

Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013

Étude à partir des registres
des cancers du réseau Francim
Partie 2 – Hémopathies malignes
Synthèse

Auteurs

Alain Monnereau
Zoé Uhry
Nadine Bossard
Anne Cowppli-Bony
Nicolas Voirin
Patricia Delafosse
Laurent Remontet
Xavier Troussard
Marc Maynadié

Étude collaborative

Réseau français des registres de cancers (Francim), service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), Institut de veille sanitaire (InVS), Institut national du cancer (INCa), dans le cadre du programme de travail partenarial (PTP) relatif à la surveillance et à l'observation des cancers à partir des registres.

Réalisation de l'étude

Collecte des données, interprétation et commentaires : registres du réseau Francim - Edouard Cornet, Anne Cowppli-Bony, Patricia Delafosse, Sandra Le Guyader-Peyrou, Marc Maynadié, Alain Monnereau, Morgane Mounier, Xavier Troussard, ainsi que Pascale Cony Makhoul (service d'hématologie, Centre hospitalier (CH) Annecy-Genevois, groupe FILMC).

Analyse statistique : service de biostatistique des HCL – Zoé Uhry (InVS, HCL), Nicolas Voirin, Nadine Bossard, Laurent Remonet.

Coordination de la publication

InVS : Florence de Maria, Nathalie Beltzer

INCa : Philippe-Jean Bousquet, Lionel Lafay

Remerciements

Toutes les sources de données qui contribuent à l'enregistrement des cancers par les registres, en particulier les laboratoires et services d'hématologie, les laboratoires et services d'anatomie et de cytologie pathologiques, les cliniciens généralistes et spécialistes en hémato-oncologie ou d'organe, les Départements de l'information médicale (DIM) des établissements de soins publics et privés, les échelons locaux des services médicaux de l'Assurance maladie.

L'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

Jacqueline Clavel pour sa relecture de l'ouvrage.

Conception et réalisation graphique

La maquette, la mise en page et la couverture ont été réalisées par Cloé Brisset (InVS), avec la participation de Charlotte Brault (InVS).

Financement

InVS, INCa

INTRODUCTION

La survie est un indicateur phare de la surveillance des cancers permettant de juger de l'efficacité des prises en charge et des actions mises en œuvre dans les plans cancers successifs, dont le dernier couvre la période 2014-2019.

Le réseau français des registres des cancers (Francim), le service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (INCa) ont élaboré et mis en œuvre un programme de travail partenarial afin d'optimiser l'utilisation des données issues des registres et mettre à disposition de manière régulière, les principaux indicateurs épidémiologiques utiles à la connaissance et à la prise en charge des cancers. Les données issues des registres du réseau Francim sont regroupées au sein d'une base commune administrée conjointement avec le service de biostatistique des HCL. Ces données permettent d'estimer la survie en population générale, c'est-à-dire sans biais de sélection.

Cette monographie porte sur la survie des personnes atteintes d'hémopathie maligne en France et constitue le second volet sur le thème de la survie des cancers en population générale en

France, après la publication de la survie des personnes atteintes de tumeurs solides [1]. Il a été réalisé à partir des données des registres du réseau Francim et s'inscrit dans le cadre de la publication régulière d'indicateurs épidémiologiques sur les cancers en France.

Nous avons fait le choix de présenter séparément la survie des principales entités d'hémopathie maligne pour être en cohérence avec les dernières évolutions des classifications et des recommandations internationales sur le sujet, tout en répondant à un besoin clinique d'information par entité.

Cette troisième étude de survie a pour objectif principal de fournir des estimations actualisées de la survie à 1, 3, 5 et 10 ans après un diagnostic d'hémopathie maligne. Les tendances de la survie, c'est-à-dire son évolution en fonction de la période de diagnostic, sont également présentées. De plus, pour la première fois en France, des estimations de la survie à 15 ans sont fournies.

Cette plaquette décrit brièvement le matériel et les méthodes utilisés dans le cadre de cette étude et présente les principaux résultats.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La présente étude porte sur les nouveaux cas d'hémopathies malignes, âgés de 15 ans ou plus, diagnostiqués entre 1989 et 2010 dans un des 16 départements métropolitains couverts par un registre des cancers, soit 35 520 cas incidents. Le recueil du statut vital a été réalisé par l'ensemble des registres selon une procédure standardisée avec une mise à jour au 30 juin 2013.

