

# Facteurs pronostiques de survie après cancer: le modèle épidémiologique

Luc Raymond<sup>1,2</sup>, Mirjana Obradovic<sup>2</sup>, Gérald Fioretta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de médecine sociale et préventive, Université de Genève

<sup>2</sup> Registre genevois des tumeurs

## Introduction

De nombreux registres du cancer calculent aujourd'hui des taux de survie en routine, à partir de l'ensemble des cas incidents des diverses localisations [1, 2, 3, 4, 5, 6]. L'objectif avoué est de constituer un indicateur de santé publique, mais l'interprétation des résultats reste sujette à caution. Il est en particulier difficile de distinguer la part qui revient à la qualité de la prise en charge (thérapeutique et surveillance), de celle qui est attribuable à la prévention secondaire (précocité du diagnostic). Dans le présent travail, on tente de mieux préciser la signification intrinsèque de ces séries épidémiologiques, par référence aux séries rétrospectives dites cliniques, établies à partir de données hospitalières, cela à la lumière des facteurs pronostiques (variables modulant le taux de mortalité des patients). Les concepts sous-jacents à l'établissement des deux types de séries sont différents (fig. 1 et 2). Les séries cliniques visent usuellement à estimer le rôle pronostique

de la thérapeutique, en conjugaison avec le stade clinique de la lésion lors du premier traitement. L'âge n'y intervient souvent que comme covariable confondante, dont il s'agit de corriger les effets; les autres caractéristiques individuelles, notamment socio-culturelles (classes sociales, etc.) sont rarement prises en compte.

L'âge et d'autres caractéristiques individuelles sont au contraire envisagés prioritairement dans l'établissement des séries épidémiologiques, au détriment des variables cliniques (thérapeutiques, stade, etc.) supposées implicitement découler des premières. Sans doute, ce postulat simplificateur résulte-t-il partiellement du manque d'informations sur les variables cliniques. Cette approche revient ainsi à tenter de quantifier le pronostic de survie pour des collectifs de malades émanant des divers sous-groupes de la population. Elle vise, en d'autres termes, à l'identification des ensembles de population à haut ou à faible risque en matière de pronostic de survie après cancer. Cette optique conduit indirectement à admettre que le choix de la thérapeutique est principalement dicté par le stade clinique et par l'état général du patient lors du diagnostic; à admettre également que ces deux dernières conditions résultent essentiellement de l'âge et des caractéristiques socio-culturelles du patient. L'hypothèse selon laquelle les variables de ce type pourraient être les facteurs pronostiques prépondérants de la survie en découle tout naturellement.

Les analyses rapportées ci-après tentent de procéder à la vérification de cette hypothèse, à partir de l'ensemble des cas de cancers du sein (sexe féminin) enregistrés dans une population bien définie, durant une période récente.

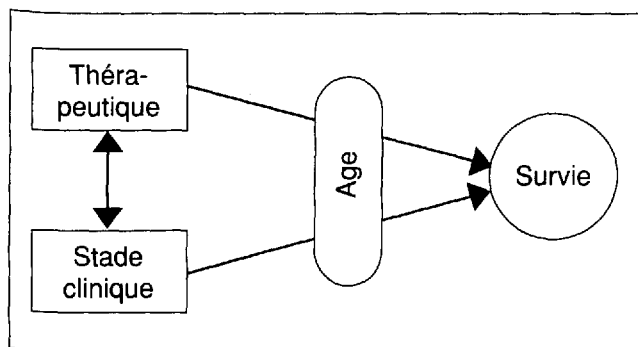


Fig. 1. Concept pronostique en médecine clinique.

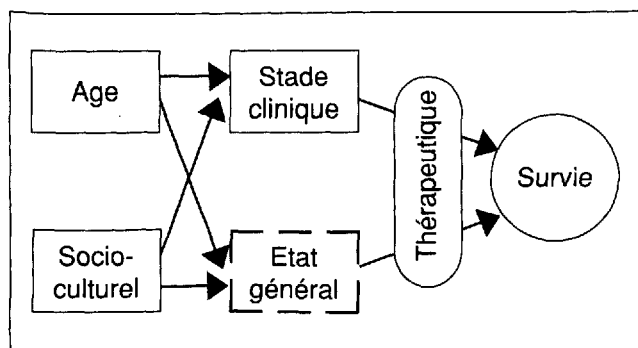


Fig. 2. Concept pronostique dans l'approche «population».

