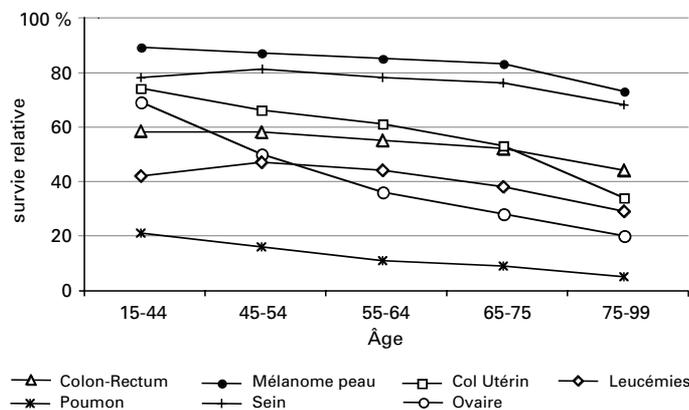
**Figure 1**

**Évolution de la survie des patients cancéreux en fonction de l'âge, hommes, 1990-1994**



**Figure 2**

**Évolution de la survie des patients cancéreux en fonction de l'âge, femmes, 1990-1994**



La survie des patients atteints de mélanome cutané est bonne avec des chiffres atteignant en moyenne en Europe 74 % à 5 ans pour les hommes et 84 % pour les femmes. C'est dans cette localisation que la différence entre les deux sexes est la plus marquée. Contrairement à ce que l'on observait pour les tumeurs ORL, une incidence élevée est plutôt associée à une létalité faible, ce qui serait en faveur d'une plus grande activité diagnostique conduisant à des diagnostics plus précoces.

Il semble en aller de même pour les cancers de la prostate où l'on observe des différences très importantes. Pour ce cancer, les taux d'incidence ne reflètent plus l'incidence réelle mais, depuis le milieu des années 1980, dépendent de l'activité diagnostique et en particulier de la politique adoptée en matière d'utilisation du PSA.

Etudier un ensemble regroupant toutes les leucémies (aiguës et chroniques, lymphoïdes et myéloïdes) n'a pas une grande pertinence clinique, mais cela permet de juger de l'efficacité globale des prises en charge dans les différents pays. La meilleure survie observée en France est retrouvée pour les différents types de leucémies étudiées séparément, sauf pour les leucémies lymphatiques aiguës qui sont les moins fréquentes. Dans le cas des leucémies, compte tenu de l'importance relativement faible du stade dans le pronostic, le rôle d'une prise en charge mieux ciblée et plus efficace peut être évoqué.

L'interprétation des résultats de ces études qui résultent de situation d'observation doit cependant être prudente car différents facteurs influant sur la survie peuvent être à l'origine de nombreux biais.

Schématiquement, considérant que la survie est définie comme le temps écoulé entre la date du diagnostic d'un cancer et la date du décès, tous les facteurs pouvant faire varier l'une de ces deux limites auront une influence sur la mesure de la survie.

Certains facteurs ont un effet réel sur la survie en agissant sur la date du décès. Le plus évident est l'efficacité du traitement car il influe directement sur le cours de la maladie. Des traitements efficaces augmentent la survie des patients en reculant la date de décès, dans le meilleur des cas en guérissant définitivement le patient, au moins en réduisant l'agressivité de la tumeur. À efficacité thérapeutique égale, la survie d'un groupe de malades atteints du cancer sera aussi influencée par la mortalité due aux autres causes que le cancer. Dans l'étude que nous présentons ici cet effet est pris en compte par l'utilisation de la survie relative. Il existe aussi des facteurs agissant au niveau de la date de décès sans que pour autant la survie des patients change réellement, c'est le cas des erreurs de suivi (non identification des décès ou confusion entre personnes). Dans l'étude Eurocare tous les registres n'utilisent pas les mêmes méthodes de suivi. Par exemple, dans le cas où un registre assure le suivi en confrontant son fichier à des listes de personnes décédées et considère tout malade non retrouvé comme vivant à la date de point (suivi passif), la survie sera surestimée en cas d'oublis. Ce mécanisme est évoqué pour expliquer la bonne survie de certains cancers dans les registres espagnols en particulier pour les cancers de mauvais pronostics.

Les mécanismes qui font varier la date de diagnostic sont nombreux et souvent difficiles à identifier car ils peuvent être associés aux facteurs précédents. L'anticipation du diagnostic peut augmenter la survie mesurée de plusieurs mois. Cette anticipation peut être due à une détection plus précoce des symptômes ou à un dépistage. Un diagnostic plus précoce permet de détecter la maladie quand elle est suffisamment limitée pour être traitée efficacement. L'anticipation du diagnostic sera souvent associée à une augmentation des performances des traitements et donc à une réelle amélioration de la survie. Dans le cas du dépistage, un autre phénomène peut avoir une influence sur la survie, il s'agit de la détection sélective de tumeur à évolution lente. Il est difficile de faire la part de chacune de ces composantes dans l'augmentation du délai entre diagnostic et décès, mais l'erreur d'attribuer la totalité de l'allongement de la survie au traitement est souvent faite.