Nous rapportons les estimations de la survie de 16 entités cliniques d'hémopathies malignes classées selon la 3^e édition de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O-3) en intégrant quatre nouvelles hémopathies malignes (le lymphome à cellules du manteau, le lymphome de la zone marginale, la leucémie aiguë myéloïde de type promyélocytaire et les syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs). La survie de ces nouvelles entités a été étudiée sur la période de diagnostic 2003 à 2010, de façon à respecter un délai de deux ans après la publication de la classification CIM-O-3. La survie des hémopathies malignes qui étaient déjà bien identifiées dès 1989, comme le lymphome de Hodgkin, la leucémie myéloïde chronique ou les leucémies aiguës myéloïdes, a été étudiée sur toute la période de 1989 à 2010. Enfin, pour certaines hémopathies lymphoïdes reconnues dès la publication de la classification REAL (Revised European-American classification of lymphoid neoplasms), comme le lymphome folliculaire ou le lymphome diffus à grandes cellules B, c'est la période 1995-2010 qui a été retenue pour permettre d'utiliser toute l'information disponible, estimer la survie à long terme (10 ans, 15 ans) et analyser les tendances de la survie en fonction de la période de diagnostic.

La méthode utilisée dans cette monographie estimant la survie est la même que celle utilisée pour les tumeurs solides [1]. Pour chaque entité d'hémopathie maligne, les analyses ont été structurées en trois parties :

- la première partie décrit la survie à 1, 3 et 5 ans des sujets atteints d'une hémopathie maligne diagnostiquée durant la période la plus récente (2005-2010), globalement, par sexe et catégorie d'âge ;
- la deuxième partie décrit les tendances de la survie à 1, 5 et 10 ans des sujets atteints d'une hémopathie maligne diagnostiquée entre 1989 et 2010, globalement, par sexe et catégorie d'âge ;
- la troisième partie décrit la survie à long terme (15 ans) des sujets âgés de moins de 75 ans au moment de leur diagnostic d'hémopathie maligne porté entre 1989 et 1998, par catégorie d'âge.

Le contenu des résultats diffère selon l'information disponible pour chaque hémopathie maligne. Les tendances de la survie, en particulier, sont décrites de façon plus ou moins détaillée selon les périodes et les effectifs disponibles.

Ce rapport présente deux types d'indicateurs de survie (à 1, 3, 5, 10 et 15 ans) :

- l'estimation de la survie observée, c'est-à-dire quelle que soit la cause de décès (décès lié à l'hémopathie maligne ou à une autre cause) ;

- l'estimation de la survie nette, qui est la survie que l'on observait dans la situation théorique où la seule cause de décès possible serait le cancer étudié.

La survie nette est le seul indicateur permettant de comparer la survie entre périodes ou pays différents car il prend en compte les différences liées à la mortalité autre cause d'un pays à l'autre ou d'une période à l'autre. Cet indicateur est d'un intérêt majeur pour cette monographie dont un des objectifs principaux est de présenter les tendances de la survie au cours du temps, pour chaque entité d'hémopathie maligne. La survie nette est en outre standardisée sur l'âge. En dehors de ce besoin de comparaison, ou pour mesurer le pronostic individuel en situation clinique, on utilisera préférentiellement la survie observée.

Cette monographie présente également, sous forme de graphiques, la dynamique du taux de mortalité en excès en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic, globalement et pour différentes catégories d'âge. Elle renseigne sur deux périodes très importantes du suivi : la mortalité en excès à très court terme (dans les mois qui suivent le diagnostic) et 5 ans après le diagnostic.

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

Survie nette sur la période la plus récente (2005-2010)

Survie selon le sexe

Le premier résultat de cette étude est la confirmation, comme pour les tumeurs solides, d'une forte hétérogénéité de survie entre les différentes entités cliniques étudiées. Pour la période 2005-2010, la survie nette standardisée à 5 ans varie de 22 % pour les leucémies aiguës myéloïdes à 87 % pour le lymphome de la zone marginale.

