



HAL
open science

Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx dans le monde : incidence internationale et classification TNM dans les registres du cancer

Marianna de Camargo Cancela

► To cite this version:

Marianna de Camargo Cancela. Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx dans le monde : incidence internationale et classification TNM dans les registres du cancer. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10311 . tel-00599275

HAL Id: tel-00599275

<https://theses.hal.science/tel-00599275>

Submitted on 9 Jun 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : 311

Année 2010

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 13 décembre 2010

par

Mlle DE CAMARGO CANCELA Marianna

**LES CANCERS DE LA CAVITE BUCCALE ET DE L'OROPHARYNX DANS
LE MONDE : INCIDENCE INTERNATIONALE ET CLASSIFICATION TNM
DANS LES REGISTRES DU CANCER**

Directeur de thèse	Pr Jean-Paul Auray	(Lyon, France)
Co-directeur de thèse	Dr François Chapuis	(Lyon, France)

JURY :

Président	Pr Yves Matillon	(Lyon, France)
Rapporteurs	Pr Christian Adrien Righini	(Grenoble, France)
	Pr Jean-Pierre Daurès	(Nîmes, France)
Suffragants	Pr Jean-Michel Prades	(Saint Etienne, France)
	Dr François Chapuis	(Lyon, France)
	Dr Maria Paula Curado	(Lyon, France)

A mes parents José et Rachel et à mon frère Raphael

Remerciements

Cette thèse résulte d'un travail collectif développé depuis très longtemps par les registres du cancer avec comme objectif de lutter contre le cancer. Je tiens donc à vivement remercier les collaborateurs de registres du cancer qui ont constitué la base de ces travaux et sans lesquels la réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible. Je remercie le CIRC comme une institution qui m'a toujours donné les bonnes conditions matérielles, de personnel et le support financier pour la réalisation des travaux de recherche.

Je remercie les rapporteurs, le Prof. Dr. Christian Righini et le Prof Dr Jean Pierre Daurès d'avoir accepté de faire la révision de ce travail de recherche.

Je remercie le Prof Dr. Yves Matillon d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, ainsi que le Prof Dr. Jean-Michel Prades d'avoir accordé du temps à la lecture et à l'évaluation de mon travail.

Je tiens à remercier le Dr. Maria Paula Curado, sans qui la réalisation de ce doctorat n'aurait pas été possible, pour m'avoir accueillie au sein de l'ancien Département Production Epidémiologie Descriptive. A l'origine de ce projet, elle m'a toujours supporté et apporté son professionnalisme et son amitié. Je remercie le Dr David Forman qui s'est toujours montré très disponible et ouvert. Je remercie le Dr François Chapuis, qui a veillé sur l'aspect universitaire de la thèse et le Dr Jean-Paul Auray. Je remercie aussi le Dr Sankaranarayanan de m'avoir accueillie au groupe dépistage lors de mon stage de master 2, sa réponse positive à ma demande a permis toutes les rencontres que j'ai faites au cours de ces années passées au CIRC. Je remercie le Dr Catherine Sauvaget pour m'avoir fait évoluer dans l'aspect scientifique, pour sa disponibilité et son amitié. Je remercie le Dr Lambert pour m'apporter le soleil brésilien ici en France. Je remercie

Katuska Veselinovic et Chantal Dechaux pour toutes les démarches pratiques du quotidien, les révisions de langue française et anglaise et pour leur écoute. Je remercie vivement le Dr Nicolas Gaudin pour la relecture et édition de ce manuscrit. Merci à John Daniel pour la révision des articles écrits en anglais. Merci à Sharon Grant et Latifa Bouanzi pour le support documentaire. Merci à Eve El Akroud pour son attention et disponibilité. Merci à Joëlle Bastin de sa disponibilité. Merci à Mary Heanue, pour son attention et son écoute. Je tiens à remercier mes collègues de la Section Données du Cancer, au CIRC, Isabelle Savage, Dyego Bezerra de Souza, Clarisse Héry, Mathieu Mazuir, Murielle Colombet, Karima Chaabna, Morten Ervik, Mark O’Callaghan, Mohannad Alnsour, Dominique Sighoko, Jacques Ferlay, Eric Masuyer, Fatiha Louled, Graham Byrnes, Freddie Bray Joannie, Tieulent et Eva Steliarova-Foucher. Je remercie mes collègues du groupe dépistage pour leur sympathie et leur support : Eric Lucas, Evelyn Bayle, Odile Bouvy, Sandrine Montigny, Jean-Marie Fayette, Krittika Guinot, Mary Hainaut. Merci à mes amis Richard Muwonge et Devasena Anamatharam pour avoir été à mes côtés à tout instant. Je tiens aussi à remercier Daniel et Marie-Noelle Lafage pour leur amitié et leur confiance. Je remercie tous mes amis et amies et je profite de cette occasion pour m’excuser de mon absence pendant ces derniers mois.

Un grand merci à Nicolas Escot, pour sa compréhension et sa patience lors des moments les plus difficiles. Pour finir, je n’ai pas de mots pour remercier mes parents, José et Rachel pour leur amour, leur support et leur préoccupation de mon éducation depuis mon plus jeune âge. Je les remercie de ne jamais avoir mesuré leurs efforts pour m’accorder des bonnes conditions et d’être des magnifiques parents. Je remercie aussi mon frère Rafael, mon ami depuis toujours, pour son amour et son amitié.

Résumé

L'objectif de ces travaux est de connaître et évaluer les caractéristiques épidémiologiques des cancers de la cavité orale et de l'oropharynx. Ces deux localisations partagent des facteurs de risque en commun, et sont de fait souvent regroupées dans les études épidémiologiques. Cependant, la découverte de facteurs de risque spécifiques, tel l'infection par le virus du papillome humain pour les cancers de l'oropharynx, nous conduit à fournir des taux d'incidence spécifiques avec la classification anatomique de ces cancers. En réorganisant les données disponibles dans la base des données du Centre International de Recherche sur le Cancer, nous avons recherché les cas incidents au niveau mondial et recalculé les taux d'incidence dans les registres de 60 pays, pendant la période 1998-2002. La classification TNM n'est pas disponible dans les bases de données du CIRC. Nous avons identifié et contacté les registres du cancer qui ont déclaré son recueil. Cela nous a permis de créer et structurer une base des données innovante et inédite, dont les informations ont été analysées par rapport à la qualité. Finalement nous avons comparé la distribution de stades précoces et avancés dans 8 pays. Les résultats montrent que l'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx est très hétérogène au niveau mondial par rapport à la sous localisation des tumeurs, à l'âge d'incidence, au ratio homme/femme et au stade clinique.

Mots clés : cavité buccale ; oropharynx ; registre du cancer ; incidence ; épidémiologie ; carcinome épidermoïde ; TNM ; stade.

Abstract

Oral cavity and oropharynx cancers : International incidence and TNM classification in population-based cancer registries

The aim of this work was to know and to evaluate the epidemiological patterns of oral cavity and oropharynx cancers. These topographies share some common risk factors and they are often grouped in epidemiological studies. However, the implication of the human papilloma virus in oropharyngeal tumors lead us to provide incidence rates according to the anatomical classification of these tumors. We reorganized the incidence data available at the International Agency for Research on Cancer, for the period 1998-2002. Incidence rates were calculated for oral cavity and oropharynx cancers separately for 60 countries. As the TNM classification is not available on the IARC database we contacted the cancer registries that declared to abstract and collect it. Based on their data we created and structure a new, innovative and quality controlled. Finally, we compared the TNM stage distribution among 8 countries. The results show that the oral cavity and oropharynx cancers have a very heterogeneous distribution in the studied registries concerning tumor sub-sites, age of incidence, male to female ratio and clinical stage.

Keywords : oral cavity ; oropharynx ; population-based cancer registry ; incidence ; epidemiology ; squamous cell carcinoma ; TNM ; stage.

Publications concernant les travaux inclus dans la thèse

de Camargo Cancela M, Chapuis F, Curado MP. Abstracting stage in population-based cancer registries: the example of oral cavity and oropharynx cancers. *Cancer Epidemiol* 2010 Aug;34(4):501-6.

de Camargo Cancela M, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. *Head Neck* 2010 Mar;32(3):357-67.

Manuscrits en préparation sur les travaux inclus dans la thèse

Population-based incidence incidence of oropharyngeal cancer.

Stage at diagnosis of oral cavity and oropharynx cancers in population-based cancer registries.

Autres publications

In press : Sortino-Rachou AM, **de Camargo Cancela M**, Curado MP. Cutaneous melanoma in Latin America: a population-based descriptive study. *Cadernos de Saude Publica*.

In press: Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi, ME , **de Camargo Cancela M**. Trends in leukemia mortality among Adolescents and Young Adults in Latin America, *Pan American Journal of Public Health*. (*in Press*)

Sortino-Rachou AM, **Cancela MC**, Voti L, Curado MP. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol* 2009 Mar;45(3):254-8.

Cancela MC, Ramadas K, Fayette JM, Thomas G, Muwonge R, Chapuis F, Thara S, Sankaranarayanan R, Sauvaget C. Alcohol intake and oral cavity cancer risk among men

in a prospective study in Kerala, India. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009 Aug;37(4):342-9.

Articles en révision:

Bezerra de Souza DL, **de Camargo Cancela M**, Bernal Pérez MM, Curado MP. Trends in the incidence of oral cavity and oropharyngeal cancers in Spain. *Head and neck*.

Liste des abréviations

ADH : alcool déshydrogénase

ALDH : aldéhyde déshydrogénase

AJCC : *American Joint Committee on Cancer*

BPTM : bucco-pharyngectomie trans-mandibulaire

CI5 : *Cancer Incidence in Five Continents*

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CIM : commissure intermaxillaire.

CIM-O : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie

cTNM : classification TNM définie par des éléments cliniques.

IRM : Imagerie par Résonance magnétique.

NPCR : *National Program of Cancer Registries*

OMS : Mondiale de la Santé

OR : *Odds-ratio*

ORL : Oto-rhino-laryngologique (iste).

pTNM : classification TNM définie à l'aide de l'anatomopathologie.

RBMI : branche montante de la mandibule.

RR : risque relatif

TOCS : *Trivrandum oral cancer study*.

TDM : Tomodensitométrie.

TNM : Tumeur, Ganglion, Métastase, système de classification du stade de tumeurs

(*Tumor, Node, Metastasis*).

TSA : taux d'incidence standardisé sur l'âge

VPH : virus du papillome humain.

SOMMAIRE

	CONTEXTE	1
	1. INTRODUCTION	7
1.1. LES CANCERS DE LA CAVITE BUCCALE ET DE L'OROPHARYNX		9
1.1.1. Anatomie		9
1.1.2. Histopathologie		12
1.1.3. Diagnostic		13
1.1.4. Traitement		17
1.1.5. Facteurs pronostiques connus		18
1.1.6. Facteurs étiologiques		24
1.1.6.1. Tabac		25
1.1.6.2. Alcool		27
1.1.6.3. Chique de bétel avec noix d'arec et formes de tabac non-fumé		29
1.1.6.4. Facteurs diététiques		31
1.1.6.5. Facteurs socio-économiques		32
1.1.6.6. Virus du papillome humain (VPH) et comportement sexuel		34
1.1.6.7. Prédilection génétique		35
1.1.6.8. Maté		36
1.1.6.9. Santé bucco-dentaire		37
1.1.6.10. Bains de bouche		38
1.2. EPIDEMIOLOGIE		39
1.2.1. Incidence		39
1.2.2. Mortalité		43
1.2.3. La survie		47
1.3. LES REGISTRES DU CANCER		51
1.3.1. Qualité de l'information		53
1.3.2. Informations concernant les patients et les tumeurs		54
1.3.3. Le rôle du CIRC		56
	2. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	59
2.1. PROBLEMATIQUE		61
2.2. OBJECTIFS		62
3.1. INTRODUCTION		65
3.2. METHODE		67
3.2.1. Critères d'inclusion		67
3.2.1.1. Source des données		67

3.2.2. Populations.....	67
3.2.3. Les données d'incidence – Systèmes de classification	68
3.2.4. Topographie	69
3.2.5. Morphologie.....	71
3.2.6. Analyse statistique.....	72
3.2.6.1. Taux d'incidence	72
3.3. RESULTATS	76
3.3.1. Couverture populationnelle de CI5-IX par pays.....	76
3.3.2. Indicateurs de la qualité des données	79
3.3.3. Cancer de la cavité buccale	82
3.3.4. Cancers de l'oropharynx.....	88
3.3.5. Ratio cancer de la cavité buccale/ cancer de l'oropharynx.....	93
3.4. DISCUSSION.....	96
3.4.1. Considérations générales	96
3.4.2. Cancers de la cavité buccale.....	97
3.4.3. Cancers de l'oropharynx.....	105
3.4.4. Ratio cancers de la cavité buccale/ oropharynx	110
4. APPORT METHODOLOGIQUE : ACQUISITION ET CLASSIFICATION DES DONNEES	113
4.1. INTRODUCTION.....	115
4.2. METHODE : CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNEES.....	116
4.2.1. Analyse de questionnaires.....	116
4.2.2. Identification et inclusion des registres.....	117
4.2.3. Sélection des cas et des variables.....	118
4.2.4. Catégorisation des variables.....	118
4.2.4.1. Sexe	119
4.2.4.2. Age	119
4.2.4.3. Topographie	119
4.2.4.4. Morphologie.....	120
4.2.4.5. Comportement	120
4.2.4.6. Indicateurs de la qualité des données	120
4.2.4.7. Variables T, N et M	121
T : Taille de la tumeur.....	122
N : Envahissement ganglionnaire	122
M : Métastases	123
4.2.4.8. Stade clinique	123
4.3. RESULTATS	126

4.3.1. Acquisition de données.....	126
5. QUALITE DES DONNEES : LA CLASSIFICATION TNM DANS LES REGISTRES DU CANCER 131	
5.1. INTRODUCTION.....	133
5.2. METHODE.....	135
5.2.1. Analyse statistique.....	135
5.3. RESULTATS	138
5.3.1. Validité des données.....	138
5.3.3. Variables T, N, M et stade clinique.....	140
5.4. DISCUSSION.....	149
6. STADE AU DIAGNOSTIC DANS LES REGISTRES DU CANCER : TUMEURS DE LA CAVITE BUCCALE ET DE L'OROPHARYNX 159	
6.1. INTRODUCTION.....	161
6.2. METHODE.....	163
6.2.1. Source de données.....	163
6.2.2. Analyse Statistique	163
6.2.2.1. Analyse descriptive	163
6.2.2.2. Stades précoces et avancés des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx	164
6.2.2.3. Efficacité des systèmes de santé.....	165
6.2.2.4. Analyse de T, N et M selon la topographie	166
6.3. RESULTATS	168
6.3.1. Caractéristiques sociodémographiques	168
6.3.2. Comparaison entre stades précoces et avancés	171
6.3.3. Efficacité de systèmes de santé.....	180
6.3.4. Analyse de T, N et M par sous-localisation.....	182
6.4. DISCUSSION.....	185
6.4.1. Caractéristiques sociodémographiques	185
6.4.2. Stade au diagnostic	186
6.4.3. L'efficacité des systèmes de santé.....	197
6.4.4. Les topographies et ses sous-localisations.....	199
7. CONSIDERATIONS FINALES 205	
8. REFERENCES 213	

ANNEXES 269

ANNEXE 1 : TENDANCES D'INCIDENCE DES CANCERS DE LA CAVITE BUCCALE ET DE L'OROPHARYNX	271
ANNEXE 2 : COUVERTURE POPULATIONNELLE PAR CONTINENT	279
ANNEXE 3 : INFORMATIONS RECUEILLIES PAR LES REGISTRES DU CANCER	287
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE CI5-IX	293
ANNEXE 5 : VARIABLE STADE DANS LES REGISTRES DU CANCER	323
ANNEXE 6 : COURRIEL ENVOYE AUX REGISTRES	333
ANNEXE 7 : DESCRIPTION DE LA BASE DES DONNEES	341

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. Description de la classification TNM (UICC, 1997).....	22
Tableau 1.2. Taux de survie à 5 ans pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx diagnostiqués pendant la période 1995-1999, dans 18 pays européens.	49
Tableau 1.3. Taux de survie à 5 ans pour les cancers de la langue et de la cavité buccale (diagnostiqués pendant la période 1990-2001), dans 6 pays Asiatiques.	50
Tableau 1.4. Taux de survie à 5 ans pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (période 1974-1997), et valeur de p pour l'évolution des tendances aux Etats-Unis (SEER) 50	
Tableau 1.5. Liste (non-exhaustive) des variables standards et optionnelles qui peuvent être recueillies par les registres du cancer.	55
Tableau 1.6. Historique de la série CI5, par volume de publication.	57
Tableau 1.7. Couverture populationnelle de CI5-IX, par continent, en millions d'habitants. 58	
Tableau 3.1 : Définition topographique de la cavité buccale et de l'oropharynx, codes CIM-O-3 et description.	70
Tableau 3.2. Morphologies sélectionnées pour l'analyse (Fritz et al, 2008).	71
Tableau 3.3. Population conventionnelle de référence mondiale employée pour les comparaisons internationales.	73
Tableau 3.4. Couverture populationnelle par pays et registres correspondants.	77
Tableau 3.5. Nombre de cas par pays, taux de vérification microscopique, de diagnostics cliniques et de cas notifiés par certificats de décès.	80
Tableau 3.6. Taux d'incidence de cancer de la cavité buccale, ajusté sur l'âge (TSA), Intervalle de confiance à 95% et ratio homme/femme.	85
Tableau 3.7. Taux d'incidence du cancer de l'oropharynx, ajusté sur l'âge (TSA), Intervalle de confiance à 95% et ratio homme/femme.	90
Tableau 4.1. Sous-localisations de la cavité buccale et de l'oropharynx et codes CIM-O3 correspondants.	120
Tableau 4.2. Groupement de T, N et M pour la constitution des stades cliniques (UICC, 1997).	124

Tableau 4.3. Nombre de registres du cancer par continent ayant déclaré faire le recueil et le registre de la variable stade, pour toutes localisations ou les localisations orales et les systèmes respectifs d'information employés	126
Tableau 4.4. Registres contactés (classification TNM).....	127
Tableau 4.5. Description du contenu des jeux de données retenus pour l'étude.....	128
Tableau 4.6. Couverture populationnelle et nombre de cas par registre du cancer.....	129
Tableau 5.1. Nombre de cas par registre et indicateurs de qualité de données.....	139
Tableau 5.2. Distribution du nombre cas et des pourcentages entre les composants T, N et M.	142
Tableau 5.3. Nombre de cas et proportion selon le stade clinique, par registre du cancer, hommes et femmes (cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx).	143
Tableau 5.4. Ratios de risque relatif d'avoir le stade incomplet ou manquant, comparaison entre cavité buccale et oropharynx ; hommes et femmes.....	146
Tableau 5.5. Odds ratio pour les cas incomplets et manquants par rapport à la tranche d'âge, stratifié par sexe et topographie.	147
Tableau 5.6. Odds ratio et intervalles de confiance à 95% pour les cas incomplets et manquants (groupés), par rapport à l'âge.....	148
Tableau 6.1. Topographie des cancers oraux en fonction du sexe et du pays.....	168
Tableau 6.2. Moyenne d'âge, hommes et femmes, cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx.....	170
Tableau 6.3. Distribution de tumeurs par sous-localisation, nombre de cas et pourcentage.	171
Tableau 6.4. Stade au diagnostique pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, chez les hommes et les femmes.	172
Tableau 6.5. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les cas de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx diagnostiqués à des stades avancés, en relation au sexe.....	176
Tableau 6.6. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les cancers de l'oropharynx diagnostiqués à des stades avancés, en comparaison à ceux de la cavité buccale.....	177
Tableau 6.7. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour le diagnostic tardif des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx en relation à l'âge.	179