## Matériel et méthodes

Le Registre genevois des tumeurs a eu connaissance de 1448 cas de cancer du sein survenus parmi la population féminine résidant dans le canton, durant les années 1976 à 1982. Des travaux antérieurs ont montré que l'enregistrement des cas était exhaustif. Tous les cas ont été suivis par un double système de follow-up; l'un, passif, consistant en un enregistrement des décès; l'autre, actif, contrôlant périodiquement la résidence des cas supposés vivants et permettant de retrouver rétrospectivement la date d'un départ éventuel ou d'un décès non enregistré. Seuls les cas ayant fait l'objet de ce contrôle périodique sont pris en compte dans les

analyses et seulement pour les périodes «validées» par ledit contrôle. Celui-ci étant quinquennal, les périodes d'observation potentielles sont de 5, 10, 15 ans, etc. En l'occurrence, l'étude ayant été close à fin 1987, seuls les cas incidents des années 1976 et 1977 pouvaient être suivis 10 ans (399 cas); les cas survenus ultérieurement ne pouvaient intervenir au plus que pour 5 ans d'observation dans les calculs.

Le rôle pronostique des diverses variables a été estimé par application du modèle de Cox [7]. Rappelons que ce modèle repose sur l'hypothèse que le taux de mortalité auquel est sujet un groupe de malades présentant des caractéristiques spécifiques est proportionnel à un taux de base (inconnu) qui ne dépend que du délai écoulé depuis l'origine (ici le diagnostic).

Ainsi, en notant ce taux de base:

$$\lambda_0(t)$$

le taux de mortalité auquel est soumis un malade présentant une caractéristique z est égal à:

$$\lambda(t,z) = \lambda_0(t) \cdot e(\beta \cdot z)$$

$\beta$  étant le coefficient de régression de la caractéristique z. Le taux relatif de mortalité (risque relatif) de celui qui présente cette caractéristique est ainsi:

$$RR(z) = e(\beta \cdot z)$$

Le modèle étant multiplicatif, le taux relatif d'un patient présentant simultanément les caractéristiques x, y et z vaut:

$$RR(x,y,z) = RR(x) \cdot RR(y) \cdot RR(z)$$

L'estimation du modèle est basée sur la méthode du maximum de vraisemblance. La méthode permet notamment de tester l'effet d'une variable à n modalités, en comparant deux modèles qui diffèrent par l'intégration ou non de cette variable. Le test est effectué en calculant une statistique T qui correspond au double de la différence entre les logarithmes de la vraisemblance des deux modèles. T se distribue selon chi-carré, à n-1 degrés de liberté.

Les courbes de survie observées (données brutes) ont été établies par la méthode de Kaplan-Meyer [8].

Le tableau 1 présente la définition des diverses modalités des variables dont l'effet pronostique a été testé. Sur les n modalités d'une variable, seules n-1 de celles-ci peuvent être interprétées, la première étant utilisée comme référence et n'apportant pas d'information.

La thérapeutique se rapporte à l'ensemble des traitements curatifs administrés durant la période post-diagnostique, mais à l'exclusion de ceux qui sont entrepris à la suite d'une récidive.

### Résultats

Dans une optique de santé publique, il peut être jugé utile de connaître la courbe de survie de certains

Tab. 1. Liste et définition des variables.