Sept des seize hémopathies malignes étudiées ont un pronostic favorable avec une survie nette standardisée à 5 ans au moins égale à 75 %. Elles représentent 45,5 % des hémopathies malignes diagnostiquées. Parmi ces sept entités cliniques, cinq d'entre elles sont des hémopathies lymphoïdes (lymphome de la zone marginale, LLC/lymphome lymphocytaire, lymphome folliculaire, lymphome de Hodgkin et lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström) auxquelles s'ajoutent deux syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique et autres syndromes myéloprolifératifs chroniques). À l'inverse, deux hémopathies malignes ont un pronostic défavorable (survie nette standardisée à 5 ans inférieure à 33 %) et représentent 10 % des nouveaux cas diagnostiqués. Il s'agit des leucémies aiguës myéloïdes et des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs.

Globalement, on observe une faible différence de la survie des hémopathies malignes selon le sexe (tableau 1). L'estimation de la survie standardisée à 5 ans est plus élevée chez la femme de 3 à 5 points pour la plupart des entités cliniques étudiées. Cette différence de survie est plus forte pour les syndromes myéloprolifératifs (autres que LMC) (14 points) et le lymphome lymphoplasmocytaire/ macroglobulinémie de Waldenström (7 points). Ces différences pourraient en partie s'expliquer par une fréquence plus élevée des comorbidités chez l'homme. En effet, certaines comorbidités limitent la faisabilité d'un traitement optimal et imposent des réductions de doses ou des traitements incomplets pour limiter les toxicités graves. Une autre explication possible de ces différences par sexe serait une prévalence plus élevée des facteurs de risque chez l'homme.

Survie selon l'âge

De façon générale et comme observé pour les tumeurs solides, la survie des hémopathies malignes diminue avec l'âge. La différence de survie entre les sujets les plus jeunes et les plus âgés est nettement plus élevée pour les hémopathies malignes agressives, ce qui témoigne d'un effet lié à un excès de mortalité des patients les plus âgés durant la première année après le diagnostic. Cette observation traduit la forte létalité de ces maladies à court terme ainsi qu'une difficulté à contrôler leur évolution sans recours aux traitements intensifs dont l'usage est plus souvent contre indiqué chez les sujets les plus âgés. La différence de survie à 5 ans entre les sujets les plus jeunes et les plus âgés est moins élevée pour les hémopathies malignes d'évolution indolente comme le lymphome de la zone marginale, la LLC/lymphome lymphocytaire et le lymphome folliculaire (de 16 à 21 points). La surmortalité des sujets âgés s'interprète aussi par un impact des comorbidités dont le rôle est prépondérant sur le choix des traitements. L'absence de faisabilité de certaines stratégies thérapeutiques chez les patients les plus âgés peut également expliquer en partie une plus faible survie, bien que les pratiques de prise en charge des patients âgés aient fortement évoluées dans le temps avec la mise en place d'unités d'onco-gériatrie. De même, les pratiques diagnostiques et les explorations sont souvent plus limitées chez les patients âgés, à l'origine de traitement non optimal et/ou plus tardif.

Tendances de la survie nette entre 1989 et 2010

L'analyse des tendances de la survie a pu être réalisée pour neuf entités cliniques d'hémopathie maligne représentant deux tiers des cas incidents (figures 1a et 1b).

Une amélioration significative de la survie nette standardisée à 5 ans est observée pour la leucémie myéloïde chronique (+34 points entre 1989 et 2010), le lymphome folliculaire (+18 points entre 1995 et 2010) et le lymphome diffus à grandes cellules B (+18 points entre 1995 et 2010). Ces améliorations sont observables dans les deux sexes et pour toutes les catégories d'âge sauf pour le lymphome folliculaire dont l'amélioration de la survie concerne uniquement les patients à partir de 55 ans.