Tableau 6.8. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les stades avancés de cancers de la cavité buccale, parmi les hommes et les femmes en relation au niveau d'efficacité du système de santé.....	181
Tableau 6.9. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les tumeurs diagnostiquées à une taille supérieur à 4 centimètres ou envahissant les structures adjacentes, selon les sous-localisations.....	182
Tableau 6.10. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour l'envahissement ganglionnaire, selon les sous-localisations.	183
Tableau 6.11. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les métastases à distance, selon les sous-localisations.	184
Tableau A-5.1. Recueil de la variable stade dans les registres Africains.....	325
Tableau A-5.2. Recueil de la variable stade dans les registres Latino-Américains.	325
Tableau A-5.3. Recueil de la variable stade dans les registres Nord-Américains.....	326
Tableau A-5.4. Recueil de la variable stade dans les registres Asiatiques.....	327
Tableau A-5.5. Recueil de la variable stade dans les registres Européens.....	328
Tableau A-5.6. Recueil de la variable stade dans les registres en Océanie.....	331

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1. Cavité buccale (2/3 antérieures de la langue, triangle rétromolaire, voûte palatine).	10
Figure 1.2. Partie inférieure de la langue et plancher buccal.	10
Figure 1.3. Rebord alvéolaire d'un sujet édenté.....	10
Figure 1.4. Rebord alvéolaire d'un sujet denté.	10
Figure 1.5. Sous-localisations de l'oropharynx (voile du palais, paroi postérieure de l'oropharynx, amygdales et base de la langue)	11
Figure 1.6. Erythroplasie localisée sur la voûte palatine.....	14
Figure 1.7. Leucoplasie verruqueuse sur le bord latéral de la langue.	14
Figure 1.8. Fibreuse sous-muqueuse intra-oral.	14
Figure 1.9. Exemple de composition de bidi. (Ramadas et al, 2010).....	27
Figure 1.10. Composition de bétel avec tabac. A. Feuille de bétel, B. Hydroxyde de calcium, C. Noix d'arec, D. Tabac.	30
Figure 1.11. Forme traditionnelle de consommation de maté en Amérique du Sud.....	37
Figure 1.12. Estimation de l'incidence des cancers des lèvres, cavité buccale et pharynx, pour l'année 2008, chez les hommes.....	40
Figure 1.13. Estimation de l'incidence des cancers des lèvres, cavité buccale et pharynx, pour l'année 2008, chez les femmes.....	40
Figure 1.14. Les registres du cancer présentant les 20 taux d'incidence les plus élevés pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx.	41
Figure 1.15. Nombre de cas et de décès par cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx..	44
Figure 1.16. Taux d'incidence et de mortalité par cancer de la cavité buccale et du pharynx.	45
Figure 1.17. Taux de mortalité par cancer des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx.	46
Figure 3.1. Distribution des tumeurs de la cavité buccale selon les sous-localisations.	83
Figure 3.2. Taux d'incidence des cancers de la cavité buccale, par tranche d'âge, pays développés et en développement, hommes et femmes.....	87
Figure 3.3. Distribution des tumeurs de l'oropharynx selon les sous-localisations.	88

Figure 3.4. Taux d'incidence des cancers de l'oropharynx, par tranche d'âge, pays développés et en développement, hommes et femmes.....	92
Figure 3.5. Taux d'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx ajusté sur l'âge (graphique) et ratio d'incidence cavité buccale/oropharynx, hommes.....	94
Figure 3.6. Taux d'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx ajusté sur l'âge (graphique) et ratio d'incidence cavité buccale/oropharynx, femmes.	95
Figure 4.1. Question 2.2.2 ; utilisée pour construire le tableau publié à CI5-IX.	116
Figure 4.2. Question examinée dans les questionnaires originaux pour l'identification de registres à contacter.....	117
Figure 5.1. Proportion (%) de cas ayant une valeur définie pour T, N et M (code X non inclus).....	141
Figure 5.2. Proportion de cas ayant un stade défini, incomplets et manquants.....	144
Figure 6.1. Distribution de stades précoces (<i>early</i>) et avancés (<i>late</i>) à l'intérieur de chaque registre de cancer, hommes et femmes, cavité buccale et oropharynx.....	173
Figure 6.2. Distribution de stades précoces (<i>early</i>) et avancés (<i>late</i>) à l'intérieur de chaque registre de cancer, hommes et femmes, cavité buccale et oropharynx.....	174
Figure A-1.1. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en Amérique Latine (populations sélectionnées).....	273
Figure A-1.2. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en Amérique du Nord.	273
Figure A-1.3. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en Chine, Inde et Japon.....	274
Figure A-1.4. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx Sud-est Asiatique (registres sélectionnés).....	274
Figure A-1.5. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en République Tchèque, Pologne (registres sélectionnés) et République Slovaque.....	275
Figure A-1.6. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx Estonie, Lituanie et Lettonie (registres nationaux).	275
Figure A-1.7. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx à Eindhoven (Pays-Bas), Angleterre (registres sélectionnés) et Ecosse.	276

Figure A-1.8. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx dans les pays Scandinaves.	276
Figure A-1.9. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en France, Italie et Espagne (registres sélectionnés).....	277
Figure A-1.10. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en Australie (registres sélectionnés) et Nouvelle Zelande.	277
Figure A2.1.Registres du cancer populationnels en Afrique.	281
Figure A2.2. Registres du cancer populationnels en Amérique Centrale et du Sud.	281
Figure A-2.3. Registres du cancer populationnels au Canada.....	281
Figure A-2.4. Registres du cancer populationnels aux Etats-Unis de l'Amérique.....	281
Figure A-2.5. Registres du cancer populationnels en Chine.....	282
Figure A-2.6. Registres du cancer populationnels en Inde.	282
Figure A-2.7. Registres du cancer populationnels au Japon et en Corée.	282
Figure A-2.8. Registres du cancer populationnels en Asie du Sud-est.	282
Figure A-2.9. Pays Européens dont toute la population est couverte par des registres du cancer.	283
Figure A-2.10. Registres du cancer populationnels en Europe Centrale et de l'Est.	284
Figure A-2.11. Registres du cancer populationnels au Royaume-Uni et en Irlande.	284
Figure A-2.12. Registres du cancer populationnels en France.....	285
Figure A-2.13. Registres du cancer populationnels en Italie.	285
Figure A-2.14. Registres du cancer populationnels au Portugal et en Espagne.....	285
Figure A-2.15. Registres du cancer populationnels en Suisse.	285
Figure A-2.16. Registres du cancer populationnels en Oceanie.....	286

Contexte

Le cancer est souvent identifié comme une maladie contemporaine, mais son existence remonte à très loin.² Dans les populations préhistoriques le cancer était une maladie très rare et l'incidence s'est accrue relativement récemment à l'époque médiévale. Au cours du XXe siècle principalement dans l'après guerre, le monde voit la progression de l'incidence des cancers d'une façon jamais connue dans l'Histoire. Plusieurs facteurs jouent un rôle dans cet événement. C'est seulement au cours des dernières décennies que l'espérance de vie d'une grande partie de la population a dépassé les 70 ans, âge à partir duquel les maladies chroniques sont les plus fréquentes. Il en résulte, par conséquence, que les cancers et les maladies cardiovasculaires sont les principales causes de décès (Boyle et al, 2008). Le contrôle des maladies infectieuses comme la tuberculose et le choléra a également contribué à augmenter la longévité des populations. Un fait qui illustre ces propos est l'exemple de l'Allemagne, où la mortalité par cancer est passée de 3% en 1900 à 20% en 1970 (Capasso, 2005). Les changements dans le mode de vie, l'alimentation et l'introduction du tabac, ont également eu leur contribution dans l'épidémie de cancer qu'on voit actuellement. La densité populationnelle, associée à des échanges culturels plus rapides et faciles ont également contribué à la circulation des virus oncogènes (Capasso, 2005). Le développement des techniques diagnostiques a fait émerger des cas de cancer qui n'auraient peut être jamais été détectés pendant la vie du patient et ont ainsi contribué à accroître les chiffres (Boyle et al, 2008).

Actuellement ces transformations sont bien établies dans les pays développés. Dans les pays en développement on observe à différents niveaux la transition démographique et

conséquemment épidémiologique. Les changements de la structure démographique de la population due au vieillissement ont comme conséquence l'augmentation du temps d'exposition à des facteurs de risque. Par conséquent, ils contribuent à l'augmentation de l'incidence des maladies chroniques et non-transmissibles, y compris le cancer. Le développement économique de ces pays est accompagné par des changements de mode de vie et d'alimentation. Dans les agglomérations urbaines, parmi les populations à revenu moyen et élevé, les facteurs de risque sont les mêmes que ceux observés dans les pays développés. Mais, dans les pays en développement, l'incidence des cancers ne suit pas un modèle régulier (WHO, 2003). On y observe des cancers caractéristiques des pays développés, comme le cancer du sein, de la prostate et du poumon ainsi que des cancers liés à des agents infectieux, comme le cancer cervical, de l'estomac et du foie. Ces transformations sont principalement visibles dans les pays émergents et ceux classés dans la tranche supérieure de revenu moyen. Les disparités socio-économiques et sanitaires au sein d'un même pays, et de la même ville, se reflètent aussi dans l'incidence du cancer. Les personnes les plus défavorisées souffrent doublement de l'impact du cancer car elles sont exposées à la fois aux facteurs de risque pour les cancers liés au mode de vie et ceux causés par des agents infectieux. La consommation de tabac a diminué dans la majorité des pays développés grâce aux politiques publiques ; cependant les fabricants ont concentré leurs efforts dans les pays en développement, de façon à développer des marchés émergents dans des pays en Asie, en Afrique et en Amérique Latine qui n'ont pas encore de politiques strictes concernant le tabac (Ngoma, 2006). Toutes ces transformations produiront des changements dramatiques dans l'impact du cancer dans les pays en développement pour les années à venir (Ferlay et al, 2010b).

Il est urgent de réagir face à cette épidémie, avec tous les moyens possibles, principalement par la promotion de la santé, la prévention primaire et la détection précoce, afin d'éviter ou de minimiser les conséquences collectives et personnelles de cette maladie dévastatrice, qui éteint plus de 7 millions de vies à chaque année dans le monde (Ferlay et al, 2010c).

1. Introduction

1.1. Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx

Les cancers oto-rhino-laryngologiques (ORL) constituent un enjeu important de santé publique dans de nombreux pays. Ils se répartissent en 3 sous groupes : les cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx ; les cancers des glandes salivaires et les cancers rhino-sinusiens. La majorité de ces cancers appartient au premier groupe et en effet, les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx représentent une proportion variable de ces cancers, selon les pays. Couramment appelés *oral cancers* (dans la littérature anglo-saxonne), ces tumeurs ont un mauvais pronostic quand elles sont diagnostiquées à des stades avancés. Le traitement peut laisser des séquelles sévères du point de vue fonctionnel et esthétique, et provoquer un impact très important sur la qualité de vie et la santé psychologique des patients (Diaz et al, 2003; Myers et al, 2003; Stewart et al, 2003; Tilakaratne, 2007).

1.1.1. Anatomie

La cavité buccale comprend les sites entre la jonction du versant muqueux et cutané des lèvres et un plan imaginaire qui se dessine entre la jonction de la voûte palatine et le voile du palais dans la partie supérieure et les papilles caliciformes dans la partie inférieure. Elle englobe sept sous-localisations anatomiques : les lèvres, la muqueuse buccale, les crêtes alvéolaires supérieures et inférieures, le plancher buccal, les deux tiers antérieurs de la langue, le triangle rétromolaire et la voûte palatine (Myers et al, 2003). La figure 1.1 montre la cavité buccale, plus précisément les 2/3 antérieurs de la langue, le triangle rétromolaire et la voûte palatine. La figure 1.2 montre la portion inférieure de la langue et le plancher buccal.

Les figures 1.3 et 1.4 montrent respectivement le rebord alvéolaire supérieur chez un sujet édenté et le rebord alvéolaire inférieur chez un sujet denté.¹



Figure 1.1. Cavité buccale (2/3 antérieures de la langue, triangle rétromolaire, voûte palatine).



Figure 1.2. Partie inférieure de la langue et plancher buccal.



Figure 1.3. Rebord alvéolaire d'un sujet édenté.

Figure 1.4. Rebord alvéolaire d'un sujet denté.

¹ Figures extraites du site *A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia*, Groupe dépistage, CIRC (Ramadas et al, 2010).

L'oropharynx englobe le voile du palais, les amygdales, la base de la langue et les parois pharyngiennes délimitées supérieurement par le nasopharynx et inférieurement par le sillon pharyngo-épiglottique. Le voile du palais, y compris la luette, sépare partiellement la cavité buccale du nasopharynx, et compose le plafond de l'oropharynx et le plancher du nasopharynx. Il est attaché antérieurement à la voûte palatine et rejoint latéralement les amygdales (ou tonsilles palatines). La base de la langue commence à partir des papilles caliciformes et va jusqu'à la valécule, sur la base de l'épiglotte (Kies et al, 2003). La figure 1.5 montre les sous-localisations qui constituent l'oropharynx.

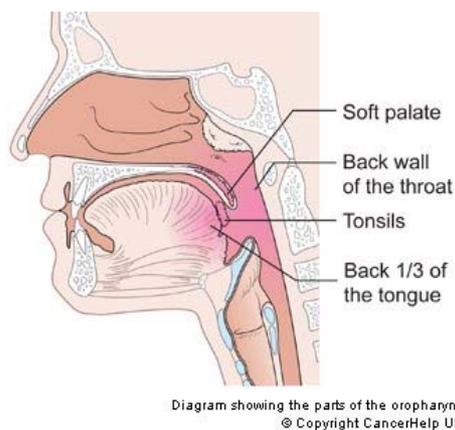


Figure 1.5. Sous-localisations de l'oropharynx (voile du palais, paroi postérieure de l'oropharynx, amygdales et base de la langue) 2

² "Taken from CancerHelp UK, the patient information website of Cancer Research UK: www.cancerhelp.org.uk". Figure libre des droits, extraite du site CancerHelp UK, avec leur autorisation.

1.1.2. Histopathologie

Les carcinomes épidermoïdes invasifs (ou spinocellulaires ou malpighiens) représentent plus de 90% des tumeurs localisées dans la cavité buccale et sur l'oropharynx (Johnson et al, 2005). Le sous-type le plus courant est le carcinome épidermoïde invasif conventionnel, mais on observe de nombreuses caractéristiques cliniques et histologiques (Pereira et al, 2007). Ces carcinomes se développent au niveau de l'épithélium pavimenteux stratifié des muqueuses et ils peuvent être bien, moyennement ou peu différenciés, et plus ou moins kératinisants, ces caractéristiques n'entraînant pas de modifications pronostiques (Hans et al, 2009). Les principaux variants histologiques des carcinomes épidermoïdes sont les suivants : carcinomes épidermoïdes à cellules fusiformes, verruqueux, papillaire, basaloïde, cuniculatum, acantholotique et adénoquameux (Johnson et al, 2005).

Les caractéristiques de ces tumeurs sont très diverses, comme la localisation, la taille et l'aspect (Boyle et al, 2008; Johnson et al, 2005; Pereira et al, 2007). Cliniquement ils peuvent se présenter sous les formes de leucoplasie, d'érythroplasie, d'érythroleukoplasie, une ulcération chronique, une masse œdémateuse ou une lésion endophytique (Domanowski et al, 2007; Pérusse, 2004). Habituellement, ces lésions sont asymptomatiques à des stades précoces (Bsoul et al, 2005; Pereira et al, 2007).

Le dépistage se fait majoritairement par inspection visuelle, à œil nu, qui permet d'évaluer complètement la cavité buccale. Cependant concernant l'oropharynx il existe des régions qui ne sont pas accessibles et l'utilisation d'un fibroscope devient nécessaire. D'autres méthodes

de dépistage sont disponibles comme le bleu de toluidine, la cytologie exfoliative et les systèmes optiques. Actuellement, des tests salivaires et des biomarqueurs font l'objet de recherche (Scully et al, 2008), mais aucun n'est validé. Quelque soit le moyen de dépistage, le diagnostic définitif est réalisé par la biopsie (par incision ou excision) de la lésion suivie de l'analyse histopathologique de la pièce, cette dernière technique constituant le *gold standard* (ou examen de référence).

1.1.3. Diagnostic

Les cancers précoces et les lésions précancéreuses de la cavité buccale et de l'oropharynx sont souvent asymptomatiques. Par conséquent il est important que le clinicien soit très vigilant surtout si des facteurs de risque comme l'alcool et le tabac sont présents. Les carcinomes épidermoïdes des muqueuses orales sont souvent précédés par des changements pré-malins qui peuvent être cliniquement identifiés. Les efforts de prévention et de détection précoce peuvent réduire l'incidence ainsi que la mortalité car le taux de survie à 5 ans est directement lié au stade au diagnostic (Neville et al, 2002). Les lésions précancéreuses peuvent se présenter sous différentes formes, principalement comme une érythroplasie (figure 1.6) ou une leucoplasie (figure 1.7). Chez les sujets qui chiquent le bétel et ses dérivés (avec ou sans tabac), la lésion précancéreuse la plus fréquente est la fibreuse sous-muqueuse buccale (figure 1.8) (Ramadas et al, 2010).



Figure 1.6. Erythroplasia localisée sur la voûte palatine.

Figure 1.7. Leucoplasie verruqueuse sur le bord latéral de la langue.



Figure 1.8. Fibreuse sous-muqueuse intra-oral.

La détection précoce des cancers de la cavité buccale se fait principalement par inspection visuelle. Cette inspection peut être exécutée par des professionnels médicaux (chirurgiens-dentistes, médecins généralistes) ou paramédicaux (infirmiers, agents de santé communautaire).

Dans le cadre du dépistage de masse, jusqu'à aujourd'hui, seule une étude a évalué l'efficacité du dépistage des cancers de la cavité buccale au niveau de la population générale. Il s'agit du *Trivandrum Oral Cancer Study* (TOCS) qui a été mené en Inde (Sankaranarayanan et al, 2005). Cette étude a démontré l'efficacité de l'inspection visuelle en

diminuant significativement la mortalité en 43% chez les hommes à haut risque de cancer de la cavité buccale. Une évaluation coût-effectivité de cette même étude a conclu que La démarche la plus efficace sur le plan économique pour dépister le cancer buccal par examen visuel consiste à proposer cet examen à la population à haut risque. Le dépistage ciblé de ce groupe garantit la possibilité de proposer ce dépistage à un coût raisonnable dans un pays à ressources limitées (Subramanian et al, 2009).

Par ailleurs, il est recommandé aux chirurgiens dentistes d'effectuer un examen complet des muqueuses à chaque visite annuelle des patients. L'inspection visuelle peut être effectuée par tous les professionnels des soins primaires. Cependant il est possible d'avoir recours à des techniques complémentaires de diagnostic. La coloration vitale (en utilisant le bleu de toluidine) et l'utilisation d'appareils de fluorescence comme aide à la visualisation directe sont les techniques les plus utilisées. Ce sont des techniques auxiliaires qui ne se substituent en aucun cas à l'examen clinique classique par inspection visuelle détaillée et palpation des aires ganglionnaires (Messadi et al, 2009). En plus, il y a une quantité insuffisante des essais randomisés concernant l'évaluation de ces techniques auxiliaires (Brocklehurst et al, 2010).