Variables	Modalités	Définition
Age	< 50 50 – 69 70 +	
Stade	Localisé régional à distance inconnu	Système SEER
Thérapeutique	Chirurgie Chir + RX Chimio Autres Sans/Inc.	Chir. curative exclusiv. Chir. curative + RX exclusiv. Avec/sans autres thérap. Autres thérap. (sans chimio) Non traités/trait. inconnu
Classe sociale (d'après le chef de famille)	Manuels Cl. Moyennes Cl. Sup. inconnu	Qualifiés/non qualifiés Employés/petits indép. Cadres et indép.
Etat civil	Célibataire Marié Veuf Divorcé	Séparés inclus
Nationalité	Francophone Latin Anglo-Saxon Autres	Suisse/France Espagne/Italie/Portugal Pays germaniques inclus
Filière de soins (1 <sup>er</sup> traitement)	Hôpital Privé	Hôpitaux publics Médecine de ville

groupes spécifiques de cas, sans correction des effets d'aucune autre variable. A titre d'exemple, les figures 3 et 4 représentent de telles courbes pour des collectifs définis respectivement selon une variable de type clinique (le stade) et selon une caractéristique individuelle (la couche sociale). Elles sont l'occasion de vérifier l'effet pronostique très important et d'ailleurs bien documenté du stade, ainsi que l'effet réduit, bien que statistiquement significatif, de la couche sociale.

Dans une optique clinique, on peut notamment s'intéresser aux effets du traitement, éventuellement après contrôle du stade – dont découle largement le protocole thérapeutique – et de l'âge. Le tableau 2 présente les résultats obtenus par l'ajustement successif de quatre modèles, pour lesquels le traitement chirurgical (comme unique traitement) est adopté comme référence (RR = 1). Lorsque seule est considérée la variable définissant la thérapeutique, donc sans correction des effets du stade et de l'âge, on notera comme attendu l'augmentation des taux relatifs de mortalité pour tout traitement autre que chirurgical avec ou sans radiothérapie associée (modèle Ca). Les différences entre ces taux se réduisent légèrement après correction de l'âge (modèle Cb) et dans une mesure encore beaucoup plus large après correction du stade (modèle Cc). C'est évidemment lorsque ces deux variables de confusion sont simultanément prises en compte que le nivel-

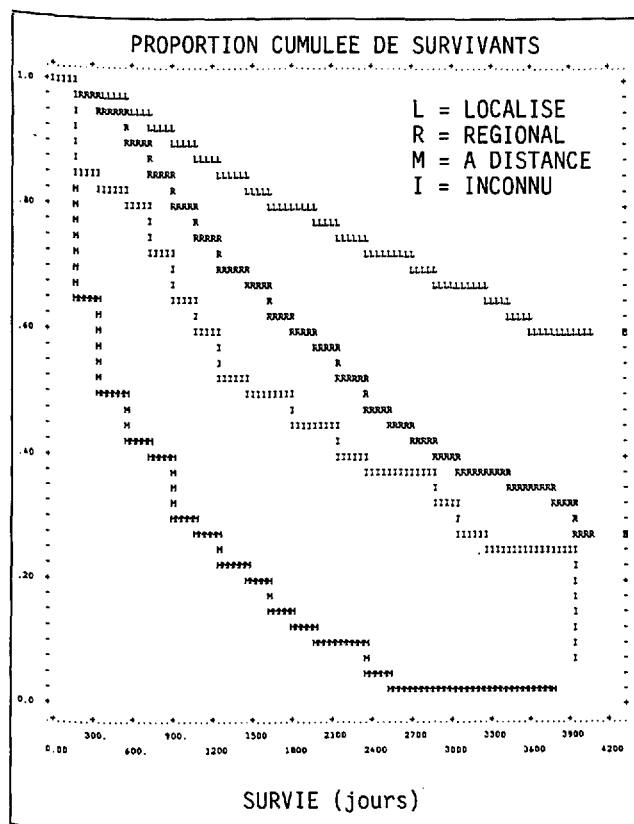


Fig. 3. Taux de survie du cancer du sein selon le stade.