Les progrès obtenus par la recherche clinique se traduisent donc par une meilleure survie en population générale pour ces trois localisations hématologiques. L'accès et l'utilisation de nouveaux traitements efficaces et peu toxiques (inhibiteurs des tyrosine kinases, anticorps monoclonaux anti-CD20) expliquent en grande partie ces observations, même si une amélioration générale de la prise en charge des patients peut certainement avoir contribué à ces bons résultats (par une meilleure identification des groupes de patients de pronostic homogène conduisant à des décisions thérapeutiques optimales, ou une meilleure prise en charge initiale de la maladie, en particulier chez les patients âgés).

Pour les autres hémopathies malignes étudiées, on observe une amélioration plus faible de la survie à 5 ans. Pour le myélome multiple et plasmocytome, la tendance à l'amélioration est de +11 points entre 1995 et 2010 ce qui s'explique probablement par l'usage de protocoles plus intensifs utilisés chez les sujets jeunes, mais également par un changement de définition de la maladie durant la période d'étude. Pour la LLC/lymphome lymphocytaire et le lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström, la survie nette standardisée à 5 ans progresse respectivement de 8 et 10 points sans tendance claire par catégorie d'âge. La ou les causes de ces tendances à l'amélioration de la survie restent difficilement identifiables, entre un progrès de la prise en charge ou l'utilisation de combinaisons thérapeutiques plus efficaces, et les modifications de définition des maladies ou une évolution des pratiques diagnostiques. Pour les autres localisations hématologiques étudiées, la survie s'améliore globalement peu, sauf chez les sujets jeunes atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de leucémie/lymphome lymphoblastique. Enfin, la survie du lymphome de Hodgkin reste stable et fait actuellement l'objet d'une analyse des tendances par sous-type histologique afin de mieux comprendre cette observation.

COMPARAISON À L'ÉTUDE INTERNATIONALE EUROCARE-5

Les résultats de cette étude rendant compte de la survie des hémopathies malignes en France sont concordants avec ceux de la littérature internationale. À l'échelle européenne, on dispose des dernières estimations de l'étude Eurocare-5 présentant la survie relative à 5 ans pour huit entités cliniques d'hémopathies malignes diagnostiquées entre 2000 et 2007 [2]. La survie relative à 5 ans des hémopathies malignes en France se situe au-dessus de la moyenne européenne pour chacune des huit entités cliniques étudiées et parmi les plus élevées des pays européens participant à l'étude, voire au premier rang pour la leucémie myéloïde chronique (71,6 % vs 52,9 % pour la moyenne européenne).

En Europe, l'amélioration de la survie de certaines hémopathies malignes a également été constatée à partir des données de l'étude Eurocare-5 comme la leucémie myéloïde chronique, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire et à un moindre degré, le myélome [3].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La survie des hémopathies malignes est fortement contrastée selon la localisation hématologique considérée.

Le principal résultat de cette troisième étude portant sur les hémopathies malignes en France est celui d'une amélioration de la survie de la majorité d'entre elles (hormis le lymphome de Hodgkin). Les progrès obtenus par l'accès à des nouveaux traitements et l'amélioration des traitements existants semblent se traduire par une meilleure survie en population générale. L'amélioration de la survie, majeure pour la leucémie myéloïde chronique, les lymphomes folliculaire et diffus à grandes cellules B, reste notable mais moins forte pour les autres localisations hématologiques étudiées. Cette amélioration reste identifiable y compris pour les localisations hématologiques les plus agressives comme chez les patients jeunes atteints de leucémie aiguë myéloïde.

L'amélioration de la survie est parfois observée dans toutes les classes d'âge (leucémie myéloïde chronique, lymphome diffus à grandes cellules B) ou uniquement chez les patients les plus âgés (lymphome folliculaire), mais la plupart des améliorations de la survie sont observées en premier lieu chez les patients les plus jeunes (myélome multiple et plasmocytome ou leucémies aiguës myéloïdes). Cette observation peut néanmoins changer chaque fois que de nouveaux traitements efficaces et peu toxiques sont mis sur le marché comme cela a été le cas avec les inhibiteurs de tyrosine kinases ou les anticorps monoclonaux anti-CD20. En effet, un des freins majeurs à la prise en charge des sujets âgés est la toxicité des traitements qui, associée aux comorbidités, limitent la faisabilité de traitements mis au point auprès de populations plus jeunes. Cependant, le développement de la prise en charge oncogériatrique permet de trouver le meilleur équilibre bénéfice/risque entre un traitement efficace et optimal pour une toxicité minimale.