Les cancers de l'oropharynx ont tendance à être asymptomatiques à des stades précoces. Les amygdales et le voile du palais sont les parties les plus visibles de l'oropharynx tandis que la base de la langue et la paroi postérieure ne sont pas accessibles à l'inspection visuelle directe. Le diagnostic de ces cancers se fait généralement à des stades plus avancés, avec l'augmentation du volume tumoral et les symptômes que cette situation engendre (Kies et al,

2003). Ce sont ces symptômes qui mènent le patient à chercher de l'aide médicale, comme un médecin généraliste ou un spécialiste. Le diagnostic se fait par l'observation à l'aide d'un fibroscope, et comme pour la cavité buccale, la validation se fait grâce à la biopsie et l'analyse histopathologique.

Les patients ayant des cancers ORL peuvent présenter une deuxième localisation ce qui explique la pratique d'examens complémentaires. La pan endoscopie sous anesthésie générale est ainsi systématiquement réalisée. S'il la biopsie de la lésion n'avait pas été faite jusque là, c'est à ce moment qu'elle est pratiquée. Dans le même ordre d'idée, la palpation de la cavité buccale, oropharynx et aires ganglionnaires sont aussi pratiquées.

Le système de classification des tumeurs en stades le plus utilisé en clinique est le *Tumor, Node, Metastasis* (TNM). Il existe d'autres examens pour déterminer le stade clinique de la maladie. Ainsi, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou la tomodensitométrie (TDM) des régions affectées par le cancer et des aires ganglionnaires cervicales permettent d'établir l'extension locorégionale. La radiographie du thorax constitue l'examen de base pour la recherche des métastases, mais le plus fiable reste la TDM thoracique. Le *Dentascan* peut être utilisé pour la recherche et l'évaluation de l'envahissement mandibulaire (Genden et al, 2010). On détermine le stade pathologique (pTNM) qui peut éventuellement être différent du cTNM après la chirurgie en fonction de la taille de la tumeur excisée et des résultats de la technique du ganglion sentinelle.

1.1.4. Traitement

Le choix du traitement est effectué en fonction de la localisation de la tumeur et du stade qui prend en compte la taille (T), la présence/absence d'envahissement ganglionnaire (N) ou des métastases (M). D'autres facteurs sont pris en compte comme la morbidité relative des traitements disponibles, la condition physique du patient, son état nutritionnel et sa préférence. Ces tumeurs peuvent être traitées par chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie (Diaz et al, 2003). Le traitement à des stades précoces se fait souvent par acte chirurgical ou par radiothérapie selon la localisation. Schématiquement, les tumeurs localisées dans la cavité buccale sont excisées chirurgicalement et celles sur l'oropharynx sont traitées par radiothérapie (Mamelle et al, 2006). Les petites lésions excisées sont réparées par la suture ou par l'utilisation des lambeaux locaux. Les cancers localement avancés sont traités par la chirurgie reconstructrice, laquelle représente une possibilité de reconstruction des structures anatomiques, du point de vue esthétique et fonctionnel (Kies et al, 2003). Les tumeurs localisées sur la base de la langue sont majoritairement traitées par radiothérapie. En effet, la radiothérapie se justifie par la difficulté d'excision, sans avoir comme conséquence des séquelles importantes de type fonctionnel (Diaz et al, 2003).

L'envahissement ganglionnaire peut être présent mais non-détecté ni par l'examen clinique, ni par l'imagerie (Genden et al, 2010). C'est la raison pour laquelle le traitement de principe pour les T1/T2 N0 repose sur l'évidement modifié, l'évidement sélectif ou encore la radiothérapie (Poissonnet et al, 2009). La technique du ganglion sentinelle est une autre option, plus conservatrice et validée pour les tumeurs de la cavité buccale (Benateau et al,

2005; Mamelle et al, 2006). Dans les cas d'atteinte ganglionnaire, la conduite à tenir est l'évidement radical modifié (N1) ou l'évidement radical (N2/N3). L'indication de la radiothérapie dépend de la localisation de la tumeur et de la présence d'envahissement ganglionnaire. La radiothérapie n'est pas indiquée chez les patients N0 ayant des tumeurs sur des localisations peu lymphophiles et qui peuvent être opérées. En revanche, dans des localisations comme l'oropharynx, ayant un risque plus important de métastase ganglionnaire, la radiothérapie peut être faite même si le patient est N0. Pour la cavité orale, comme le taux d'envahissement ganglionnaire est moyen comparé à ce de l'oropharynx, le traitement par radiothérapie se discute en fonction du volume tumoral de la lésion primitive, de l'histologie et des possibilités de surveillance régulière. Chez les patients présentant des adénopathies, si la lésion primitive est traitée par radiothérapie, les aires ganglionnaires sont incluses dans le champ d'irradiation, avec éventuellement un évidement complémentaire. L'indication de radiothérapie postopératoire est guidée par l'examen anatomopathologique des ganglions. La radio-chimiothérapie est indiquée dans les cas présentant des adénopathies en croissance tumorale rapide ou des ganglions inopérables.³

1.1.5. Facteurs pronostiques connus

Le stade de la maladie au diagnostic est le facteur pronostic connu le plus important et sera discuté à part (paragraphe 1.1.5.1). Depuis les années 1970, la taille de la tumeur et le statut ganglionnaire ont été identifiés comme les facteurs pronostics les plus importants suivis par la localisation tumorale (Cojocariu et al, 2009; Massano et al, 2006). Les facteurs pronostics

³ Ce paragraphe a été écrit basé sur des supports de cours du DU Carcinologie Buccale, suivi à l'Institut Gustave Roussy, 2008-2009.

peuvent être liés à la tumeur et/ou au patient, et certains chercheurs ont aussi inclus les modalités de traitement dans leur modèle. Ce dernier est un facteur qui est lié au stade de la maladie, car c'est lui son principal déterminant (Carinci et al, 1998; de Carvalho et al, 2003; Ghoshal et al, 2006; Medow et al, 2002).

Les facteurs comme l'absence ou la présence d'intoxication alcoolo-tabagique, ou encore l'intensité de cette intoxication chez les patients sont impliqués dans la survie (Deleyiannis et al, 1996). Chez les femmes fumeuses le pronostic des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx est moins favorable par rapport aux non-fumeuses, quel que soit leur âge (Girod et al, 2009). Pour le cancer de l'oropharynx, Hannisdal et al. ont observé que l'âge, le sexe, la dose totale de radiation et la durée de la radiothérapie avaient un rôle dans le pronostic des patients atteints des tumeurs localisées sur les amygdales (Hannisdal et al, 2003). Dans la cavité buccale, les comorbidités et l'âge ont un impact pronostique concernant les tumeurs traitées par chirurgie (Ribeiro et al, 2000). Le pronostic de la tumeur dépend aussi des variantes histologiques, un carcinome verruqueux a un pronostic plus favorable qu'un de type basaloïde ou un autre de type épidermoïde conventionnel (Pereira et al, 2007).

Des facteurs génétiques sont aussi impliqués comme par exemple les principaux gènes suppresseurs de tumeurs p53, le gène du rétinoblastome ou encore les p16/p21/p27 sont étudiés concernant les cancers oraux, et leurs valeurs pronostics font débat (Bettendorf et al, 2004). Cependant, des fortes associations sont observées entre l'immunoexpression de la p53 et le pronostic défavorable chez les patients atteints des cancers oraux sans envahissement

ganglionnaire (Carlos de Vicente et al, 2004). La surexpression de cette protéine est associée à un nombre plus important de métastases et liée à des pronostics défavorables (de Oliveira et al, 2007).

La localisation de la tumeur joue un rôle important dans son comportement, principalement concernant l'envahissement ganglionnaire. Il s'agit aussi d'un déterminant des modalités de traitement. Les tumeurs localisées à des endroits qui sont visibles par le patient, qui n'envahissent pas des structures vitales et qui peuvent être traités chirurgicalement ont un meilleur pronostic que leur opposé (Barnes et al, 2003). Par exemple, les cancers localisés sur la base de la langue peuvent être très invasifs et insidieux car ils sont très fréquemment asymptomatiques à des stades précoces, et souvent le patient est diagnostiqué ayant déjà des adénopathies (Kies et al, 2003).

Les patients atteints des tumeurs de l'oropharynx positives au VPH répondent mieux aux traitements de chimio-radiothérapie que ceux qui sont atteints des tumeurs négatives au VPH, ces dernières étant principalement causées par intoxication alcoolo-tabagique (McNeil, 2008). Une méta-analyse a constaté que parmi les topographies des carcinomes ORL, les meilleurs taux de survie ont été observés pour les tumeurs de l'oropharynx, possiblement lié à la présence du VPH (Ragin et al, 2007). Cette observation a été renforcée par une autre étude qui a comparé ces deux groupes des patients (VPH+ et -). Le taux de survie à 3 ans pour les VPH + était de 82,4% et pour les VPH -57,1% (Ang et al, 2010).

1.1.5.1. Stade

Cet élément est le principal facteur pronostic et constitue le principal déterminant du choix des modalités de traitement. Il existe plusieurs systèmes, plus ou moins complexes, mais le plus utilisé et accepté mondialement est le système TNM. Cette classification a été développée par Pierre Denoix, à l'Institut Gustave Roussy, entre 1943 et 1952.

Cette classification décrit l'extension anatomique du cancer. Son habilité à classer séparément la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et les métastases à distance (M) pour après les classer dans des stades groupés est son principal apport face à d'autres classifications qui proposent seulement le stade sommaire. Cette classification est basée sur le fait que le choix du traitement et les chances de survie sont guidées par la taille de la tumeur dans son site primaire, par la présence ou l'absence des tumeurs dans les ganglions régionaux et la présence ou absence des métastases au-delà des chaînes ganglionnaires régionales. Les objectifs de ce système sont d'aider les cliniciens à planifier le traitement, donner des indications de pronostic, assister l'évaluation des résultats du traitement et rendre plus facile l'échange des informations (Sobin, 2001). Dans le tableau 1.1 nous présentons la classification TNM pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Tableau 1.1. Description de la classification TNM (UICC, 1997).

T (Taille de la tumeur)	
T1	< 2 cm
T2	> 2 cm et < 4 cm
T3	> 4 cm
T4	Cavité orale: Extension à l'os, au muscle de la langue, au sinus maxillaire, à la peau Oropharynx: Extension aux muscles pterigoïdes, à la mandibule, à la voûte palatine, aux muscles profonds de la langue.
N (envahissement ganglionnaire)	
N0	Absence d'adénopathie métastatique
N1	adénopathie homolatérale unique < 3cm
N2	(a) adénopathie homolatérale unique entre 3 et 6 cm (b) adénopathies multiples homolatérales inférieures à 6 cm (c) adénopathies controlatérales ou bilatérales de moins de 6 cm
N3	adénopathie supérieure ou égale à 6 cm
M (métastases viscérales)	
M0	Absence de métastase viscérale
M1	Présence de métastase viscérale

Aux éléments présents dans le tableau, s'ajoute encore un autre code, le « X », qui doit être utilisé quand il n'est pas possible de connaître les caractéristiques de la tumeur. Par exemple, une tumeur de la cavité buccale qui est passée par une biopsie incisionnelle, mais à ce moment là n'a pas eu un stade attribué, sera classé comme « TX » lors de la définition du stade, due à l'impossibilité de connaître sa taille originelle.

La classification TNM se présente sous deux formes : le cTNM (stade clinique) et le pTNM (stade pathologique). Le cTNM est effectué au moment du diagnostic, tenant en compte l'examen clinique et les examens d'imagerie complémentaires. Le pTNM est effectué après la chirurgie et prend en compte l'analyse anatomopathologique de la pièce chirurgicale, ainsi que des ganglions envoyés au laboratoire.

Si l'utilisation de la Classification TNM est pratiquement universelle dans la clinique, les études épidémiologiques et les registres des cancers tendent à utiliser les classifications sommaires (comme celles utilisées par le SEER⁴ : *extent of disease* et *summary stage*). Le stade TNM est plus utilisé dans des études des séries de patients, de base hospitalière que dans des études s'appuyant sur la population.

Concernant les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, il est actuellement très difficile d'établir des comparaisons entre études sur le stade au diagnostic pour deux raisons : il n'existe pas de consensus concernant la classification pour la cavité buccale et pour l'oropharynx, et les études ne sont pas comparables, car la majorité d'entre elles provient des services spécialisés, provoquant une polarisation des patients. Il est nécessaire d'établir des directives pour les études épidémiologiques concernant ces localisations, afin d'assurer la comparabilité des études dans le futur. La situation actuelle est que les cancers dits « oraux » sont habituellement diagnostiqués à des stades avancés, mais malheureusement sur la base des études actuelles nous ne pouvons pas établir de comparaison juste entre les études épidémiologiques qui décrivent cette variable.

⁴ Surveillance Epidemiology and End Results : base des données de l'Institut National du Cancer des Etats-Unis avec les cas incidents dans 9 registres américains : Atlanta, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, San-Francisco-Oakland, Seattle-Puget Sound and Utah. La couverture est de 10% de la population des Etats-Unis.

1.1.6. Facteurs étiologiques

L'étude spécifique des facteurs de risque des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx est complexe, car normalement ces deux topographies sont groupées dans les études épidémiologiques avec d'autres cancers ORL. Les principaux facteurs de risque environnementaux liés aux cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont la consommation de tabac et d'alcool, indépendamment du type de tabac ou de boisson alcoolisée (Mayne et al, 2006) et ces deux facteurs de risque ont un effet synergique (Slootweg et al, 2005). Si on éliminait ces deux facteurs, on estime qu'on pourrait réduire les cancers oraux en Europe de 70% chez les hommes et 65% chez les femmes (Soerjomataram et al, 2007). Les variations d'incidence aux niveaux géographique et régional démontrent le rôle des modes de vie (Zain, 2001). La consommation de tabac, y compris de cigarettes, a une association causale avec les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004b) et quand elle est associée à la consommation du tabac à chiquer et d'alcool le risque est considérablement accru (OR 11.3) (Subapriya et al, 2007) par rapport à la consommation des cigarettes seule. Une étude multicentrique a évalué séparément le poids de la consommation d'alcool et de tabac, parmi les non-fumeurs, l'alcool serait responsable pour 7% des cas des cancers ORL et parmi les abstèmes 24% des cancers ORL étaient attribués à la consommation de tabac (Hashibe et al, 2007). Ces fractions de risque sont variables selon les populations étudiées. A Kerala, en Inde, chez les hommes 9% des cas de cancer de la cavité orale étaient attribués à la consommation de tabac fumé, 42,6% était attribués à la chique de bétel (avec ou sans tabac) et 26,9% à l'association de tabac fumé et alcool. Pour l'association tabac fumé, chique de

bétel et consommation d'alcool la fraction de risque attribuable était de 62% (Muwonge et al, 2008).

Sont aussi des facteurs de risque reconnus, mais ayant moins d'impact sur le risque des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx que l'intoxication éthylo-tabagique : facteurs diététiques (plutôt effet protecteur), consommation de maté et état bucco-dentaire. Les facteurs socio-économiques sont aussi impliqués et leur effet persiste même après ajustement à d'autres facteurs liés au style de vie (Conway et al, 2008). L'infection par VPH est reconnue comme un facteur de risque principalement pour les cancers de l'oropharynx (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007a).

1.1.6.1. Tabac

La consommation de tabac (fumé), est la principale cause connue de mortalité par cancer (tous cancers) et est responsable pour 30% des cas (tous cancers confondus) dans les pays développés (Boyle et al, 2008). La principale activité cancérigène se trouve dans la fraction particulaire (goudron) qui contient un mélange complexe et interactif des initiateurs des cancers, des promoteurs et de co-cancérigènes (Diaz et al, 2006). La carcinogénèse associée au tabac n'est pas attribuée à des composants chimiques ou à un groupe spécifique présent dans la fumée, mais à un effet de ce mélange des substances (WHO, 2003) qui cause des mutations au sein des cellules des muqueuses buccales (Proia et al, 2006). La fumée contient plus de 4000 composés et approximativement 60 parmi eux sont de cancérigènes connus (Engstrom et al, 2006). La consommation de tabac a une association causale avec les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, chez les hommes et les femmes et le risque est accru

selon la durée et l'intensité de la consommation (Balaram et al, 2002; Blot et al, 1988; Castellsague et al, 2004; Dikshit et al, 2000; Franceschi et al, 1990; Franceschi et al, 1999b; Garrote et al, 2001; Gillison, 2007; Guneri et al, 2005; Hayes et al, 1999; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004b; Johnson, 2001; Kjaerheim et al, 1998; Lewin et al, 1998; Llewellyn et al, 2004b; Llewellyn et al, 2004a; Maier et al, 1992; Marshall et al, 1992; Mashberg et al, 1993; Merletti et al, 1989; Moreno-Lopez et al, 2000; Negri et al, 1993; Rao et al, 1998a; Rodriguez et al, 2004; Rosenquist, 2005; Sanderson et al, 1997; Schlecht et al, 1999; Takezaki et al, 1996; Zavras et al, 2001; Zheng et al, 1997; Zheng et al, 1990; Znaor et al, 2003). Fumer des cigares ou des pipes est également lié à une augmentation du risque avec une intensité similaire observé chez les consommateurs de cigarettes (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004b). Les bidis constituent la forme de tabac à fumer la plus courante en Inde et dans d'autres pays du de l'Asie du Sud. Ils sont similaires aux cigarettes, la différence est que le tabac est roulé manuellement dans du papier ou des feuilles et ils ne possèdent pas de filtre (Engstrom et al, 2006; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004b; Mayne et al, 2006). Des études de causalité attestent que le risque de cancers oraux est plus élevé chez les consommateurs de bidis par rapport aux non-fumeurs (Balaram et al, 2002; Dikshit et al, 2000; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004b; Muwonge et al, 2007; Rahman et al, 2005; Rao et al, 1998a). La figure 1.9 illustre la composition d'un bidi. Une étude a calculé la fraction de risque attribuable aux bidis et les valeurs étaient de 4,7% à 51,6% selon la prévalence des fumeurs de bidi dans chaque région étudiée (Rahman et al, 2005).



Figure 1.9. Exemple de composition de bidi. (Ramadas et al, 2010)

1.1.6.2. Alcool

Avec la consommation de tabac, la consommation d'alcool constitue le facteur majeur dans le développement de cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx dans les pays occidentaux. L'alcool est classé comme cancérigène par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (Baan et al, 2007; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1988; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2010). Plusieurs études de cohorte et cas-témoins ont retrouvé des risques (d'incidence et mortalité) significativement accrus liés à la consommation d'alcool, un fort effet de dose-réponse et une importante synergie avec le tabac (Adami et al, 1992; Bagnardi et al, 2001; Barra et al, 1990; Boffetta et al, 2001; Cancela et al, 2009; Castellsague et al, 2004; Choi et al, 1991; Dal et al, 2002; Franceschi et al, 1999b; Guneri et al, 2005; Hayes et al, 1999; Hindle et al, 2000; Kabat et al, 1994; Kjaerheim et al, 1998; Lewin et al, 1998; Macfarlane et al, 1996; Maier et al, 1992; Marshall et al, 1992; Merletti et al, 1989; Moreno-Lopez et al, 2000; Muwonge et al, 2007; Rao et al, 1998a; Sanderson et al, 1997; Schlecht et al, 1999; Schlecht et al, 2001; Sigvardsson et al,

1996; Takezaki et al, 1996; Zavras et al, 2001; Zheng et al, 1997; Zheng et al, 1990; Znaor et al, 2003).