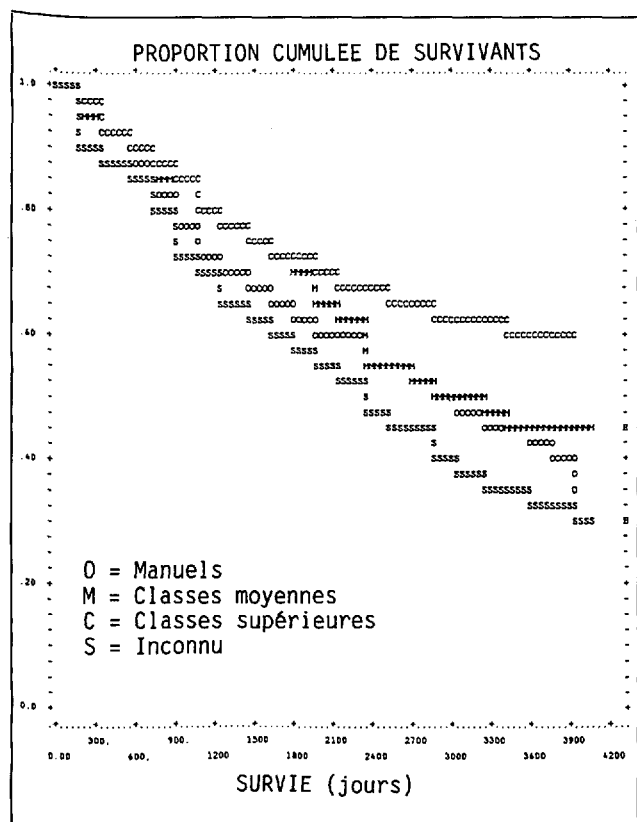


Fig. 4. Taux de survie du cancer du sein selon la classe sociale.

Tab. 2. Effet pronostique de la thérapeutique selon divers modèles cliniques.

	Risque relatif de mortalité ( $e\beta$ ), en cas de				
	Chirurgie	Chir+RX	Chimio	Autres	Sans/Inc
<b>Modèle Ca</b>					
Effet brut	1	0.90	1.82	5.34	4.46
<b>Modèle Cb</b>					
Age corrigé (T = 144.6)	1	1.06	2.47	3.45	3.24
<b>Modèle Cc</b>					
Stade corrigé (T = 89.5)	1	0.79	0.99	2.32	3.00
<b>Modèle Cd</b>					
Age et stade corrigés (T = 48.8)	1	0.89	1.40	1.75	2.27

lement des effets des diverses thérapeutiques est le plus net (modèle Cd).

La réduction progressive de la statistique T mesurant l'effet du traitement, d'un modèle au suivant, confirme d'ailleurs la diminution du rôle pronostique de cette variable, après contrôle de l'âge et/ou du stade. L'effet pronostique du traitement reste cependant statistiquement significatif.

Comme rappelé plus haut, l'approche épidémiologique a implicitement pour ambition d'expliquer les différences de survie par le seul recours aux caractéristiques individuelles, dans l'idée que celles-ci conditionnent pour l'essentiel la précocité du diagnostic, donc le choix de la thérapeutique. Cette optique conduit à introduire d'entrée de cause toutes les variables de ce type dans le modèle, afin de juger du rôle pronostique

Tab. 3. Effet (net) de chaque variable selon le modèle épidémiologique de base.

Modèle Ea	$e\beta$	p<
<50	1	
50-69	1.18	0.001
70+	2.44	
Francophone	1	
Latin	0.74	ns
Anglo-Saxon	1.17	
Autres	1.15	
Manuels	1	
Cl. Moyennes	0.92	ns
Cl. Sup.	0.90	
Inconnu	0.85	
Célibataire	1	
Marié	0.73	0.01
Veuf	1.04	
Divorcé	0.92	
Hôpital	1	0.001
Privé	0.71	

de chacune d'entre elles après contrôle de toutes les autres (tab. 3, modèle Ea). En l'occurrence, la variable caractérisant la filière de soins, dont l'interprétation sera examinée plus loin (cf. discussion), a été également considérée. Trois variables seulement se révèlent modifier significativement le pronostic: l'âge, comme facteur aggravant, l'état civil (et en l'occurrence le fait d'être marié) ainsi qu'une prise en charge par la filière de soins dite privée, comme facteurs protecteurs.