Certaines hémopathies malignes comme les leucémies aiguës myéloïdes et les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs gardent un pronostic sévère du fait de l'absence de progrès thérapeutiques médicamenteux notables. Elles représentent 10 % des cas d'hémopathies malignes et ont une survie inférieure à 33 % à 5 ans. Pour l'ensemble des hémopathies malignes, l'amélioration de la prise en charge des patients âgés reste un objectif d'actualité, bien identifié dans le Plan cancer qui préconise entre autres de mener des essais cliniques spécifiques pour cette population.

Avec près de 45 % des cas incidents d'hémopathies malignes ayant une survie à 5 ans de 75 % ou plus, ces nouveaux résultats pourront permettre de contribuer à l'amélioration de la vie quotidienne des malades ou anciens malades, comme en témoigne l'instauration récente d'un « droit à l'oubli » pour certaines personnes ayant été atteintes d'un cancer dans le cadre de la convention permettant de « s'Assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé » (convention Aeras).

La survie des hémopathies malignes en France figure parmi les meilleures d'Europe. La question qui se pose aujourd'hui est celle de l'égalité d'accès aux soins innovants en France et dans les autres pays européens. En effet, l'étude Eurocare-5 montre une hétérogénéité géographique de la survie en Europe, dont les raisons pourraient provenir soit de modalités différentes de la prise en charge des hémopathies malignes, soit d'une adoption plus ou moins tardive des traitements innovants. La mise en place d'études axées sur l'analyse de la prise en charge en population générale des différentes hémopathies malignes, à l'échelle européenne, permettra de répondre à la question de la diffusion de l'innovation (dans le temps et l'espace).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voirin N, Monnereau A, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 274 p. Disponible à partir des URL : <http://www.invs.sante.fr> et <http://www.e-cancer.fr>.

[2] De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Osca-Gelis G, Visser O, *et al.* Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015;51(15): 2254-68.

[3] Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleccek B, *et al.* Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:931-42.

Survie nette standardisée à 5 ans selon le sexe et les différentes hémopathies malignes sur la période 2005-2010

Homme			Femme		
Localisation cancéreuse	Survie nette à 5 ans (%)	% de cas	Localisation cancéreuse	Survie nette à 5 ans (%)	% de cas
Survie nette à 5 ans <33 %					
Leucémies aiguës myéloïdes	21	10	Leucémies aiguës myéloïdes	25	10
Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs*	26		Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs*	27	
Survie nette à 5 ans entre 33 % et 75 %					
Syndromes myélodysplasiques	45	45	Leucémie/lymphome lymphoblastique*	38	44
Leucémie/lymphome lymphoblastique*	48		Lymphome à cellules du manteau	43	
Lymphome à cellules du manteau	50		Syndromes myélodysplasiques	50	
Myélome multiple et plasmocytome	51		Myélome multiple et plasmocytome	55	
Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire*	53		Lymphome diffus à grandes cellules B	61	
Lymphome diffus à grandes cellules B	58		Lymphomes T/NK à cellules matures	63	
Lymphomes T/NK à cellules matures	60				
Survie nette à 5 ans ≥75 %					
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	76	45	Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire*	75	46
LL/macroglobulinémie de Waldenström	78		LL/macroglobulinémie de Waldenström	85	
Leucémie myéloïde chronique	81		Leucémie myéloïde chronique	85	
Lymphome de Hodgkin	83		LLC/lymphome lymphocytaire	88	
Lymphome folliculaire	83		Lymphome de Hodgkin	88	
LLC/lymphome lymphocytaire	84		Lymphome folliculaire	89	
Lymphome de la zone marginale	85		Lymphome de la zone marginale	89	
			Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	90	

LMC : Leucémie myéloïde chronique ; LL : Lymphome lymphoplasmocytaire ; LLC : Leucémie lymphoïde chronique.

* La survie nette standardisée n'est pas présentée en raison d'effectifs faibles par classe d'âge.