Le mécanisme exact de l'éthanol concernant la cancérogenèse orale n'est pas bien connu. La majorité des études épidémiologiques n'est pas capable d'évaluer le rôle de l'alcool, à cause de la présence des facteurs de confusion, comme la consommation de tabac. La cancérogenèse de l'alcool ne se produit pas sur des modèles animaux, mais il existe des évidences épidémiologiques suffisantes pour confirmer la cancérogenèse chez les humains (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1988). Il existe des possibilités de mécanismes de cancérogenèse orale de l'alcool. Concernant les effets locaux, l'alcool agit comme un solvant qui accentue la pénétration d'autres composants cancérogènes dans les muqueuses. L'éthanol peut faciliter l'absorption des cancérogènes environnementaux comme la fumée des cigarettes. L'alcoolisme mène à une diminution du flux salivaire qui pourrait augmenter l'exposition à cet agent irritant (Poschl et al, 2004). Une étude menée sur des modèles animaux suggère qu'un des effets de l'ingestion d'alcool est d'altérer la perméabilité de la barrière lipidique de l'épithélium squameux stratifié de la muqueuse orale. La pénétration des cancérogènes en provenance du tabac est augmentée et ces composants peuvent atteindre plus facilement les couches plus profondes de l'épithélium, où les carcinomes ont leur commencement (Squier et al, 2003). Une autre étude, menée sur des alcooliques non-fumeurs a constaté des altérations dans les cellules de la muqueuse oral, principalement sur la langue, l'un des sites les plus exposés à l'action des cancérogènes (Reis et al, 2002).

Une autre possibilité est le rôle de l'acétaldéhyde, le principal métabolite de l'éthanol. Un autre sujet de discussion concerne les impuretés ou contaminants dans les boissons alcoolisées qui pourraient être les principaux cancérigènes. Mais la relation entre les différents types de boissons et le risque des cancers ORL reste floue. L'état de connaissances actuel suggère que toute ingestion de n'importe quel type de boissons alcoolisées contribue à l'augmentation de risque de cancer ; et que l'éthanol est le principal facteur causal. Le type de boisson le plus consommé dans une région ou pays donné semble être le déterminant le plus important au risque accru (Altieri et al, 2004).

Cependant, il est difficile d'établir des évidences directes de l'acétaldéhyde comme cause des tumeurs ORL chez l'homme (Brennan et al, 2004). La production d'acétaldéhyde par des bactéries chez les sujets ayant un mauvais état bucco-dentaire a fait objet de recherche. Ces sujets présentaient un risque accru de développer des cancers oraux, mais les mécanismes sous-jacents de ces observations restent incertains (Homann et al, 2001).

1.1.6.3. Chique de bétel avec noix d'arec et formes de tabac non-fumé

La chique de bétel est une coutume traditionnelle très courante dans des régions asiatiques et sa composition est variable selon les habitudes locales (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004a). Le bétel (*betel-quid*) est composé généralement d'une feuille de bétel pliée qui contient à l'intérieur de la noix d'arec, de l'hydroxyde de calcium (chaux éteinte) ; il peut contenir du tabac et d'autres épices. La figure 2 montre la composition d'un bétel avec tabac. Les versions commerciales sont nommées

pan-masala (noix d'arec, cachou d'acacia, cardamome, citron et épices) ou gutkha (une version de pan masala, mais avec tabac) (Nair et al, 2004). L'utilisation de la noix d'arec et les préparations l'ayant comme base, sans addition de tabac est liée à un risque accru de développer des leucoplasies et la fibrose orale sous-muqueuse, lesquelles constituent des lésions précancéreuses (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004a; Merchant et al, 2000; Thomas et al, 2007; Warnakulasuriya et al, 2002). Dans des nombreuses études descriptives les patients atteints des cancers oraux ont un antécédent de chique de bétel avec tabac et de nombreux auteurs rapportent que le cancer se développe en général à l'emplacement où le bétel est posé dans la cavité buccale. La figure 1.10 montre la composition traditionnelle d'un *betel-quid* avec tabac.

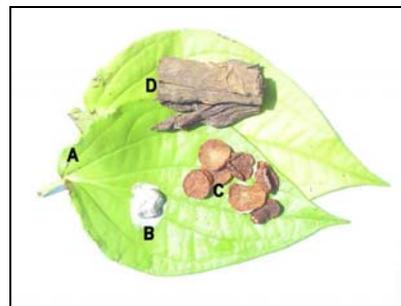


Figure 1.10. Composition de bétel avec tabac. A. Feuille de bétel, B. Hydroxyde de calcium, C. Noix d'arec, D. Tabac.

Même après l'ajustement avec d'autres facteurs de risque, comme le tabac et l'alcool, le risque reste élevé, avec une forte relation de dose-réponse (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004a). Les études in-vitro montrent des effets

concernant la prolifération des cellules, l'apoptose et l'activation des médiateurs inflammatoires (Warnakulasuriya et al, 2007).

Dans certains pays occidentaux, principalement aux Etats-Unis et en Suède, le tabac non-fumé est consommé différemment par rapport à l'Asie. Dans ces pays on le retrouve sous 3 formes distinctes : tabac à chiquer (feuilles séchées à l'air, transformées en flocons et aromatisées), *snuff*⁵ humide (tabac brun, séché à l'air et finement haché) et *snuff* sec (une poudre faite avec du tabac séché au feu, à priser) (Rodu et al, 2004). Des études ont trouvé des associations significatives entre l'utilisation de tabac à chiquer et les cancers oraux aux Etats-Unis, mais le même résultat n'a pas été observé en Europe du nord (Boffetta et al, 2008).

1.1.6.4. Facteurs diététiques

Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont liés aux habitudes alimentaires et les catégories d'aliments consommés peuvent constituer des facteurs de risque ou de protection. Une revue de littérature sur l'alimentation, datant de 2007, menée par le *World Cancer Research Fund* a évalué de nombreuses catégories d'aliment et leur relation avec le risque de cancer (World Cancer Research Fund et al, 2007). Une alimentation riche en légumes, fruits et caroténoïdes est liée à une diminution de risque des cancers de la cavité buccale et du pharynx selon plusieurs études (Diaz et al, 2006; Fioretti et al, 1999; Marchioni et al, 2002; Mayne et al, 2006). Ces types d'aliments ont une forte relation inverse avec la survenue des

⁵ Type de tabac à priser consommé en Suède.

cancers oraux (Lucenteforte et al, 2009). Une étude cubaine a observé une association inverse modérée pour la consommation des fruits et légumes et une association positive liée à la consommation des viandes séchées ou salées et de féculents (Garrote et al, 2001). Au Brésil, un excès de risque a été observé parmi les personnes qui consommaient de la viande porcine (plus d'une fois par semaine), du bacon (plus de 2 fois par semaine) et des aliments frits (quatre fois ou plus par semaine) (Toporcov et al, 2004) ; à l'opposé, une diète traditionnelle basée sur du riz avec des haricots était un facteur protecteur (Marchioni et al, 2007). En Italie on a associé la consommation de poissons et d'huiles végétales à une diminution de risque ainsi qu'une baisse consommation des soupes, viandes traitées, œufs et beurre (Franceschi et al, 1999a). En Europe Centrale et de l'Est, on a observé que l'inclusion des légumes jaunes et oranges diminuait significativement le risque de cancer (Sapkota et al, 2008). La fraction de risque attribuable a une alimentation pauvre en légumes et en fruits peut atteindre les 50% (Levi et al, 1998). Les effets de la consommation d'alcool et de maté sont présentés dans les paragraphes 1.1.6.2 et 1.1.6.8, respectivement.

1.1.6.5. Facteurs socio-économiques

Le cancer oral est une maladie liée à des modes de vie qui peuvent être interprétés comme des marqueurs socio-économiques (Pearce, 1997). Les inégalités en santé, et conséquemment en incidence du cancer, peuvent être observées en comparant les données des pays développés de ceux en développement. Ces différences peuvent également être observées à l'intérieur d'autres unités géographiques, à l'intérieur d'un même pays ou ville, entre les plus et les moins favorisés (Tomatis L, 1997).

En Ecosse, dans les régions les moins favorisées, l'incidence des cancers de la cavité buccale a augmenté par rapport aux régions les plus aisées (Conway et al, 2007). Au Royaume-Uni, le fait de vivre dans un quartier défavorisé accroît le risque des cancers ORL (Edwards et al, 1999). En Inde et au Pakistan, les cancers de la cavité buccale touchent plus les personnes les moins favorisées et les moins scolarisés (Balaram et al, 2002; Bhurgri, 2005; Kurkure A.P. et al, 2006).

Aux Etats-Unis, les bas revenus et la pauvreté extrême sont associés aux cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx chez les hommes, et paradoxalement, un niveau d'éducation plus élevé était également associé à l'incidence de ces cancers chez les hommes et chez les femmes (Benard et al, 2008). De plus, l'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx chez les afro-Américains est plus élevée que chez les blancs (Caplan et al, 1993; Curado et al, 2008b). Les différences raciales sont également observées quant au pronostic de la maladie qui est moins favorable chez les afro-Américains, lié à des facteurs socio-économiques et au accès à l'assurance santé (Gourin et al, 2006). En Italie, où l'incidence des cancers ORL a fortement diminué, le gradient socio-économique des cancers ORL commence à disparaître (Bosetti et al, 2001). En France, parmi tous les cancers, la mortalité par cancer du pharynx est la plus liée à des facteurs socio-économiques : les hommes appartenant au groupe ayant le moins d'années d'études ont présenté un risque relatif (RR) de 9.2 par rapport aux plus éduqués, pour les cancers de la cavité buccale le RR était de 2.7 (Menvielle et al, 2005).

Une méta analyse a identifié une tendance à une réduction des inégalités concernant les cancers oraux, cependant cette étude a aussi constaté que l'excès de risque associé à un bas statut socio-économique persiste significativement, indépendamment du sexe, de la région du monde, du niveau économique du pays et des définitions employées (Conway et al, 2008).

1.1.6.6. Virus du papillome humain (VPH) et comportement sexuel

Parmi les infections par le VPH, les génotypes ayant un fort potentiel oncogénique sur le col de l'utérus (VPH 16 et 18) font l'objet de recherche dans des publications récentes et sont reconnus comme étant responsables d'une petite fraction des cancers de la cavité buccale et jusqu'à 90% des cancers des amygdales (Boy et al, 2006; Johnson et al, 2005; Mayne et al, 2006; Nasman et al, 2009; Pintos et al, 2007). Le rôle cancérigène des VPH à haut risque tourne principalement au tour de deux oncoprotéines : la VPH-E6 qui promeut la dégradation des produits du gène suppresseur de tumeurs p53 et la VPH-E7 qui modifie le produit du gène suppresseur de tumeur pRb, en inhibant l'activité du TGF- β 2. Du fait que ces protéines oncovirales sont capables de transformer les kératinocytes primaires localisés dans les muqueuses génitales ou ORL, on considère qu'elles jouent un rôle en perturbant les mécanismes de régulation cellulaire qui amèneraient à une progression génétique des carcinomes épidermoïdes oraux (Campisi et al, 2007).

Certains comportements sexuels comme la quantité de partenaires, la pratique de rapports buccaux-génitaux, le jeune âge de la première relation sexuelle sont liés à des risques accrus d'infection par VPH et conséquemment des cancers (Gillison, 2007; Heck et al, 2010). Cette

analyse a confirmé que les comportements sexuels sont associés au risque de cancer dans des sites où le VPH constitue un facteur de risque (Heck et al, 2010).

La relation entre infection par VPH et cancer est bien établie concernant les tumeurs de l'oropharynx, en revanche elle est inconsistante concernant les cancers de la cavité buccale, et peut être expliquée par des classifications anatomiques erronées (Gillison, 2007). Nous allons mieux discuter sur la prévalence et l'épidémiologie du VPH dans la partie discussion du chapitre 1, concernant les cancers de l'oropharynx.

1.1.6.7. Prédisposition génétique

Une partie seulement des individus exposés à des cancérigènes développe la maladie, donc le risque dépend aussi des facteurs intrinsèques à l'individu et peut être lié aux antécédents familiaux (Gillison, 2007). Ce risque tend à être plus important en présence de la consommation d'alcool et tabac (Brown et al, 2001). Chez les sujets sous intoxication alcoolo-tabagique, sans historique familial, le odds ratio (OR) était de 12,2 et chez ceux qui avaient le même niveau d'intoxication, mais avec la présence d'antécédents familiaux le OR était de 60.4 (Garavello et al, 2008). Cependant, la fraction de risque attribuable est faible, de l'ordre de 1 à 2% (Negri et al, 2009).

Une des principales hypothèses concerne le métabolisme de l'alcool associé à l'enzymes alcool déshydrogénase (ADH) qui est impliquée dans l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde. L'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate est catalysée par l'enzyme aldéhyde

déshydrogénase (ALDH). Selon les génotypes le risque change individuellement car l'exposition à l'acétaldéhyde dépend des facteurs génétiques individuels (Brennan et al, 2004). Les individus susceptibles seraient exposés à des quantités plus importantes d'acétaldéhyde (Ruiz E F et al, 2004).

1.1.6.8. Maté

Le maté est une infusion, similaire au thé, faite à partir de la plante *ilex paraguayensis*. Il est consommé sous diverses formes en Amérique du Sud, principalement en Argentine, au Paraguay, en Uruguay et au sud du Brésil. La consommation traditionnelle est effectuée dans des gourdes où l'eau bouillante est versée sur l'herbe (figure 3). Il existe deux hypothèses par rapport au mécanisme de cancérogenèse du maté : le traumatisme thermique causé par la température élevée à l'ingestion et/ou la présence de cancérigènes potentiels comme des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Apparemment, sa consommation aurait un effet synergique avec le tabac et probablement avec l'alcool (Dasanayake et al, 2010). Les risques accrus observés sont très divers, (odds ratio de 1.45 à 4.29) (Dasanayake et al, 2010) ainsi que la mesure et la définition de l'exposition (Loria et al, 2009).

Cependant, malgré la difficulté pour calculer la fraction de risque attribuable due à la nature des populations étudiées (*hospital-based*) (Loria et al, 2009) on estime à 16% les cas des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx attribuables à la consommation de maté dans cette partie de l'Amérique du Sud (Dasanayake et al, 2010).



Figure 1.11. Forme traditionnelle de consommation de maté en Amérique du Sud.

1.1.6.9. Santé bucco-dentaire

La santé et l'hygiène bucco-dentaires précaires sont fréquemment associées aux cancers oraux (Myers et al, 2003). Une des hypothèses est que les bactéries associées à une mauvaise santé et hygiène buccale augmenteraient la quantité d'acétaldéhyde en provenance de l'alcool ingéré, ce qui détermine une relation positive entre ces deux facteurs et les cancers oraux (Homann et al, 2001). A Cuba, la majorité des indicateurs d'un mauvais état et hygiène bucco-dentaire était liée à une augmentation de risque (Garrote et al, 2001) ainsi qu'au Sud de l'Inde, même après le contrôle d'autres facteurs (tabac, alcool, bétel) (Balaram et al, 2002). En Europe, des études menées en Italie et en Suède on retrouvé les mêmes associations (Rosenquist, 2005; Talamini et al, 2000).

Les indicateurs d'hygiène sont généralement recueillis par le biais d'un questionnaire rempli par le patient contenant des informations sur ses soins quotidiens. Concernant l'état bucco-dentaire, le nombre de dents présent/absent est une des mesures les plus utilisées ainsi que le nombre des caries dentaires. La perte d'insertion et les poches parodontales, mesurées en

millimètres, ont été associés à une augmentation de risque, plus forte pour les cancers de la cavité buccale et moins pour ceux de l'oropharynx, même chez les sujets non-fumeurs et non-buveurs (Tezal et al, 2009a). Une autre étude, menée par le même auteur, chez les sujets atteints de parodontite chronique, a trouvé un risque accru et synergique à l'infection par HPV et les tumeurs de la base de la langue (Tezal et al, 2009b).

Une étude multicentrique qui a rassemblé des données originaires de l'Amérique Latine et de l'Europe de l'Est a également observé des rapports entre le mauvais état parodontal et le risque de cancers ORL (Guha et al, 2007).

1.1.6.10. Bains de bouche

Depuis 1979, dix études épidémiologiques sur l'utilisation des bains de bouche et cancer oral ont été publiées et trois ont trouvé des associations de risque positives (Cole et al, 2003; LaVecchia, 2009). La principale hypothèse est que l'utilisation quotidienne des bains de bouche contenant de l'alcool augmente le niveau d'acétaldéhyde dans la salive comme c'est le cas pour les boissons alcoolisées (Lachenmeier et al, 2009). Pour l'instant, très peu d'études ont spécifié la composition des bains de bouche et l'association n'est pas soutenue par des évidences épidémiologiques (Lachenmeier et al, 2009; LaVecchia, 2009).

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Incidence

L'incidence des cancers dans les populations est mesurée par l'analyse des données recueillies et enregistrées par les registres du cancer. Les registres ne couvrent pas la totalité de la population mondiale et les pays dont la population est couverte à 100% sont rares. Les estimations sont basées sur les données disponibles pour combler ce manque de couverture et fournir des données relatives à l'incidence et à la mortalité par cancer, des pays ou régions non-couvertes. Le projet GLOBOCAN (Ferlay et al, 2010c) fournit des estimations d'incidence et de mortalité pour 182 pays. Cependant, la façon dont les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont classifiés ne permet pas de les évaluer séparément. Les données disponibles décrivent l'incidence des cancers classés comme *lip, oral cavity* (codes selon la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie CIM-O-3 : C00-08) et *other pharynx* (C09-10, C12-14) (Fritz et al, 2008). Avec l'objectif de montrer une vue générale de l'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx dans le monde, les figures 1.12 et 1.13 montrent la distribution géographique chez les hommes et chez les femmes.

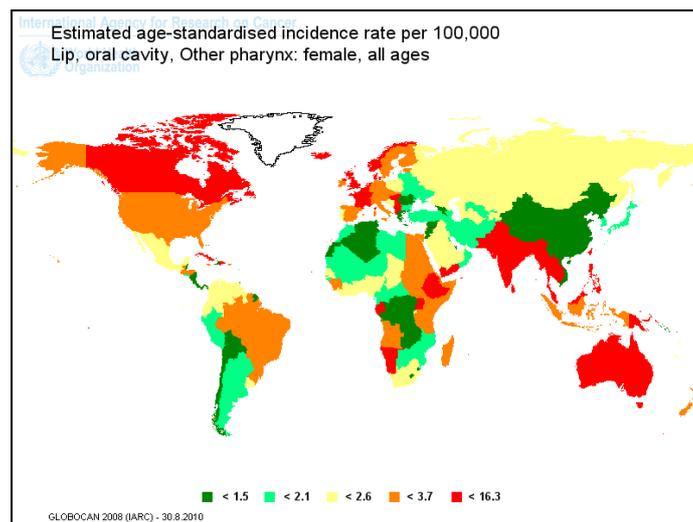
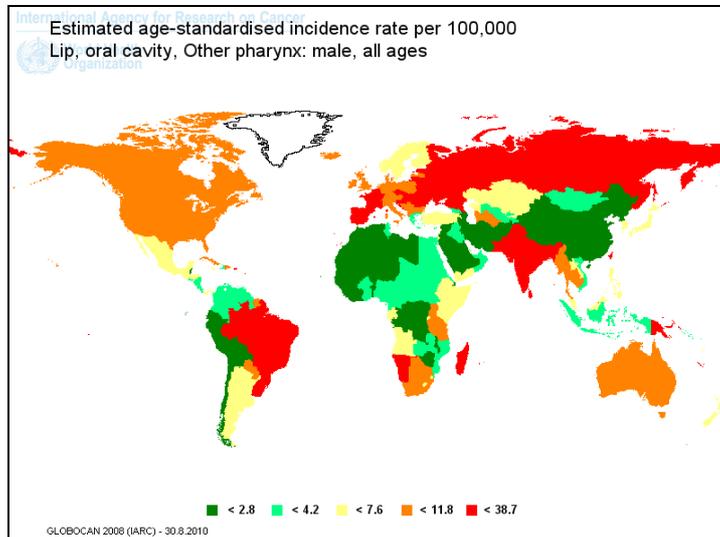


Figure 1.12. Estimation de l'incidence des cancers des lèvres, cavité buccale et pharynx, pour l'année 2008, chez les hommes.