On peut désirer savoir dans quelle mesure l'adjonction des variables cliniques au modèle strictement épidémiologique améliore le pronostic. Les modèles Eb, Ec et Ed permettent de répondre à cette question (tab. 4).

Tab. 4. Amélioration du modèle épidémiologique lors de l'introduction de variables cliniques.

	T	D.L.
<b>Modèle Eb</b> modèle de base + stade (amélioration)	285.5	3
<b>Modèle Ec</b> modèle de base + traitement (amélioration)	130.1	4
<b>Modèle Ed</b> modèle de base avec stade + traitement (amélioration)	43.2	4

C'est le stade dont l'effet pronostique supplémentaire est le plus marqué, bien que l'effet de la thérapeutique soit, lui également, important. En revanche, ce dernier effet se réduit considérablement, en se rapprochant de la limite de signification, lorsque le stade a déjà été préalablement intégré au modèle de base (modèle Ed).

### Discussion

Les résultats présentés n'ont aucunement la prétention de fournir une estimation des effets du traitement, estimation qui reste d'ailleurs délicate par l'observation rétrospective. Ce n'est notamment que lorsque le protocole thérapeutique applicable à un stade donné a présenté des différences bien caractérisées d'une époque à l'autre ou d'un centre à l'autre que l'on peut espérer conclure de ce point de vue. En intégrant dans une même analyse l'ensemble des stades et des thérapeutiques, l'approche multivariée, telle que réalisée ici, ne remplit pas ces conditions. Le caractère grossier des catégories thérapeutiques constitue un autre obstacle à cette évaluation.

Le présent travail avait plus modestement pour objectif de vérifier l'hypothèse selon laquelle les variables de type épidémiologique dont disposent souvent les registres du cancer pouvait permettre d'émettre un pronostic de survie consistant. Force est de reconnaître que cette hypothèse ne s'avère en l'occurrence que très partiellement fondée. Les analyses réalisées permettent pourtant de vérifier que les informations théra-

peutiques n'ont qu'un rôle relativement secondaire dans un modèle pronostique de type clinique, où le stade et même l'âge conservent l'effet le plus important. Ce résultat suggère d'ailleurs la relative homogénéité des pratiques thérapeutiques à stade et à âge égal. En revanche, les résultats établis dans une optique épidémiologique montrent que le pronostic basé sur les seules caractéristiques individuelles pouvait être sensiblement amélioré par la prise en compte du stade, ainsi qu'à un moindre degré par celle de la variable thérapeutique. Les postulats sur lesquels reposait implicitement l'hypothèse, à savoir que le stade au diagnostic comme l'action thérapeutique qu'il requiert étaient largement fonction des variables épidémiologiques, s'en trouvent indirectement contestés. Dans la mesure où les registres du cancer entendent participer à l'étude des facteurs conditionnant la survie à partir de l'ensemble des cas déclarés, les divers résultats obtenus devraient donc les inciter à intégrer systématiquement au dossier de base les informations cliniques accessibles, à commencer par le stade. La connaissance de celui-ci est par ailleurs indispensable à l'évaluation des actions de prévention secondaire. Il conviendrait alors d'analyser de façon approfondie les relations entre caractéristiques individuelles et données cliniques.

Sur le plan descriptif, la publication de séries épidémiologiques globales ou ventilées par groupes d'âges conserve cependant tout son intérêt, lorsque son objectif est limité à une fonction d'indicateur de résultat, contrôlant l'efficacité du système sanitaire dans son ensemble et assurant une base de fixation des priorités.