Tendances de la survie nette standardisée à 5 ans (%) par hémopathie maligne : comparaison selon les périodes de diagnostic en fonction des périodes utilisables (tous âges et tous sexes confondus)

Figure 1a. Comparaison selon les périodes de diagnostic comprises entre 1989-1993 et 2005-2010

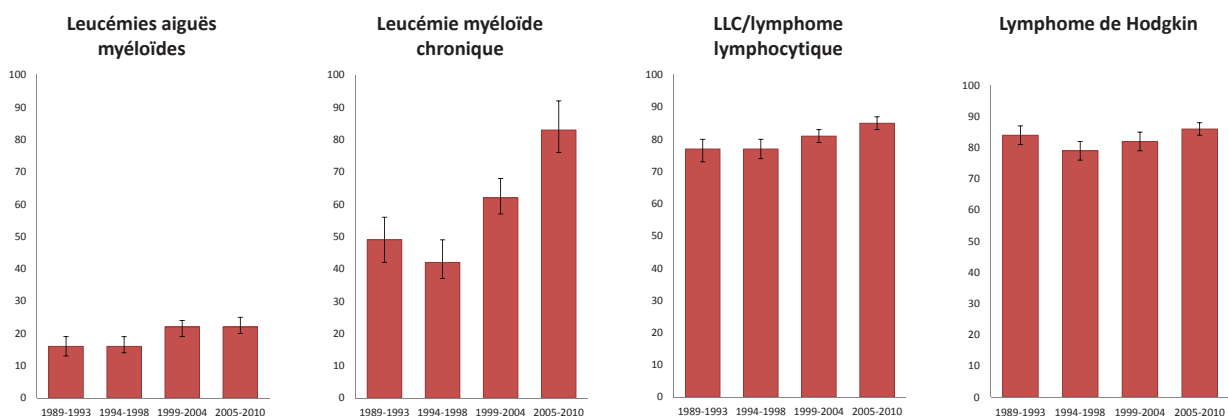
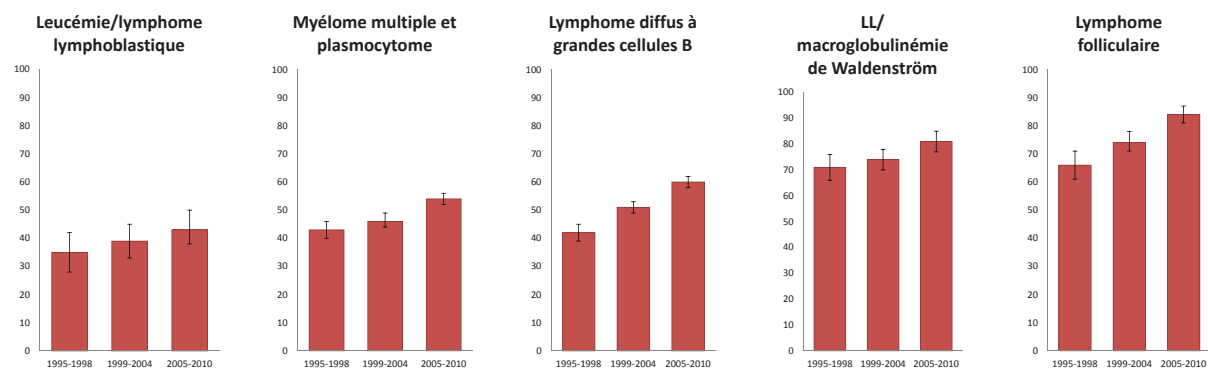


Figure 1b. Comparaison selon les périodes de diagnostic comprise entre 1995-1998 et 2005-2010



LLC : Leucémie lymphoïde chronique ; LL : Lymphome lymphoplasmocytaire.

Ouvrage auquel se rapporte cette synthèse :

Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes.* Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URL : <http://www.invs.sante.fr> et <http://www.e-cancer.fr>

Mots clés : survie, hémopathies malignes, France, registres de population

Citation suggérée :

Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes – Synthèse.* Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 8 p. Disponible à partir des URL : <http://www.invs.sante.fr> et <http://www.e-cancer.fr>