Figure 1.13. Estimation de l'incidence des cancers des lèvres, cavité buccale et pharynx, pour l'année 2008, chez les femmes.⁶

⁶ Source : GLOBOCAN 2008 (Ferlay et al, 2010c)

La série *Cancer Incidence in Five Continents (CI5)* fournit des données d'incidence en provenance des populations. Dans le volume IX, il est possible de connaître l'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx groupés. Ces tumeurs représentent à l'échelle mondiale 5% des cancers chez les hommes et 2% des cancers chez les femmes (Slootweg et al, 2005). Les taux sont très variables dans le monde, et l'incidence est plus élevée en France (dans la Somme), parmi les hommes et au Sud de Karachi, au Pakistan, parmi les femmes. Dans la figure 1.14, nous présentons les 20 taux d'incidence les plus élevés, parmi les hommes et les femmes, extraits de CIV, volume IX (Curado et al, 2008b).

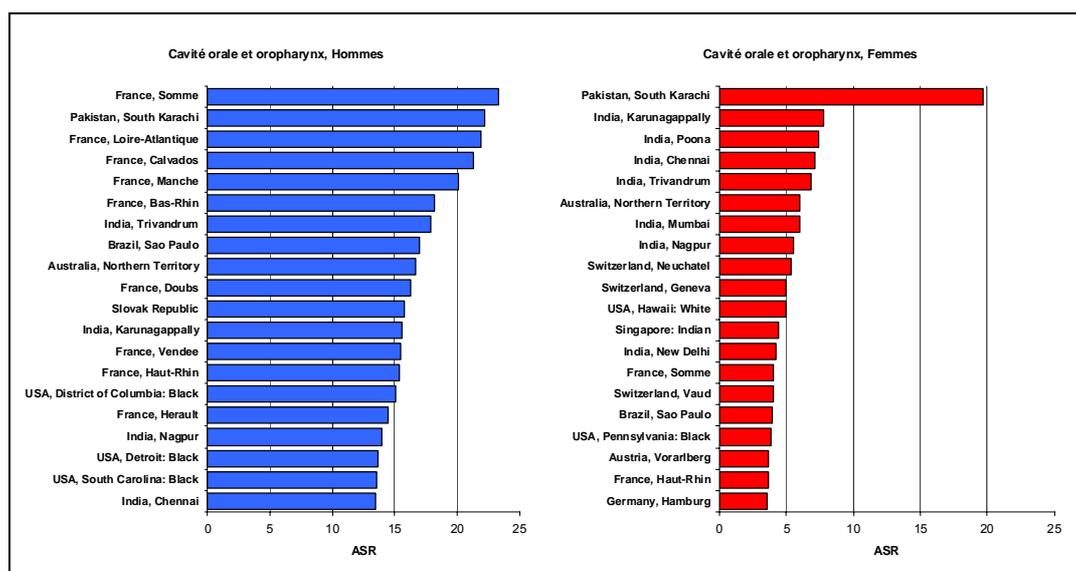


Figure 1.14. Les registres du cancer présentant les 20 taux d'incidence les plus élevés pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx.

L'incidence est historiquement élevée chez les hommes en Inde, en France et au Brésil. Chez les femmes elle est bien plus élevée en Asie, par rapport à d'autres continents. Des données plus détaillées, concernant l'incidence séparée des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx ne sont pas disponibles à ce niveau, ce qui constitue une importante question de recherche. La connaissance de la topographie détaillée permettrait de mieux connaître les modèles d'incidence de la maladie, et fournirait des hypothèses étiologiques. Cette affirmation est particulièrement importante en raison de la classification du VPH comme facteur de risque pour les cancers de l'oropharynx.

La série *CIS* comporte 9 volumes et les tendances d'incidence annuelle sont actuellement disponibles en ligne, pour des registres sélectionnés. Ces données décrivent l'évolution dans le temps des cancers de la cavité buccale et du pharynx ensemble (C00-14) (Ferlay et al, 2010a). Les graphiques de tendance se trouvent annexés au présent travail (Annexe 1).

Nous pouvons y observer qu'en Amérique Latine, au Brésil c'est à Goiânia que la tendance est fortement croissante chez les hommes, le taux d'incidence ayant pratiquement doublé pendant la période 1988-2002. En Amérique du Nord, au Canada et aux Etats-Unis, on observe que les tendances sont décroissantes, chez les hommes comme chez les femmes. Cependant, aux Etats-Unis, les hommes afro-Américains présentent des taux d'incidence beaucoup plus élevés par rapport aux blancs. En Asie, les tendances sont généralement décroissantes, même dans des endroits à risque très élevé, comme l'Inde et Singapour. En Europe nous observons des situations très diverses, en ce qui concerne les tendances et leur

intensité. En Slovaquie depuis 1968, les tendances, chez les hommes ont connu une forte croissance, pour commencer à décroître à partir des années 1990. En Lituanie, en Pologne et en République Tchèque on observe également des tendances croissantes chez les hommes. Chez les femmes la tendance est plutôt stable, mais dans certains pays une petite croissance est observée (en Estonie et en Lituanie). En Europe du nord pour les hommes, les tendances croissantes sont observées au Pays-Bas, au Royaume-Uni et au Danemark, chez les hommes. En Finlande, en Norvège et en Suède les tendances masculines sont décroissantes. Chez les femmes de ces pays, l'incidence augmente, sans exception. C'est en France, chez les hommes, où on observe probablement la plus importante diminution d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx. En Australie et en Nouvelle-Zélande, on observe une décroissance de l'incidence.

1.2.2. Mortalité

Les données de mortalité (par toutes causes) en provenance des pays (ayant des certificats de décès comme source) sont rassemblées dans une base de données par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette base de données est publique, mais elle contient les données brutes et non-traitées difficilement accessibles au grand public. C'est la raison pour laquelle cette base est traitée dans la Section des Données du Cancer du CIRC de façon à rendre les taux d'incidence disponibles. Donc, pour ce calcul le nombre de cas est obtenu auprès de l'OMS (World Health Organization, 2007b) et les données populationnelles sont estimées par la Division de la population de l'Organisation des Nations Unies (UN, 2010). Comme les données ne sont pas disponibles pour tous les pays, des estimations ont été

effectuées dans le projet GLOBOCAN 2008, de façon analogue à celle de l'incidence (Ferlay et al, 2010c). Dans la figure 1.15 nous présentons le nombre de cas et de décès estimés pour l'année 2008, dans les pays développés et en développement, pour les cancers des lèvres, cavité buccale et pharynx (C00-14). Du fait de la concentration de la population mondiale dans les pays en développement, on y estime beaucoup plus de cas et de décès. Par rapport aux taux d'incidence et de mortalité par 100 000 habitants, dans la figure 1.16 nous pouvons constater que même si l'incidence est plus élevée dans les pays développés, la mortalité est plus élevée dans les pays en développement.

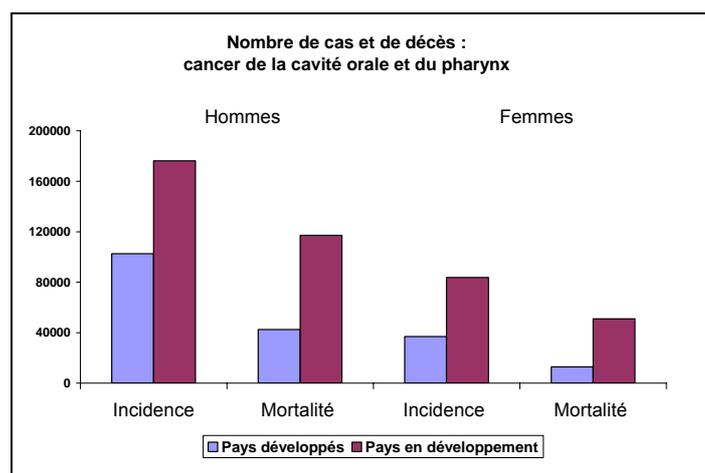


Figure 1.15. Nombre de cas et de décès par cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx.⁷

⁷ Source : GLOBOCAN 2008 (Ferlay et al, 2010c).

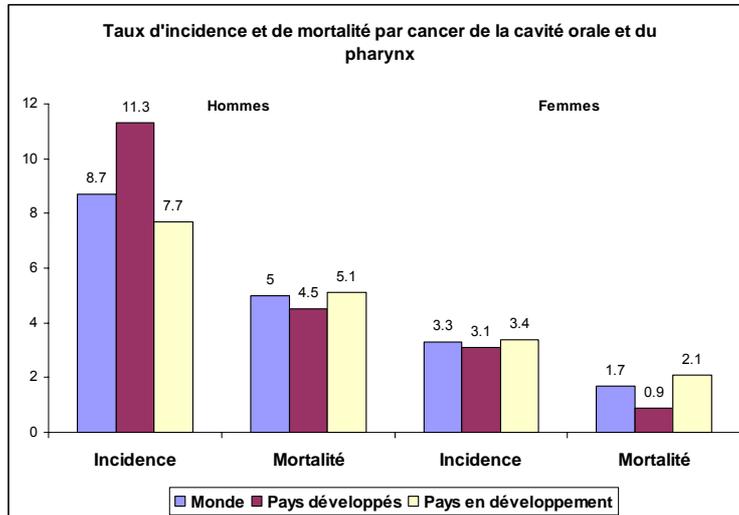


Figure 1.16. Taux d'incidence et de mortalité par cancer de la cavité buccale et du pharynx.⁸

La base de données de l'OMS comporte le nombre de décès en provenance des registres de mortalité de 85 pays, dont la majorité se situe en Europe. La période de couverture est variable selon les pays. A titre illustratif, la figure 1.17 montre les taux les plus élevés parmi les hommes et les femmes, dans les pays ayant des données dans cette base. La liste des pays n'est pas exhaustive.

⁸ Source : GLOBOCAN 2008 (Ferlay et al, 2010c).

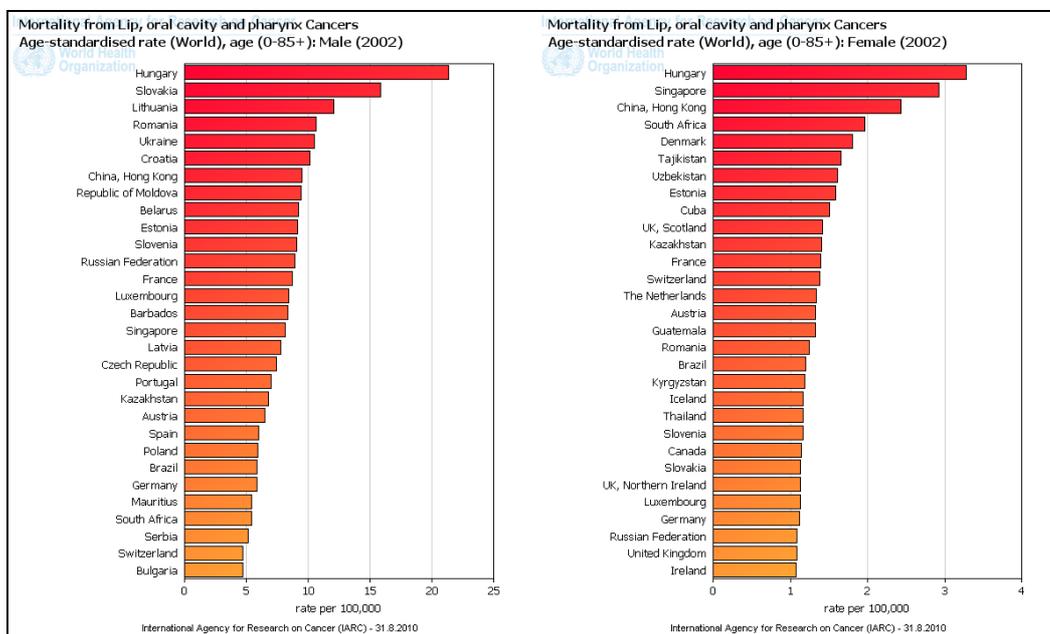


Figure 1.17. Taux de mortalité par cancer des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx.⁹

En s'appuyant sur ces données, on voit que le taux de mortalité est extrêmement élevé en Hongrie et il reste élevé principalement dans les pays de l'Europe de l'Est. Selon les tendances, la mortalité par ces cancers a diminué à partir des années 80 en Europe Occidentale. Cependant certains pays ont gardé une tendance d'augmentation des taux de mortalité, comme la Belgique, le Danemark, la Grèce, le Portugal et l'Ecosse. En Europe Centrale et de l'Est, on a observé que les tendances continuent à croître, et en Hongrie ce taux a quadruplé au cours des quatre dernières décennies. Dans d'autres pays d'Europe Centrale et

⁹ Source : OMS (World Health Organization, 2007b).

de l'est des tendances croissantes sont également observées, mais moins intensément qu'en Hongrie (La Vecchia et al, 2004).

1.2.3. La survie

Les cancers oraux sont connus pour avoir un mauvais pronostic et un taux de survie à 5 ans d'environ 50%. Les cancers ORL, selon leur localisation (principalement larynx et cavité buccale) peuvent avoir un taux de survie élevé, mais plus de 60% des patients sont diagnostiqués à des stades avancés. La probabilité de survie diminue chez les sujets présentant des tumeurs localement avancées, en d'autres termes la probabilité de rémission est inversement proportionnelle à la taille de la tumeur. L'envahissement ganglionnaire est encore plus lié à un faible taux de survie que la taille de la tumeur (Diaz et al, 2003). Les études contenant des données de survie sont menées, en général, en milieu hospitalier notamment dans le cadre des essais thérapeutiques. Les études de survie de base-populationnelle sont rares et ne sont pas comparables entre elles.

Nous avons identifié des études menées par des registres du cancer ou effectuées avec des données en provenance des registres du cancer. En Europe les taux de survie ont beaucoup varié dans une étude réalisée avec des données de 18 pays (EUROCARE 4) (Zigon et al, 2010). Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 1.2. Pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (groupés) la survie à 5 ans a varié de 17,2% en Slovaquie à 49,4% dans les Pays-Bas (Zigon et al, 2010). Dans une autre étude avec des données des 6 pays asiatiques (tableau 1.3) (Sankaranarayanan et al, 2010) les taux de survie à 5 ans le plus

élevé étaient en Chine (67% pour la cavité buccale et la langue) et le moins élevé en Inde (23% pour la cavité buccale). Une autre étude, menée avec des données en provenance du SEER a décrit les taux de survie de la cavité orale et de l'oropharynx, par stade (localisé, régional et métastase à distance) (Carvalho et al, 2005). On peut observer dans le tableau 1.4, que la survie à 5 ans s'est améliorée pour les tumeurs de l'oropharynx à des stades régionaux (avec envahissement ganglionnaire). Concernant les autres catégories, il n'y a pas eu d'amélioration, il a même eu une diminution de la survie des cancers de la cavité orale à des stades régionaux. Ces études confirment que ces cancers ont un mauvais pronostic, même si elles ne sont pas comparables.

Tableau 1.2. Taux de survie à 5 ans pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx diagnostiqués pendant la période 1995-1999, dans 18 pays européens.¹⁰

Pays	Cavité buccale et pharynx	
	Hommes	Femmes
	Survie relative à 5 ans (IC 95%)	Survie relative à 5 ans (IC 95%)
Europe du Nord		
Norvège	37.4 (28.4–46.9)	47.5 (34.0–60.0)
Suède	42.5 (35.4–49.6)	52.8 (43.2–61.3)
Royaume Uni et Irlande		
Angleterre	38.4 (35.6–41.2)	45.5 (41.7–49.1)
Irlande du Nord	33.4 (20.1–48.2)	33.2 (15.9–52.2)
Ecosse	40.1 (32.7–47.7)	46.0 (36.5–55.2)
Wales	37.3 (27.1–48.2)	42.4 (27.9–56.5)
Irlande	33.8 (24.6–43.9)	41.0 (26.2–55.6)
Europe Centrale		
Belgique	34.0 (27.0–41.6)	45.1 (31.2–58.7)
France	30.6 (25.9–35.6)	48.7 (36.8–60.3)
Allemagne	44.1 (30.9–58.2)	61.0 (37.1–81.8)
Suisse	35.8 (25.5–47.2)	48.5 (29.5–66.3)
Pays-Bas	49.4 (40.7–58.2)	53.6 (43.5–63.3)
Europe du Sud		
Italie	37.4 (30.8–44.3)	48.9 (37.0–60.0)
Malte		
Espagne	36.5 (30.1–43.4)	53.1 (39.2–65.7)
Slovénie	23.8 (16.8–33.7)	56.2 (29.8–79.9)
Europe Orientale		
République Tchèque	33.4 (11.4–63.4)	48.5 (20.6–77.9)
Slovaquie	17.2 (11.9–23.9)	28.0 (12.3–48.7)

¹⁰ Adapté de l'article *Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995 – 1999 : a population-based study*(Zigon et al, 2010).

Tableau 1.3. Taux de survie à 5 ans pour les cancers de la langue et de la cavité buccale (diagnostiqués pendant la période 1990-2001), dans 6 pays Asiatiques.¹¹

	Langue	Cavité buccale
Chine	67 (64 - 68)	67 (44 - 71)
Inde	23 (12 - 30)	37 (26 - 45)
Pakistan	39	41
Singapore	44	49
Corée du Sud	53 (52 - 60)	52 (48 - 54)
Thaïlande	32 (24 - 33)	36 (22 - 42)

Tableau 1.4. Taux de survie à 5 ans pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (période 1974-1997), et valeur de p pour l'évolution des tendances aux Etats-Unis (SEER).¹²

Stade/ Topographie	Taux de survie	Périodes								tendances (p)	
	1974-97	74-76	77-79	80-82	83-85	86-88	89-91	92-94	95-97	74-97	83-97
Localisé											
Cavité buccale	71.4	68	68.7	71.7	72.5	72.2	75.3	71.8	72	NS	NS
Oropharynx	58.4	56.8	58	60	58	59	56	60.9	61	NS	NS
Régional											
Cavité buccale	45.8	47.5	45.9	45.9	49.2	48	44.9	42.5	43.8	NS	0.032 (-)
Oropharynx	41.2	35.2	37.1	35.5	37.5	40.4	43	43.9	50.6	0.001 (+)	0.009 (+)
Métastase											
Cavité buccale	21.8	16.7	22	16	28.6	18.6	24.9	22.8	35.2	NS	NS
Oropharynx	20.3	17.5	20.8	17.4	21.4	17.3	20.3	21.1	30.2	NS	NS

¹¹ Adapté de l'article *Cancer survival in Africa, Asia and Central America : a population-based study* (Sankaranarayanan et al, 2010).

¹² Adapté de *Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States : a site-specific analysis of the SEER database* (Carvalho et al, 2005).