La détection sélective peut être rapprochée d'un autre biais potentiel des études de survie lié aux variations dans la définition des tumeurs. Ces variations peuvent biaiser la mesure de la survie en changeant la date de diagnostic mais aussi en prenant en compte des tumeurs ayant des dynamiques évolutives totalement différentes. Le risque est important pour des tumeurs survenant sur des lésions précancéreuses et lorsque la définition des cas relevant de l'enregistrement varie. C'est ce que l'on peut craindre pour les tumeurs de l'ovaire car les règles de la CMI02 ont inclus les tumeurs borderline et celles de la CMI03 les excluent [9]. Les hémopathies malignes, posent des problèmes semblables.

La sélection des patients ne devrait théoriquement pas être un problème dans le cas des données provenant de registres de population qui par définition sont exempts de biais de sélection. En pratique les variations d'exhaustivité peuvent conduire à des phénomènes analogues si le recensement des cas varie avec leur état évolutif et donc leur pronostic. Les « DCO » (Death Certificate Only), cas recensés sur le seul certificat de décès, sont un exemple particulier de ce problème. Dans de nombreux pays, les registres reçoivent les informations provenant des certificats de décès et partant de ces informations enquêtent pour

retrouver l'histoire du patient. Si aucune information n'est retrouvée, le cas se voit affecter sa date de décès comme date de diagnostic afin de pouvoir être comptabilisé dans les études d'incidence, mais il sera systématiquement exclu des études de survie. Les cas DCO sont a priori de plus mauvais pronostic que les cas ordinaires puisque par définition ils sont décédés de leur cancer. Leur exclusion devrait donc conduire à une surestimation de la survie, mais les procédures de recherche de l'histoire du patient permettent de réintégrer dans les analyses une partie des cas. Il est très probable que l'histoire des cas dont l'information est récupérable est différente de l'histoire de ceux pour lesquels elle ne l'est pas, en particulier dans sa durée. Ainsi les cas réintégrés dans l'analyse sont peut être ceux qui ont le plus mauvais pronostic parmi les DCO. Il est donc difficile de juger de l'importance du biais induit par la non prise en compte des DCO. L'utilisation très systématique des certificats de décès, et donc la meilleure exhaustivité pour les cas de mauvais pronostic, fait partie des explications évoquées pour expliquer les mauvaises survies mesurées par les registres anglais. Les registres français sont « protégés » de ce problème car ils n'ont pas accès aux informations provenant des certificats de décès, mais leur exhaustivité en est d'autant moins bonne ce qui explique peut être une partie des bons résultats français.

## CONCLUSION

Les analyses de survie réalisées à partir des données fournies en routine par les registres apportent des informations très intéressantes pour juger de l'efficacité du système de soins, mais leur fiabilité est dépendante de la qualité de l'enregistrement des cas et du suivi des patients. Du fait du travail et un coût que représentent de telles études dans le contexte réglementaire français (difficulté à connaître les mairies de naissance, absence d'accès au certificat de décès), les registres ont eu du mal à mettre en route ces études en France. Le retard accumulé sur ce point aura probablement disparu pour la prochaine étude Eurocare qui devrait intégrer l'ensemble des registres français.

On observe aussi que ces études de survie présentent rapidement des limites lorsque l'on veut expliquer les phénomènes observés. La collecte de variables supplémentaires (en particulier sur le stade évolutif lors du diagnostic) permettant d'interpréter correctement les résultats et de maîtriser certains biais est indispensable. Toutefois, il n'est pas nécessaire de le faire sur l'ensemble des cas, des échantillons représentatifs sont très probablement suffisants. Ce type d'étude est l'un des objectifs du programme d'observation des cancers mis en place dans le cadre du réseau des registres français avec l'aide de la ligue contre le cancer.

## RÉFÉRENCES

- [1] Berrino F, Sant M, Verdecchia A, et al. (eds): Survival of Cancer Patients in Europe: the Eurocare Study. IARC Scientific Publications No. 132. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1995.
- [2] Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, et al. (eds): Survival of Cancer Patients in Europe: the Eurocare -2 Study. IARC Scientific Publications No. 151. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1999.
- [3] Sant M, Aareleid T, Berrino F, and the Eurocare Working Group. Cancer survival in Europe : the Eurocare study. *Ann Oncol*; 2003; in press.
- [4] Hakulinen T, Abeywickrama KH. A computer program package for relative survival analysis. *Comput Programs Biomed*; 1985; 19:197-207.
- [5] Berrino F, Gatta G and the Eurocare Working Group. Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. *Eur J Cancer*; 1998; 34:2154-61.
- [6] Ménéguez F, Macé Lesec'h J., Ramé JP. et al : Les cancers de la lèvre, de la cavité bucale et du pharynx : incidence, mortalité et tendance (période 1975-1995). *Bull cancer*; 2002; 89;(4):419-29.
- [7] Gatta G, Capocaccia R, Sant M et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a Eurocare high resolution study. *Gut*; 2000; 47:533-8.
- [8] Sant M and the Eurocare Working Group. Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. *Int J Cancer*; 2001; 93:894-901.
- [9] Fritz A, Percy C. Jack A et al. (eds). WHO (World Health Organisation). International Classification of Diseases for Oncology, 3<sup>rd</sup> version, Geneva, 2000.