L'introduction simultanée de toutes les caractéristiques individuelles dans le modèle épidémiologique permet de juger des effets respectifs de chacune d'entre elles, en ignorant les autres. En l'occurrence, on aura constaté que la variable caractérisant la couche sociale a ainsi perdu son pouvoir pronostique décrit pourtant par de nombreux auteurs [9–15]. Des analyses antérieures ont montré que, dans les conditions locales, leur caractère discriminant, pourtant réel, s'effaçait devant celui de l'indicateur que constitue la dichotomisation de l'appareil de soin entre secteur public et privé [16]. A Genève, les patientes atteintes de cancer du sein ont en effet une survie très sensiblement améliorée lorsqu'elles sont traitées dans le cadre du secteur privé. Ce phénomène est attribué au fait que le médecin de premier recours relève plus fréquemment de la médecine privée, d'où un effet de sélection des bons cas en faveur de cette dernière, dont l'équipement est moins bien adapté à la prise en charge des cas lourds. Des analyses conduites sur les mêmes bases ont montré également que cet effet de sélection n'était que très partiellement corrigé par la prise en compte de la variable définissant le stade; on peut en conclure que celle-ci ne caractérise pas de façon suffisamment fine les divers aspects de développement de la maladie et de l'état général du patient. Ainsi, à en

juger par sa nature et par ses effets, la variable filière de soins se manifeste comme un marqueur de la couche sociale et du diagnostic, au sens le plus large du terme. Le pronostic amélioré dont bénéficient les mariés, déjà observé [17], est à considérer dans une même optique. Il doit être interprété en référence avec les taux de mortalité systématiquement plus favorables enregistrés chez les personnes mariées dans les sociétés occidentales.

Il reste que les résultats obtenus par ces diverses analyses et l'interprétation qui peut en être donnée sont sans doute conditionnés par le caractère restreint de données locales et limitées au seul cancer du sein. Ils demandent confirmation sur une base élargie.

### Résumé

L'étude de la survie des patients a pour principal objectif l'évaluation de la qualité de leur prise en charge. Lorsque le calcul se base sur les cas hospitalisés (survie clinique), il vise essentiellement à établir les effets de la thérapeutique, en général après prise en compte des caractéristiques diagnostiques de la lésion (stades, etc.). Lorsque la survie est calculée dans le cadre d'une population démographiquement définie (survie épidémiologique), le calcul rend compte de la qualité des soins mais aussi des modalités de recours au système de soins. Or, celles-ci varient en fonction de caractéristiques individuelles et socio-culturelles. Les variables pronostiques les plus intéressantes de la survie épidémiologique peuvent être celles qui délimitent les groupes de cas en fonction du stade de diagnostic et des filières de soins. Dans un registre du cancer, les indicateurs thérapeutiques apparaissent ainsi autant comme des variables à expliquer que comme des variables explicatives. Cette problématique est illustrée par l'exemple du cancer du sein, à Genève. L'analyse repose sur la régression multiple selon Cox.

### Zusammenfassung

**Variablen, die mit der Letalität der Krebspatienten im Zusammenhang stehen: das epidemiologische Modell**  
Untersuchungen über die Überlebenschance von Krebspatienten haben als erstes Ziel, die Evaluation der Qualität der medizinischen Versorgung. Bezieht sich die Analyse auf hospitalisierte Patienten (klinische Letalität), so richtet sie sich vor allem auf die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlungsmethoden, wobei in der Regel diagnostische Kriterien, wie das Tumorstadium, berücksichtigt werden. Wird die Letalität hingegen auf alle Patienten in einer Bevölkerung bezogen (epidemiologisches Modell), so erfasst die Analyse neben der Wirksamkeit der Behandlungsmethoden auch den Zugang der Bevölkerung zum medizinischen Angebot. Dieses wird durch die soziokulturelle Situation und durch die Einstellung des Einzelnen mitbestimmt. Unter den Variablen aus dem epidemiologischen Modell sind jene am interessantesten, die unter Berücksichtigung der Art der medizinischen Versorgung und des Tumorstadiums, Gruppen unterschiedlicher Prognose abgrenzen. In einem Krebsregister aufgeführte Angaben zur Therapie müssen im epidemiologischen Modell darum oft als abhängige und als unabhängige Variablen einbezogen werden. Diese Problematik wird am Beispiel der Daten des Genfer Registers über die Brustkrebspatientinnen erläutert.