1.3. Les registres du cancer

Pour évaluer l'impact du cancer au sein des sociétés il est nécessaire de connaître en tout premier lieu son incidence et sa mortalité. Les registres du cancer sont des systèmes d'information de santé qui ont comme fonction de recueillir et de classifier systématiquement tous les cas de cancer au sein d'une population donnée (générale ou à l'hôpital). L'objectif est de produire des statistiques sur l'incidence, la mortalité et la survie du cancer et conséquemment d'apporter un point de départ pour évaluer, suivre et lutter contre le cancer (Bray et al, 2009; Curado et al, 2008c; Jensen et al, 1991; Parkin, 2006). L'enregistrement des cancers est également fondamental pour la recherche étiologique, la planification des services de santé et des programmes de lutte contre le cancer ainsi que pour l'évaluation de leur efficacité (Jensen et al, 1996).

Il existe deux catégories de registres des cancers : les registres hospitaliers et ceux basés sur la population. Bien que les méthodes d'enregistrement soient très proches, il faut distinguer l'un de l'autre. Les registres basés sur la population recensent tous les nouveaux cas de cancer apparaissant dans une population définie (généralement par unité géographique), avec un objectif épidémiologique et de santé publique (Jensen et al, 1996). Un registre hospitalier enregistre tous les cas pris en charge dans un hôpital donné, sans connaître la population de référence, à des fins administratives et de recherche clinique parfois (Jensen et al, 1996).

Le premier registre du cancer tel que nous le connaissons aujourd'hui date de 1929 et a été créé à Hambourg (Wagner, 1996). L'enregistrement des cancers en population avec des

objectifs écologiques et épidémiologiques a débuté aux Etats-Unis en 1935, dans l'Etat du Connecticut (Wagner, 1996). Le Danemark a été le premier pays à couvrir toute sa population, en 1942 et à la conférence de Copenhague (1946), un groupe d'experts dans le domaine de la lutte contre le cancer a recommandé à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la création de Registres de Cancers dans le monde entier (Wagner, 1996).

Les registres obtiennent des informations concernant les cas à partir de nombreuses sources de données. Ce sont habituellement des hôpitaux ou des centres de lutte contre le cancer, mais selon le contexte le registre peut travailler aussi avec les cliniques privées, les médecins généralistes, les laboratoires d'anatomopathologie et ceux d'hématologie, les hospices, les caisses d'assurance maladie, les programmes de dépistage et les registres centraux de population. Les cas qui n'ont pas pu être enregistrés par le registre des maladies, sont complétés par les médecins légistes, les services d'autopsie et les certificats de décès. L'utilisation de plusieurs sources réduit la perte de cas, grâce aux multiples notifications, mais implique la mise en place de procédures pour éviter qu'une même tumeur ne soit pas enregistrée plus d'une fois (gestion des doublons) (Powell, 1996).

Le rôle principal des registres est la production de statistiques sur l'incidence. Cependant, les registres développent de plus en plus leur domaine d'action par des travaux sur la mortalité et la survie. Parfois certains suivent chaque cas, depuis le diagnostic jusqu'au décès, par cancer ou par d'autres causes. Les données d'un registre de cancer peuvent être utilisées pour plusieurs objectifs : recherche étiologique, prévention primaire et secondaire, et planification

des services de santé. Ces actions bénéficient aussi bien aux individus qu'à la société (Engel et al, 2001; Izquierdo et al, 2000; Jensen et al, 1991).

1.3.1. Qualité de l'information

La comparabilité des données provenant des différentes populations est essentielle pour leur interprétation. La standardisation des pratiques concernant la classification et la codification des nouveaux cas doit être respectée. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) recommande l'utilisation de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O) pour coder la topographie et la morphologie (Bray et al, 2009). L'exhaustivité est garantie lorsque tous les cas incidents dans la population ont été inclus dans les bases de données des registres. Un maximum d'exhaustivité dans un registre de cancer permet une comparaison entre les registres fiable et capable de mettre en évidence les différences par rapport au risque. Même avec l'adoption des multiples stratégies et efforts, une exhaustivité de 100% n'est presque jamais obtenue. Cependant, l'exhaustivité du registre doit s'approcher au maximum de cette valeur, en évitant au maximum la non-identification et la non-inclusion de cas incidents (Pakilit et al, 2001; Parkin et al, 2009). La validité concerne l'exactitude avec laquelle les données sont enregistrées. Les indicateurs de validité sont : la consistance interne de l'information, le taux de vérification histologique, le taux des cas notifiés par des certificats de décès, le taux des cas ayant une topographie inconnue (autres non-spécifiés) (Bray et al, 2009; Curado et al, 2008a). Un autre indicateur est le temps pour la mise à disposition des données (*timeliness*), qui consiste non seulement à publier des données récentes, mais à veiller qu'elles soient complètes et précises (Bray et al, 2009; Curado et al,

2008a). Les études épidémiologiques s'appuyant sur le registre intégral du cancer constituent la manière la plus fiable et la plus efficace pour planifier et évaluer tous les aspects de la lutte contre le cancer. La disponibilité croissante des données de bonne qualité permettra une meilleure utilisation et interaction, principalement entre l'épidémiologie du cancer et l'oncologie clinique (Izquierdo et al, 2000).

1.3.2. Informations concernant les patients et les tumeurs

Le premier objectif d'un registre du cancer est la production de données d'incidence. Pour accomplir cette mission il est nécessaire de constituer des bases de données contenant un minimum de variables. Ces variables sont connues comme « information de base ». Il est nécessaire que le registre recherche d'abord la qualité de ces informations, plutôt que d'ajouter d'autres variables (MacLennan, 1996). Ces informations de base, aussi connues comme variables standards, sont applicables à l'ensemble de registres de population. Elles concernent l'individu : le nom, l'âge, le sexe, la date de naissance, l'adresse ; et la tumeur : la date d'incidence, la base de diagnostic, la topographie, la morphologie, le comportement et la source d'information. Il existe aussi les données optionnelles, qui sont recueillies par chaque registre selon son besoin et ses moyens. Ces données concernent également l'individu et la tumeur, mais aussi le traitement et les résultats (MacLennan, 1996). Dans le tableau 1.5 nous présentons les variables standards (information de base) et les variables optionnelles, concernant le patient et la tumeur sous la forme d'une liste non-exhaustive.

Tableau 1.5. Liste (non-exhaustive) des variables standards et optionnelles qui peuvent être recueillies par les registres du cancer.¹³

	Variables standard	Variables optionnelles	
L'individu			
Identification et données démographiques	Nom	Numéro d'enregistrement	
	Sexe	Numéro d'identification personnel	
	Date de naissance ou âge	Noms	
	Adresse de résidence		Lieu de naissance
			Etat marital
			Nationalité
			Groupe ethnique
			Religion
			Données socio-economiques
			Profession
			Année d'immigration
			Pays de naissance des parents
			Niveau d'éducation
La tumeur			
Caractéristiques de la tumeur	Date d'incidence	Méthode du premier diagnostic	
	Base de diagnostic	Extension clinique de la maladie avant le traitement	
	Topographie	Extension selon données chirurgicales et anatomopathologiques	
	Morphologie	Système TNM (Stade)	
	Comportement		Localisation de métastases à distance
			Tumeurs primitives multiples
		Latéralité	
Traitement		Traitement initial	
Résultats		Date du dernier contact	
		Etat au dernier contact	
		Date du décès	
		Cause du décès	
Source d'information	Source d'information	Type de source	
		Nom des sources	

¹³ Adapté à partir de l'original qui se trouve dans la publication « Enregistrement des cancers : principes et méthodes », chapitre 6 (MacLennan, 1996).

1.3.3. Le rôle du CIRC

Le CIRC est une agence spécialisée de l'OMS qui joue un rôle important dans la description du poids du cancer dans le monde, par l'appui et la coopération qu'il apporte aux registres du cancer et par le suivi des variations géographiques et des tendances chronologiques de la maladie. La série des *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5) et le projet GLOBOCAN figurent parmi les publications clés du Centre (International Agency for Research on Cancer, 2010). CI5 est la principale source de référence sur l'incidence du cancer dans les différentes populations du monde.

Etant donné que l'objectif de CI5 est de présenter des taux d'incidence comparables provenant de différentes populations, la méthode de sélection et d'inclusion de registres implique une évaluation minutieuse basée sur des indicateurs de qualité, parmi lesquels certains sont concentrés sur le niveau de précision du diagnostic. Les principaux indicateurs de qualité sont la proportion de cas vérifiés au microscope (MV %) et la proportion de cas ayant les certificats de décès comme seule source de notification (Bray et al, 2009; Curado et al, 2008a).

Cette publication existe depuis 1966, année où le volume I a été publié ; le plus récent à ce jour est le Volume IX, datant de 2007. La couverture populationnelle s'améliore à chaque nouveau volume ; ainsi, celle du volume IX était de 11% de la population mondiale. L'évolution de la couverture populationnelle de la série CI5 peut être observée dans le Tableau 1.6. Les registres inclus peuvent être nationaux ou régionaux, et leur distribution

parmi les continents reste très inégalitaire. Les cartes illustrant cette couverture se retrouvent en annexe (Annexe 2). Les meilleurs taux de couverture sont observés en Océanie et en Amérique du Nord (tableau 1.7), l’Afrique étant le continent le moins couvert. Une description du territoire de couverture de chaque registre ainsi que de ses activités se trouve dans la publication dont l'accès en ligne est le suivant : <http://www-dep.iarc.fr/>.

Tableau 1.6. Historique de la série CI5, par volume de publication.¹⁴

Volume	Année de publication	Registres (n)	Populations (millions)	Pays (n)	Période (approx.)
I	1966	32	35	29	1960–1962
II	1970	47	58	24	1963–1967
III	1976	61	79	29	1968–1972
IV	1982	79	103	32	1973–1977
V	1987	105	137	36	1978–1982
VI	1992	138	166	49	1983–1987
VII	1997	150	183	50	1988–1992
VIII	2002	186	214	57	1993-1997
IX	2007	225	300	60	1998-2002

¹⁴ Extrait de CI5-IX (Curado et al, 2008b).

Tableau 1.7. Couverture populationnelle de CI5-IX, par continent, en millions d'habitants.¹⁵

Continents	Total	Couvert par CI5IX n (%)
Afrique	784	8.8 (1.1)
Amérique Centrale et du Sud	519	23 (4.4)
Amérique du Nord	309	258.5 (83.6)
Asie	3682	152.3 (4.1)
Europe	729	238.8 (32.8)
Océanie	30.4	23 (75.7)
Total	6053.4	699.9 (11.6)

¹⁵ Extrait de l'IACR newsletter (International Association of Cancer Registries, 2008).

2. Problématique et Objectifs

2.1. Problématique

Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont des maladies négligées, par rapport à d'autres cancers dépistables. La majorité des lésions est dépistée à des stades avancés. Cette situation n'est pas justifiable, notamment en fonction de leur gravité. Ces cancers touchent des importantes structures anatomiques ayant des multiples fonctions et le traitement laisse des séquelles, plus ou moins handicapantes selon le stade au diagnostic. Il reste encore beaucoup de points à éclairer, sur l'évolution de la maladie à partir des lésions précancéreuses et les facteurs de risque. Ce cancer n'a pas le même modèle d'incidence parmi les populations. En épidémiologie, la majorité des études ne distingue pas les cancers de la cavité buccale et les cancers de l'oropharynx, et parfois les regroupe ensemble avec d'autres cancers de la tête et du cou, ce qui compromet la compréhension des facteurs de risque et des modèles d'incidence. Cette situation commence à s'améliorer du fait que le VPH soit reconnu comme un facteur de risque spécifique à des sous-localisations oropharyngées. Dans les pays développés la mortalité des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx dépasse celle des cancers du col utérin ou mélanome. Et pourtant, ces cancers restent méconnus de la population générale qui souvent ignore même leur existence.

A part la peau, aucun autre cancer n'offre l'occasion à un professionnel formé de faire un dépistage par inspection visuelle ou à l'aide de techniques simples au sein d'un cabinet dentaire ou médical. Actuellement, les études qui fournissent le stade au diagnostic sont en général des essais cliniques ou s'appuyant sur des données hospitalières. Les données en provenance des registres du cancer basés sur la population ne sont pas directement

accessibles, ni concernant l'incidence de la cavité buccale et de l'oropharynx séparément ni le stade au diagnostic.

2.2. Objectifs

Le premier objectif est de clarifier l'incidence des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et de l'oropharynx, selon leur classification anatomique, dans les registres du cancer ayant participé au neuvième volume de la série *Cancer Incidence in Five Continents*.

Dans un deuxième temps, l'objectif est d'identifier les registres du cancer qui font le recueil et l'enregistrement de la variable stade, en utilisant la classification TNM. Comme la variable TNM n'est pas une variable standard recueillie par les registres, donc des analyses de la qualité des données s'avèrent nécessaires.

Afin d'effectuer des comparaisons entre les registres selon leur pays d'origine nous allons analyser de la distribution des stades précoces et avancés ; ainsi que celle de facteurs potentiellement explicatifs des données observées, comme le sexe, l'âge, la topographie et l'efficacité des systèmes de santé.

3. Incidence des Cancers de la Cavité Buccale et de l'Oropharynx dans le Monde

3.1. Introduction

Les cancers de la cavité buccale et du pharynx (ICD-O-3 C00-C14) sont parmi les plus fréquents dans le monde et occupent la 11^{ème} place dans la population mondiale, ce qui correspond à 3% des cas de cancer incidents dans le monde (Ferlay et al, 2010c). A l'échelle mondiale, les principaux facteurs de risque sont la consommation de tabac et d'alcool, indépendamment du type de tabac ou d'alcool consommé (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1988; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004b; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007b; Mayne et al, 2006), et l'association de ces deux facteurs est fortement synergique (Slootweg et al, 2005). Dans les régions où la chique de bétel et de tabac est fréquente, ceci constitue un facteur de risque majeur à la carcinogenèse orale (Merchant et al, 2000; Nair et al, 2004). Les habitudes alimentaires, l'infection par le virus du papillome humain (VPH), des facteurs génétiques, la consommation de maté chaud et l'état bucco-dentaire sont aussi des facteurs de risque (Chaturvedi et al, 2008; Diaz et al, 2006; Franceschi et al, 1999b; Goldenberg, 2002; Guha et al, 2007). Les inégalités sociales sont liées à l'augmentation du risque due à des facteurs qui affectent directement le comportement et le mode de vie (Wilkinson et al, 2003).

Ces tumeurs peuvent bénéficier d'un diagnostic précoce dû à l'accessibilité de la cavité buccale pour que le dépistage par inspection visuelle soit fait, mais en dépit de cela, la majorité des tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx sont dépistées à des stades avancées (Johnson et al, 2005). Par conséquent les taux de survie à 5 ans sont d'environ 50%

et même dans les pays développés ces taux ne se sont pas améliorés au cours des dernières années (National Institute of Dental and Craniofacial Research, 2008). Les tumeurs les plus fréquentes dans ces localisations sont les carcinomes épidermoïdes qui correspondent à 90% des cancers (Johnson et al, 2005; Mayne et al, 2006). Cependant, l'impact des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sur la santé des populations est difficile à évaluer : en général les taux d'incidence décrivent ces deux localisations groupées avec d'autres cancers (ex : cavité buccale + pharynx) ou groupent variablement les sous-localisations. Pour cette raison, dans cette étude nous avons adopté la classification anatomique afin de bien séparer la cavité buccale de l'oropharynx et éviter ainsi les «misclassifications» déjà existantes (Moore et al, 2000). Cette classification se montre de plus en plus nécessaire, du fait qu'il existe des évidences que les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx ne partagent pas exactement les mêmes facteurs de risque (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007a).

L'objectif de cette étude est de décrire séparément les taux d'incidence des cancers de la cavité buccale et ceux de l'oropharynx et de regarder les différences entre ces deux cancers dans le monde, afin de dégager des indications claires quant à l'étiologie.

3.2. Méthode

3.2.1. Critères d'inclusion

3.2.1.1. Source des données

Tous les cas inclus dans cette étude sont provenus des registres du cancer qui ont participé à « CI5, volume IX » (1998-2002) (Curado et al, 2008b).

3.2.2. Populations

La majorité des dénominateurs utilisés pour calculer les taux d'incidence publiés sur CI5 – IX provenaient des données officielles des recensements. Les taux basés sur des interpolations entre deux recensements ont tendance à être plus fiables que les projections s'appuyant sur le dernier recensement. La taille absolue de la population sur laquelle les taux sont calculés peut affecter leur exactitude ; des taux basés sur de petites populations sont plus sujets à des variations aléatoires que ceux calculés sur des populations plus nombreuses (Curado, 2007).

Chaque registre a fourni le nombre d'habitants de la région correspondante, classés par tranches d'âge (5 ans) et par sexe. Certains registres ont fourni séparément le nombre d'individus âgés de moins d'un an. Une autre différence a été observée, celle du seuil de la dernière tranche d'âge : pour la majorité de registres européens elle était de 85 et plus ; dans les pays en voie de développement elle variait entre 70 et 80 et plus. Pour cette raison et afin d'uniformiser les calculs, nous avons regroupé toutes les populations en 15 tranches d'âge, la

première regroupant les individus âgés de 0 à 4 ans et la dernière les individus âgés de 70 ans et plus.

3.2.3. Les données d'incidence – Systèmes de classification

La base de données constituée pour CI5-IX contient les données d'incidence de cas de cancer diagnostiqués durant la période 1998-2002. Ces observations sont individuelles et anonymes et les variables présentes dans cette base sont : le code identifiant du registre, le sexe, la tranche d'âge (5 ans), l'année d'incidence, la topographie, la morphologie, le comportement et la base de diagnostic.

Les informations sur la topographie et la morphologie, ainsi que le comportement sont codées selon les codes de la Classification internationale des maladies pour l'Oncologie, 3^{ème} édition (CIM-O-3) (Fritz et al, 2008). Cette classification est employée afin de décrire simultanément la topographie et la morphologie des tumeurs. Cette base de données contient seulement les tumeurs ayant un comportement invasif (code 3) (Fritz et al, 2008).

3.2.4. Topographie

Nous avons décidé de décrire l'incidence des tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx, en les décrivant telles qu'elles se présentent dans la pratique clinique, selon les structures anatomiques. Pour cela nous avons groupé les codes de la CIM-O3 en cavité buccale et oropharynx, d'après les manuels des classifications TNM et AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (Greene et al, 2002; UICC, 1997) (Tableau 3.1). Cette classification se justifie également par l'évidence selon laquelle les cancers de l'oropharynx présentent une fréquence plus importante de tumeurs positives au virus du papillome humain (VPH) (Chaturvedi et al, 2008). Les cancers de la partie extérieure des lèvres (lèvre supérieure, inférieure et commissures) n'ont pas été inclus dans cette analyse car ils sont majoritairement causées par l'exposition au soleil (Renner et al, 2003).

Tableau 3.1 : Définition topographique de la cavité buccale et de l'oropharynx, codes CIM-O-3 et description.

Cavité Buccale	
code CIM O3	Description de la topographie
C00	Lèvre
C00.3	Lèvre supérieure, face interne
C00.4	Lèvre inférieure, face interne
C00.5	Lèvre, sans précision, face interne
C00.8	Lésion à localisations contiguës de la lèvre
C02	Langue, parties autres et non précisées
C02.0	Face dorsale de la langue
C02.1	Pointe et bords latéraux de la langue
C02.2	Face inférieure de la langue
C02.3	Deux tiers antérieurs de la langue, sans précision
C02.8	Lésion à localisations contiguës de la langue
C02.9	Langue, sans précision
C03	Gencives
C03.0	Gencive supérieure
C03.1	Gencive inférieure
C03.9	Gencive, sans précision
C04	Plancher de la cavité buccale
C04.0	Plancher antérieur de la bouche
C04.1	Plancher latéral de la bouche
C04.8	Lésion à localisations contiguës du plancher de la bouche
C04.9	Plancher de la bouche, sans précision
C05	Palais
C05.0	Voûte palatine
C05.8	Lésion à localisations contiguës du palais
C05.9	Palais, sans précision
C06	Cavité buccale, parties autres et non précisées
C06.0	Muqueuse de la joue
C06.1	Vestibule de la cavité buccale
C06.2	Région rétromolaire
C06.8	Lésion à localisations contiguës de la cavité buccale, parties autres et non précisées
C06.9	Cavité buccale, sans précision
Oropharynx	
code CIM O3	Description de la topographie
C01	Base de la langue
C01.9	Base de la langue
C02	Langue
C02.4	Amygdale linguale
C05	Palais
C05.1	Voile du palais
C05.2	Luette
C09	Amygdale
C09.0	Fosse amygdalienne
C09.1	Pilier de l'amygdale (antérieur) (postérieur)
C09.8	Lésion à localisations contiguës de l'amygdale
C09.9	Amygdale, sans précision
C10	Oropharynx
C10.0	Sillon glosso-épiglottique
C10.1	Face antérieure de l'épiglotte
C10.2	Paroi latérale de l'oropharynx
C10.3	Paroi postérieure de l'oropharynx
C10.4	Fente branchiale
C10.8	Lésion à localisations contiguës de l'oropharynx
C10.9	Oropharynx, sans précision

3.2.5. Morphologie

Nous avons sélectionné les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et de l'oropharynx afin d'éviter l'inclusion des tumeurs ayant des facteurs étiologiques complètement différents, comme celles des glandes salivaires accessoires réparties dans la muqueuse orale. Nous avons gardé les tumeurs épithéliales malignes (Tableau 3.2) d'après la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (WHO, 2005). Les tumeurs malignes, sans précision (code 8000) ont été incluses dans l'étude, afin d'assurer la présence des tumeurs diagnostiquées cliniquement. Nous avons exclu les cas dont l'âge était inconnu ainsi que ceux qui ne possédaient pas de base de diagnostic définie.

Tableau 3.2. Morphologies sélectionnées pour l'analyse (Fritz et al, 2008).

Code ICD-O3	Morphologie
8000	Tumeur maligne, SAI
8010	Carcinome, SAI
8051	Carcinome épidermoïde verruqueux, SAI
8052	Papillome spino-cellulaire, SAI
8070	Carcinome épidermoïde, SAI
8071	Carcinome épidermoïde, kératinisant, SAI
8072	Carcinome épidermoïde non kératinisant à grandes cellules, SAI
8073	Carcinome épidermoïde non kératinisant à petites cellules, SAI
8074	Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes
8075	Carcinome épidermoïde pseudo-glandulaire
8076	Carcinome épidermoïde micro-invasif
8078	Carcinome épidermoïde avec formation d'une come cutanée
8082	Carcinome lympho-épithélial
8083	Carcinome épidermoïde basaloïde
8084	Carcinome épidermoïde à cellules claires
8123	Carcinome basaloïde
8560	Carcinome adéno-carcinome

SAI: sans autre indication.

3.2.6. Analyse statistique

3.2.6.1. Taux d'incidence

Pour effectuer cette analyse, nous avons d'abord sélectionné tous les registres de cancer ayant une couverture nationale. Pour les pays possédant les deux catégories de registres, nous avons sélectionné seulement les registres nationaux. Pour les Etats-Unis et le Canada, ont été retenus les registres ayant la couverture la plus étendue : le « National Program of Cancer Registries » (NPCR) et le Registre Canadien du Cancer, qui couvre toutes les provinces canadiennes à l'exception du Québec, de l'Yukon et du Nunavut. Pour les pays ayant des registres régionaux, nous avons sélectionné toutes les données d'incidence pour la période 1998-2002. Nous avons regroupé les registres régionaux et leurs populations respectives par pays. Afin de déterminer le pourcentage de la population couverte par les registres régionaux nous avons utilisé les populations estimées par les Nations Unies, par pays, pour l'année 2000 (UN, 2010). La population totale de la période 1998-2002 correspond à la somme des populations de chaque année entre 1998 et 2002.

Comme il s'agit d'une étude comparative entre populations ayant des structures d'âge très variées, nous avons choisi d'employer la méthode de standardisation directe (population standard mondiale (dos Santos Silva, 1999)) pour le calcul des taux d'incidence. Néanmoins, les tranches d'âge les plus élevées ont été groupées dans la catégorie 70 et plus (Tableau 3.3).

Tableau 3.3. Population conventionnelle de référence mondiale employée pour les comparaisons internationales.

Tranches d'âge (années)	Standard mondial
0-4	12000
5-9	10000
10-14	9000
15-19	9000
20-24	8000
25-29	8000
30-34	6000
35-39	6000
40-44	6000
45-49	6000
50-54	5000
55-59	4000
60-64	4000
65-69	3000
70+	4000
Total	100000

La formule employée pour le calcul des taux est la suivante :

$$\text{Taux d'incidence ajusté sur l'âge} = \sum_i \frac{d_i w_i}{y_i}$$

Où i représente chaque tranche d'âge,

d_i = au nombre de cas dans la tranche d'âge i ,

w_i = le poids appliqué selon la population standard dans la tranche d'âge i ,

y_i = la population originale dans la tranche d'âge i .

Le taux standardisé est obtenu avec la somme des taux bruts pour chaque tranche d'âge multipliée par la population standard, ayant comme résultat les taux ajustés sur l'âge par 100 000 personnes-années (Boniol et al, 2008).

Nous avons également procédé au calcul des variances et des intervalles de confiance à 95%, en utilisant les formules suivantes (Boniol et al, 2008):

$$Var(ASR) = \frac{\sum_{i=1}^{15} \left(\frac{d_i * (y_i - d_i) * w_i^2}{y_i^3} \right)}{\left(\sum_{i=1}^{15} w_i \right)^2} \quad IC = \pm 1.96 * \sqrt{Var(ASR)}$$

Pour la présentation des résultats les pays ont été groupés par catégories analytiques de revenus de la Banque Mondiale : faible revenu, revenu moyen inférieur, revenu moyen supérieur et revenu élevé (The World Bank, 2007). Afin de présenter les taux spécifiques par tranche d'âge nous avons constitué deux groupes à partir de cette classification : pays développés (revenu élevé) et pays en voie de développement (revenus faible et moyen).

Les sous-localisations dans la cavité buccale et l'oropharynx sont les suivantes :

- Cavité buccale : intérieur des lèvres, 2/3 antérieurs de la langue, gencives, plancher buccal, palais dur et autres parties de la cavité buccale).
- Oropharynx : base de la langue, voile palatine, amygdales et oropharynx.

Ces résultats ont été présentés et organisés par groupes de pays classés selon les macro régions des Nations Unies (Asie et Europe) (UN, 2008), les autres pays ont été présentés groupés par continent.

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel STATA 11 (STATA software, 2009).

3.3. Résultats

3.3.1. Couverture populationnelle de CI5-IX par pays

La couverture des pays par des registres de cancer reste très inégale. Le taux de couverture dans les pays développés est de 54,4% (31 sur 60 pays) et de 2,9% dans les pays en développement (29 sur 149 pays). Dans le tableau 3.4 nous présentons le nombre de cas incidents de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx selon nos critères de regroupement des registres par pays avec leurs proportions respectives de couverture populationnelle.

Parmi les 5 registres africains, celui qui présente la meilleure couverture est le Zimbabwe (population Harare). En Amérique Centrale et du Sud, toute la population du Costa Rica et de la Martinique est couverte. Par rapport au nombre d'habitants, les registres brésiliens possèdent une couverture plus importante, notamment celui de São Paulo. Parmi les registres nord-américains, les deux retenus pour l'analyse présentent des couvertures populationnelles satisfaisantes, soit plus de 70% de la population. Parmi les 15 pays asiatiques présents dans l'étude, 5 ont des registres nationaux. En Europe se trouve la plupart des registres, localisés dans 30 pays, dont 18 nationaux. L'Australie, la Nouvelle-Zélande, la Polynésie Française et Hawaii sont couverts à 100%.

Tableau 3.4. Couverture populationnelle par pays et registres correspondants

Pays	Registres	Couverture populationnelle (%)
Faible revenu		1.9
Inde	Mumbai, Chennai, Nagpur, Poona, Trivandrum*, Karunagappally*, New Delhi	3.4
Pakistan	Karachi (Sud)	1.2
Uganda	Kyadondo	6.2
Zimbabwe	Harare: Africain	13.7
Revenu intermédiaire, tranche inférieure		1.9
Algérie	Setif	4.5
Bielorussie	National	100.0
Chine	Shanghai, Jiashan, Zhongshan, Nangang District, Harbin City, Guangzhou, Hong Kong	1.4
Colombie	Cali	4.4
Equateur	Quito	11.5
Egypte	Gharbiah	4.4
Pérou	Trujillo	2.3
Philippines	Manila	6.9
Thaïlande	Chiang Mai, Shongkhla, Lampang	5.8
Tunisie	Sousse	5.2
Revenu intermédiaire, tranche supérieure		8.2
Argentine	Bahia Blanca	0.8
Brésil	Goiania, Sao Paulo, Brasilia, Cuiaba	7.6
Bulgarie	National	100.0
Chile	Valdivia	2.4
Costa Rica	National	100.0
Croatie	National	100.0
Lettonie	National	100.0
Lithuanie	National	100.0
Malaisie	Sarawak, Penang*	13.2
Oman	Omani	58.4
Pologne	Cracow, Warsaw City, Kielce	9.6
Russie	St Petersburg*	3.2
Serbie	National	100.0
République slovaque	National	100.0
Turquie	Izmir, Antalya	7.0

Tableau 3.4. (suite). Couverture populationnelle par pays et registres correspondants

Pays	Registres	Couverture populationnelle (%)
Revenu élevé		54.4
Australie	Australian Capital Territory, New South Wales, Queensland, South Australia, Tasmania, Victoria, Western Australia, Northern Territory	100.0
Autriche	National	100.0
Bahrain	Bahraini	61.3
Belgique	Flanders	46.6
Canada	Toutes les provinces (except Yukon, Nanavut et Quebec)	76.1
Chypre	National	100.0
République Tchèque	National	100.0
Danemark	National	100.0
Estonie	National	100.0
Finlande	National	100.0
France	Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Isere, Somme, Tarn, Hérault, Loire-Atlantique, Manche, Vendée	13.6
France (Martinique)	Martinique	100.0
France (Polynésie)	Polynesia	100.0
Allemagne	Hamburg, Munich, Northrhine-Westphalia: Munster, Brandenburg, Mecklenburg-Western Pomerania, Free State of Saxony, Saarland	20.1
Etats-Unis, Hawaii	Hawai'i Tumor Registry*	100.0
Islande	National	100.0
Irlande	Northern Ireland Cancer Registry	100.0
Israël	National	100.0
Italie	Florence and Prato (Province), Varese (Province), Parma (Province), Ragusa (Province), Romagna (Région), Torino, Modena (Province), Macerata (Province), Ferrara (Province), Veneto (Région), Umbria (Région), Sassari (Province), Naples, Biella (Province), NECS, Genoa (Province), Reggio Emilia (Province), Brescia (Province), Milan, Salerno (Province), Sondrio, Syracuse (Province)	26.2
Japon	Miyagi, Nagasaki, Osaka, Yamagata, Fukui, Aichi	13.3
République de Corée	National	100.0
Koweït	National	100.0
Malte	National	100.0
Pays-Bas	National	100.0
Nouvelle-Zélande	National	100.0
Noévége	National	100.0
Portugal	South Region, Porto	57.2
Singapour	National	80.2
Slovénie	National	100.0
Espagne	Tarragona, Granada, Murcia, Navarra, Asturias, Basque Country, Zaragoza, Albacete, Spain, Girona, Canary Islands, Cuenca	22.6
Suède	National	100.0
Suisse	Genève, Neuchâtel, St Gall-Appenzell, Vaud, Valais, Tessin, Grisons et Glaris	34.7
Royaume-Uni	West Midlands, North Western, Oxford Region, South and Western Region, Trent, Merseyside and Cheshire, East of England Region, Northern and Yorkshire, Thames, Scotland and Northern Ireland	94.9
Etats-Unis	National Program of Cancer Registries (NPCR)	78.4
Total		11.0

3.3.2. Indicateurs de la qualité des données

Nous avons identifié 108 780 cas de cancer de la cavité buccale : 71 079 cas parmi les hommes (65,3%) et 37 701 cas parmi les femmes (34,7%). Nous avons observé 82 657 cas de cancer de l'oropharynx : 65 167 parmi les hommes (78,8%) et 17 490 (21,2%) parmi les femmes. Dans le tableau 3.5 nous présentons le nombre de cas par pays ainsi que les indicateurs de qualité des données. Ces indicateurs montrent que les cancers de l'oropharynx en général présentent des bases de diagnostic plus solides que ceux de la cavité buccale, avec une petite différence de pourcentages (observée dans les 4 groupes de pays). Au total, les cas vérifiés au microscope correspondent à 95% des cancers de la cavité buccale et 96,8% des cancers de l'oropharynx. Certains registres ont présenté des taux de vérification microscopique bas, comme au Zimbabwe et en Ouganda pour le cancer de l'oropharynx ; 66,7 et 52,9%, respectivement. Pour la grande majorité des pays, les taux de vérification microscopique ont dépassé les 90%. Ceci démontre la validité de la base de données et permet d'établir des comparaisons d'incidence parmi les différents pays inclus dans cette étude.

Tableau 3.5. Nombre de cas par pays, taux de vérification microscopique, de diagnostics cliniques et de cas notifiés par certificats de décès.

Pays	Cavité buccale				Oropharynx			
	Cas (n)	MV (%)	Diagnostic clinique (%)	Certificat de décès (%)	Cas (n)	MV (%)	Diagnostic clinique (%)	Certificat de décès (%)
Faible revenu	9,447	87.9	9.9	2.2	3,606	88.6	9.5	1.9
Inde	8,493	86.9	10.7	2.4	3,475	88.6	9.5	2.0
Pakistan	901	98.1	1.7	0.2	99	100.0	0.0	0.0
Ouganda	32	68.8	31.3	0.0	17	52.9	47.1	0.0
Zimbabwe	21	81.0	14.3	4.8	15	66.7	26.7	6.7
Revenu intermédiaire, tranche inférieure	4,690	94.5	4.7	0.9	2,237	95.8	3.7	0.6
Algérie	13	100.0	0.0	0.0	7	85.7	14.3	0.0
Biélorussie	1,499	98.2	1.8	0.0	1,201	98.3	1.8	0.0
Chine	100	92.5	7.2	0.3	487	91.2	8.2	0.6
Colombie	115	89.6	9.6	0.9	63	92.1	7.9	0.0
Equateur	41	92.7	4.9	2.4	13	84.6	0.0	15.4
Egypte	144	97.9	1.4	0.7	25	100.0	0.0	0.0
Pérou	39	100.0	0.0	0.0	6	100.0	0.0	0.0
Philippines	381	89.2	5.3	5.5	111	89.2	7.2	3.6
Thaïlande	500	94.4	3.2	2.4	317	96.5	2.2	1.3
Tunisie	17	100.0	0.0	0.0	7	100.0	0.0	0.0
Revenu intermédiaire, tranche supérieure	9,636	90.7	5.1	4.2	7,228	91.5	4.9	3.6
Argentine	35	94.3	0.0	5.7	36	97.2	2.8	0.0
Brésil	3,103	87.3	8.0	4.7	1,718	82.5	10.3	7.2
Bulgarie	1,044	85.7	4.6	9.7	820	93.2	3.8	3.1
Chile	4	100.0	0.0	0.0	3	66.7	33.3	0.0
Costa Rica	151	92.1	3.3	4.6	86	97.7	1.2	1.2
Croatie	801	95.0	0.4	4.6	896	97.5	0.0	2.5
Lettonie	322	84.8	11.5	3.7	266	91.0	5.3	3.8
Lithuanie	468	94.7	4.7	0.6	511	96.5	3.3	0.2
Malaisie	213	95.8	2.8	1.4	77	94.8	3.9	1.3
Oman	46	100.0	0.0	0.0	5	100.0	0.0	0.0
Pologne	482	95.4	2.7	1.9	371	92.2	5.9	1.9
Russie	817	92.7	7.3	0.0	550	91.6	8.4	0.0
Serbie	657	91.5	5.0	3.5	445	86.5	7.9	5.6
République slovaque	1,257	94.8	0.6	4.5	1,353	95.9	0.5	3.6
Turquie	236	96.2	3.0	0.9	91	100.0	0.0	0.0

Tableau 3.5 (suite). Nombre de cas par pays, taux de vérification microscopique, de diagnostics cliniques et de cas notifiés par certificats de décès.

Pays	Cavité buccale				Oropharynx			
	Cas (n)	MV (%)	Diagnostic clinique (%)	Certificat de décès (%)	Cas (n)	MV (%)	Diagnostic clinique (%)	Certificat de décès (%)
Revenu élevé	85,007	96.2	1.7	2.1	69,586	97.8	1.3	1.0
Australie	3,557	96.7	2.8	0.5	2,382	97.4	2.3	0.3
Autriche	1,356	93.1	0.7	6.3	1,415	95.9	0.2	3.9
Bahrain	15	93.3	0.0	6.7	7	57.1	0.0	42.9
Belgique	1,084	99.6	0.4	0.0	696	99.6	0.4	0.0
Canada	3,430	98.9	0.6	0.5	2,712	98.7	0.9	0.4
Chypre	41	100.0	0.0	0.0	25	100.0	0.0	0.0
République Tchèque	1,513	96.2	1.1	2.6	1,679	96.4	1.2	2.4
Danemark	1,174	99.3	0.5	0.2	899	99.3	0.4	0.2
Estonie	293	94.9	4.4	0.7	168	95.2	4.8	0.0
Finlande	809	99.5	0.4	0.1	261	99.2	0.4	0.4
France	2,603	99.7	0.4	0.0	2,883	99.5	0.6	0.0
France (Martinique)	55	98.2	1.8	0.0	84	96.4	3.6	0.0
France (Polynésie)	21	85.7	4.8	9.5	21	100.0	0.0	0.0
Allemagne	3,775	92.3	3.1	4.6	3,524	93.9	2.6	3.6
Etats-Unis, Hawaii	212	99.1	0.0	0.9	165	99.4	0.6	0.0
Islande	40	100.0	0.0	0.0	10	100.0	0.0	0.0
Irlande	463	96.5	2.8	0.7	249	98.0	1.2	0.8
Israël	427	95.8	2.3	1.9	120	93.3	6.7	0.0
Italie	3,462	95.4	3.6	1.0	2,015	96.5	2.9	0.6
Japon	2,938	87.1	6.9	5.9	830	87.8	5.8	6.4
République de Corée	2,414	74.1	5.3	20.6	1,253	87.5	7.2	5.4
Koweït	68	95.6	0.0	4.4	9	88.9	11.1	0.0
Malte	56	92.9	5.4	1.8	16	100.0	0.0	0.0
Pays-Bas	2,767	99.5	0.5	0.0	1,963	99.6	0.4	0.0
Nouvelle-Zélande	450	96.2	2.0	1.8	267	97.4	2.3	0.4
Norvège	648	98.9	1.1	0.0	405	99.8	0.3	0.0
Portugal	1,249	96.5	0.3	3.2	618	97.4	1.0	1.6
Singapour	300	99.0	1.0	0.0	143	99.3	0.7	0.0
Slovénie	468	99.8	0.0	0.2	567	99.7	0.0	0.4
Espagne	2,145	98.3	0.8	1.0	1,192	97.7	1.3	1.0
Suède	1,182	99.8	0.3	0.0	835	99.9	0.1	0.0
Suisse	614	98.7	1.0	0.3	607	98.7	1.2	0.2
Royaume-Uni	9,247	94.4	3.8	1.9	5,313	95.4	3.4	1.1
Etats-Unis	36,131	98.1	0.6	1.4	36,253	98.8	0.6	0.5

3.3.3. Cancer de la cavité buccale

Nous avons identifié 108 780 cas de cancer de la cavité buccale, 71 079 (65,3%) chez les hommes et 37 701 (21,2%) chez les femmes. La localisation anatomique la plus fréquente était les 2/3 antérieurs de la langue (n=44 072 ; 41%), suivi du plancher buccal et d'autres parties de la cavité buccale (code CIM-O3=C06), qui ont contribué respectivement pour 21,1% et 20,5% des cas. Cette distribution par continent et par macro-région (Asie et Europe) peut se voir à la figure 3.1, où on peut observer que les tumeurs des 2/3 antérieurs de la langue étaient les plus fréquentes dans toutes les régions à l'exception du Sud de l'Asie Centrale. Dans cette région les tumeurs des muqueuses orales ont représenté 41% du total des tumeurs de la cavité buccale. La proportion la plus élevée de tumeurs du plancher buccal (31%) a été observée en Europe (Occidentale et Orientale).