### Summary

**Prognostic Factors for Cancer: the Epidemiologic Model**  
Quality of care assessment is one of the principal issues considered when studying the survival of cancer patients. Survival rates based on hospital series («clinical survival») essentially aim at evaluating the impact of therapy, taking into account the stage of the tumor. When, on the other hand, survival rates refer to a demographically defined

population («epidemiologic survival») they depend not only on quality of therapy but also on differentials in access to health services which in turn condition partly the stage at time of diagnosis and therapy selection. Since these patterns of access can vary according to socio-cultural characteristics, the epidemiologist is tempted to focus the prognostic analysis of survival on these characteristics. In a cancer registry setting, clinical indicators (stage of the lesions, type of health care institution and therapy) must not be neglected. Rather, these must be analyzed both as co-factors of survival and as phenomena to be explained in their own right. Issues relating to this topic are discussed using the example of breast cancer in Geneva.

### Bibliographie

- [1] Waterhouse J.A.H.: Cancer Handbook of Epidemiology and Prognosis. Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1974.
- [2] Hakulinen T., Pukkala E., Hakama M., Lehtonen M., Saxén E., Teppo L.: Survival of Cancer Patients in Finland in 1953-1974. *Annals of Clinical Research*. 13: Suppl. 31, 1981.
- [3] The Cancer Registry of Norway: Survival of Cancer Patients. Case diagnosed in Norway 1968-1975. Oslo, 1980.
- [4] Registre genevois des tumeurs: Cancer à Genève. Incidence - Survie - Mortalité, 1970-1983. Genève, 1984.
- [5] Levi F.: Survie en cas de cancer dans le canton de Vaud. Rapport statistique descriptif. Cas incidents 1974-1980. Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive. Lausanne, 1986, 67 p. (Cah Rech Doc IUMSP, N° 4).
- [6] Schraub S., Belon-Leneure M., Bourgeois P., Mercier M.: Survie de localisations cancéreuses. L'expérience du registre des tumeurs du Doubs. *Rev. épidém. et santé publ.* 1986; 34: 353-358.
- [7] Cox D.R.: Regression models and life tables (with discussion). *J.R. Stat. Soc. B*, 1972; 34: 187-220.
- [8] Kalbfleisch J.D., Prentice R.L.: The Statistical Analysis of Failure Time Data. John Wiley and Sons, New York, 1980.
- [9] Keirn W., Metter G.: Survival of Cancer Patients by Economic Status in a Free Care Setting. *Cancer*. 1985; 55: 1552-1555.
- [10] Chirikos T.N., Reiches N.A., Moeschberger M.L.: Economic Differentials in Cancer Survival: A Multivariate Analysis. *J Chron Dis*. 1984; 37: 183-193.
- [11] Berg J.W., Ross R., Latourette H.B.: Economic Status and Survival of Cancer Patients. *Cancer*. 1977; 39: 467-477.
- [12] Vågerö D., Persson G.: Cancer Survival and Social Class in Sweden. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1987; 41: 204-209.
- [13] Dayal H.H., Power R.N., Chiu C.: Race and Socio-Economic Status in Survival from Breast Cancer. *J Chron Dis*. 1982; 35: 675-683.
- [14] Boutron M.C., Faivre J., Milan C., Bedenne L.: Influence de l'environnement social sur le pronostic des cancers digestifs. Acta de la XII<sup>e</sup> réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine. Ponza, 28-29 mai 1987, Lyon 1988.
- [15] Rimpela A.H., Pukkala E.I.: Cancers of Affluence: Positive Social Class Gradient and Rising Incidence Trend in some Cancer Forms. *Soc. Sci. Med.* 1987; 24: 7: 601-606.
- [16] Raymond L., Gasser A., Levi F., Fioretti G.: Taux de survie hospitaliers et épidémiologiques: résultats paradoxaux enregistrés à Genève. *Schweiz. Krebs-Bulletin*. 1988; 1: 11-14 et 2: 8-11.
- [17] Goodwin J.S., Hunt W.C., Key C.R., Samet J.M.: The Effect of Marital Status on Stage, Treatment, and Survival of Cancer Patients. *JAMA*. 1987. 258: 3125-3130.

Adresse pour correspondance:

M. Luc Raymond  
Registre genevois des tumeurs  
55, boulevard de la Cluse  
CH-1205 Genève