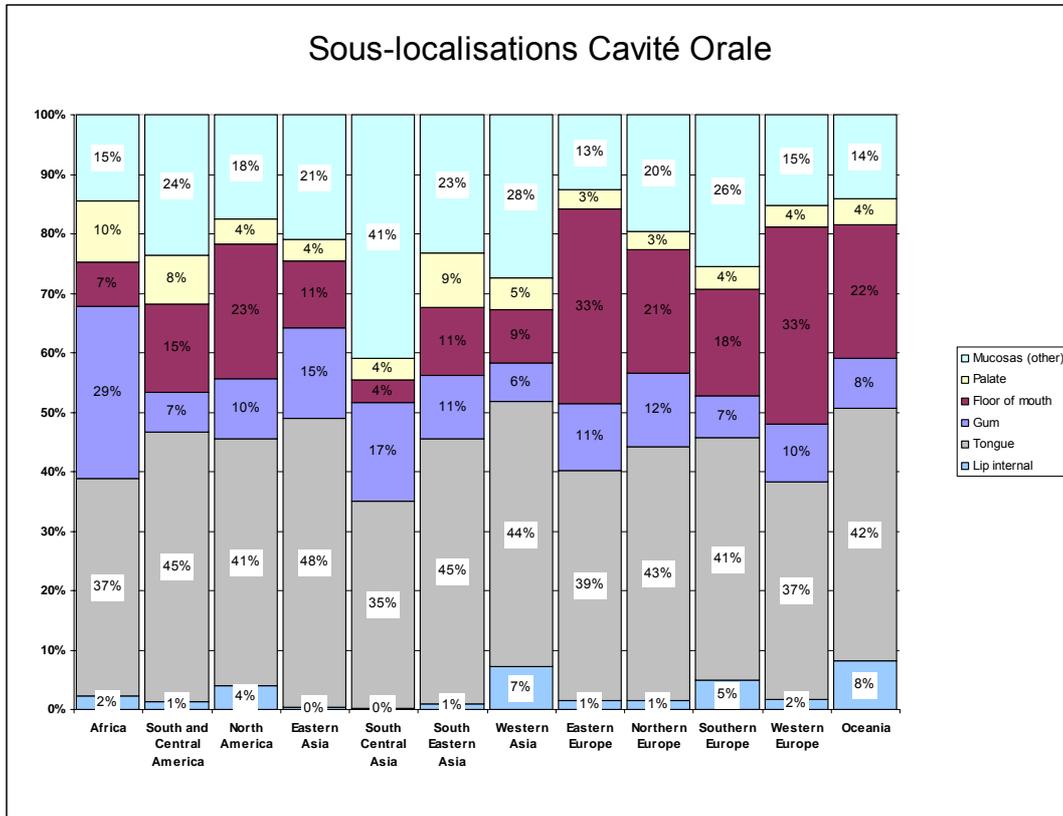


Figure 3.1. Distribution des tumeurs de la cavité buccale selon les sous-localisations.

Dans le tableau 3.6 sont présentés d'une part les taux d'incidence du cancer de la cavité buccale ajustés sur l'âge et leurs intervalles de confiance à 95%, d'autre part le nombre de cas et le ratio homme/femme, dans chaque pays, organisés par niveau de revenus.

Le taux le plus élevé, parmi tous les registres et pour les deux sexes, a été observé dans le Sud de la ville de Karachi (Pakistan). Parmi les pays à faible revenu, le deuxième taux le plus élevé a été observé en Inde. Le taux le plus élevé dans les pays à revenu intermédiaire/tranche inférieure, parmi les hommes, a été observé en Biélorussie. On y observe également le ratio

homme/femme le plus élevé pour les cancers de la cavité buccale (13,6). A Manille (Philippines) nous avons observé le taux d'incidence le plus élevé parmi les femmes (2,4) dans ce groupe de pays. Au Brésil les hommes ont présenté le taux le plus élevé (9,4) dans le groupe de pays à revenu intermédiaire / borne supérieure ; le deuxième taux le plus élevé a été observé en République Slovaque (9,4). Parmi les femmes, le taux le plus élevé a été également observé au Brésil (2,2). Dans le groupe de pays à revenu élevé, le taux le plus élevé pour les hommes a été observé en France (7,6) et pour les femmes en Écosse (2,0).

Tableau 3.6. Taux d'incidence de cancer de la cavité buccale, ajusté sur l'âge (TSA), Intervalle de confiance à 95% et ratio homme/femme.

Pays	Hommes			Femmes			Ratio H/F
	Cas (n)	TSA	IC 95%	Cas (n)	TSA	IC 95%	
Faible revenu							
Inde	5,532	8.1	(7.9 - 8.3)	2,961	5.0	(4.8 - 5.2)	1.6
Pakistan (South Karachi)	546	18.9	(17.2 - 20.6)	355	18.0	(16 - 20)	1.0
Ouganda (Kyadondo)	14	2.0	(1 - 3)	12	1.0	(0.4 - 1.7)	1.9
Zimbabwe (Harare: African)	20	0.8	(0.3 - 1.3)	7	0.6	(0.1 - 1.1)	1.4
Revenu intermédiaire, tranche inférieure							
Algérie (Setif)	9	0.4	(0.1 - 0.7)	4	0.2	(0 - 0.4)	2.3
Bielorussie	1,336	4.8	(4.5 - 5)	163	0.3	(0.3 - 0.4)	13.6
Chine	1,171	2.1	(1.9 - 2.2)	770	1.2	(1.1 - 1.3)	1.7
Colombie (Cali)	47	1.4	(1 - 1.8)	68	1.6	(1.2 - 1.9)	0.9
Equateur (Quito)	17	0.6	(0.3 - 0.9)	24	0.7	(0.4 - 1)	0.9
Egypte (Gharbiah)	83	1.9	(1.5 - 2.4)	61	1.2	(0.9 - 1.5)	1.6
Pérou (Trujillo)	20	2.4	(1.3 - 3.4)	19	1.7	(0.9 - 2.4)	1.4
Philippines (Manila)	199	3.0	(2.5 - 3.4)	182	2.4	(2 - 2.8)	1.2
Thaïlande	302	3.4	(3 - 3.8)	198	2.0	(1.7 - 2.3)	1.7
Tunisie (Sousse)	13	1.4	(0.6 - 2.2)	4	0.4	(0 - 0.9)	3.3
Revenu intermédiaire, tranche supérieure							
Argentine (Bahia Blanca)	22	2.8	(1.6 - 4)	13	1.0	(0.4 - 1.6)	2.8
Brésil	2,357	9.3	(8.9 - 9.7)	746	2.2	(2.1 - 2.4)	4.2
Bulgarie	879	3.0	(2.8 - 3.2)	165	0.4	(0.4 - 0.5)	7.1
Chili (Valdivia)	3	0.4	(0 - 0.8)	1	0.1	(-0.1 - 0.3)	3.4
Costa Rica	91	1.3	(1 - 1.5)	60	0.8	(0.6 - 1)	1.7
Croatie	669	4.3	(4 - 4.6)	132	0.6	(0.5 - 0.7)	6.8
Lettonie	259	3.5	(3.1 - 3.9)	63	0.5	(0.3 - 0.6)	7.4
Lithuanie	383	3.9	(3.5 - 4.3)	85	0.5	(0.4 - 0.6)	7.9
Malaisie	111	2.0	(1.6 - 2.4)	102	1.8	(1.4 - 2.1)	1.1
Oman (Omani)	32	1.8	(1.2 - 2.5)	14	0.8	(0.4 - 1.3)	2.2
Pologne	357	3.0	(2.7 - 3.3)	125	0.8	(0.6 - 0.9)	3.9
Russie (St Petersburg)	642	4.7	(4.3 - 5)	175	0.7	(0.6 - 0.8)	6.3
Serbie	405	2.4	(2.2 - 2.7)	252	1.8	(1.3 - 2.3)	1.4
République slovaque	1,122	7.3	(6.9 - 7.7)	135	0.7	(0.6 - 0.8)	10.8
Turquie	135	1.2	(1 - 1.4)	101	0.9	(0.7 - 1.1)	1.4

Tableau 3.6. (suite). Taux d'incidence de cancer de la cavité buccale, ajusté sur l'âge (TSA), Intervalle de confiance à 95% et ratio homme/femme.

Pays	Hommes			Femmes			Ratio H/F
	Cas (n)	TSA	IC 95%	Cas (n)	TSA	IC 95%	
Revenu élevé							
Australie	2,266	3.6	(3.4 - 3.7)	1,291	1.7	(1.6 - 1.8)	2.1
Autriche	990	3.7	(3.4 - 3.9)	366	1.0	(0.9 - 1.1)	3.7
Bahrain (Bahraini)	9	1.6	(0.6 - 2.7)	6	1.0	(0.2 - 1.8)	1.6
Belgique (Flandres)	837	4.8	(4.5 - 5.2)	247	1.1	(1 - 1.3)	4.2
Canada	2,091	2.7	(2.6 - 2.8)	1,339	1.4	(1.3 - 1.5)	1.9
Chypre	28	1.3	(0.8 - 1.8)	13	0.5	(0.2 - 0.8)	2.7
République Tchèque	1,203	3.5	(3.3 - 3.7)	310	0.7	(0.6 - 0.8)	5.1
Danemark	750	3.8	(3.5 - 4.1)	424	1.7	(1.5 - 1.8)	2.3
Royaume-Uni, Angleterre	4,599	2.6	(2.5 - 2.6)	3,106	1.3	(1.3 - 1.4)	1.9
Estonie	223	5.2	(4.5 - 5.9)	70	0.9	(0.7 - 1.2)	5.7
Finlande	460	2.4	(2.2 - 2.7)	349	1.4	(1.2 - 1.5)	1.8
France	2,059	7.6	(7.3 - 7.9)	544	1.5	(1.4 - 1.7)	4.9
France (Martinique)	47	4.3	(3 - 5.6)	8	0.5	(0.1 - 0.8)	8.9
France (Polynésie)	15	3.4	(1.7 - 5.2)	6	1.3	(0.2 - 2.4)	2.6
Allemagne	2,806	4.6	(4.4 - 4.8)	969	1.2	(1.1 - 1.3)	3.9
Etats-Unis, Hawaii	129	2.9	(2.4 - 3.5)	83	1.6	(1.2 - 1.9)	1.9
Islande	18	2.0	(1 - 2.9)	22	1.7	(0.9 - 2.5)	1.1
Irlande	324	2.8	(2.5 - 3.1)	139	1.0	(0.8 - 1.1)	2.9
Israël	239	1.5	(1.3 - 1.7)	188	0.9	(0.7 - 1)	1.8
Italie	2,339	3.7	(3.5 - 3.9)	1,123	1.3	(1.2 - 1.4)	2.9
Japon	1,818	2.6	(2.5 - 2.7)	1,120	1.2	(1.1 - 1.3)	2.1
République de Corée	1,626	1.9	(1.8 - 2)	788	0.7	(0.6 - 0.7)	2.8
Koweït	46	1.3	(0.8 - 1.8)	22	1.1	(0.6 - 1.6)	1.2
Malte	31	2.4	(1.6 - 3.3)	25	1.3	(0.8 - 1.9)	1.8
Pays-Bas	1,586	2.9	(2.7 - 3)	1,181	1.7	(1.6 - 1.8)	1.7
Nouvelle-Zélande	255	2.1	(1.9 - 2.4)	195	1.3	(1.1 - 1.5)	1.7
Royaume-Uni, Irlande du Nord	142	2.6	(2.2 - 3)	95	1.3	(1 - 1.6)	2.0
Norvège	372	2.3	(2 - 2.5)	276	1.2	(1.1 - 1.4)	1.8
Portugal	959	4.9	(4.6 - 5.2)	290	1.0	(0.9 - 1.1)	4.8
Royaume-Uni, Ecosse	833	4.5	(4.2 - 4.8)	472	2.0	(1.8 - 2.2)	2.3
Singapour	195	2.3	(2 - 2.7)	105	1.1	(0.9 - 1.3)	2.1
Slovénie	381	5.6	(5.1 - 6.2)	87	1.0	(0.8 - 1.3)	5.5
Espagne	1,647	5.0	(4.8 - 5.3)	498	1.1	(1 - 1.3)	4.4
Suède	653	1.8	(1.6 - 1.9)	529	1.1	(1 - 1.2)	1.6
Suisse	413	4.7	(4.2 - 5.1)	201	1.8	(1.5 - 2)	2.6
Etats-Unis	21,914	3.1	(3.1 - 3.2)	14,217	1.5	(1.5 - 1.5)	2.1

La Figure 3.2 présente les graphiques contenant les taux spécifiques à chaque tranche d'âge, pour les cancers de la cavité buccale et ceux de l'oropharynx séparément. Les pays développés (revenu élevé) et ceux en développement (revenus faible et intermédiaire groupés) y sont représentés.

On peut remarquer que l'incidence du cancer de la cavité buccale est plus élevée chez les hommes de toutes les tranches d'âge dans les pays en développement que dans les pays développés. L'apogée de l'incidence concernant les hommes est observée dans la tranche d'âge des 60-64 ans pour les pays en développement et dans celle des plus de 70 ans pour les pays développés. Chez les femmes, les taux de cancer de la cavité buccale n'ont pas beaucoup varié entre pays développés et pays en développement, à l'exception des pays du Sud de l'Asie Centrale (Inde et Pakistan).

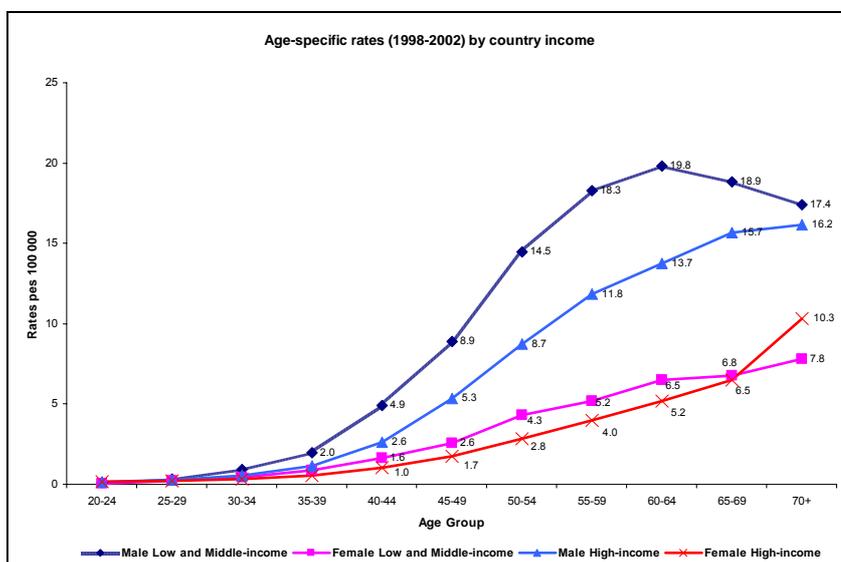


Figure 3.2. Taux d'incidence des cancers de la cavité buccale, par tranche d'âge, pays développés et en développement, hommes et femmes.

3.3.4. Cancers de l'oropharynx

Nous avons observé 82 657 cas de cancer de l'oropharynx : 65 167 chez les hommes (78,8%) et 17 490 chez les femmes (34,7%). La figure 3.3 montre la distribution des sous localisations de cancers de l'oropharynx dans la base de données générale. La sous localisation la plus fréquente est celle des les amygdales (40,8%), suivie de la base de la langue (30,9%). La localisation la moins fréquente est le voile du palais (9,1%). Les cancers de la base de la langue sont les plus fréquents en Sud de l'Asie Centrale (42,3%) et les tumeurs des amygdales sont plus communes en Europe du Nord (47,3%).

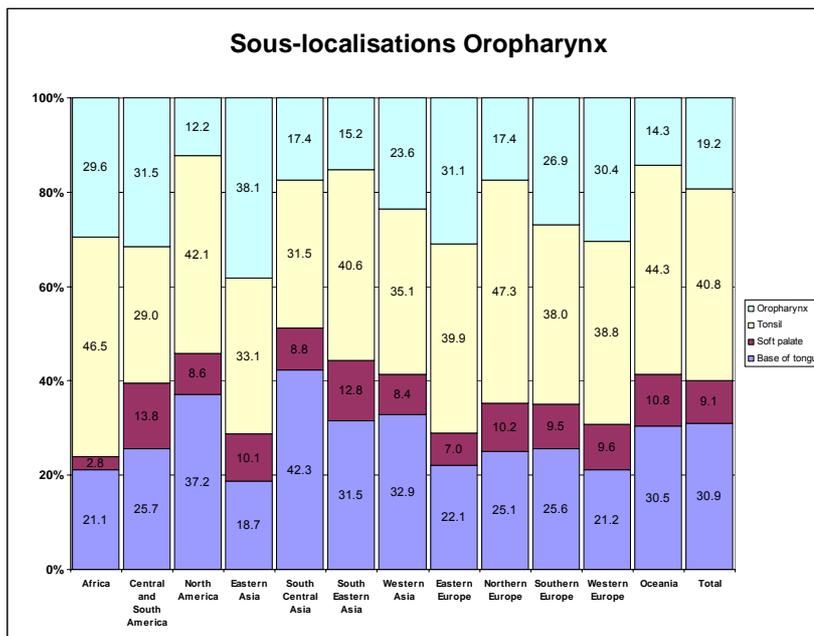


Figure 3.3. Distribution des tumeurs de l'oropharynx selon les sous-localisations.

Les taux d'incidence du cancer de l'oropharynx ajustés sur l'âge sont présentés au tableau 3.7. On peut observer que les taux les plus élevés ont été observés en France (9,3) chez les hommes et en Suisse (1,4) chez les femmes. Parmi les pays à faible revenu, c'est en Inde que nous avons observé le taux le plus élevé chez les hommes (4,7) ; et au sud de Karachi, au Pakistan (1,3) chez les femmes. Dans les pays à revenu intermédiaire / tranche inférieure, la Biélorussie a présenté le taux le plus élevé, et similairement au cancer de la cavité buccale, le ratio hommes/femmes le plus élevé (23,9). Dans les pays de la tranche supérieure du groupe de revenu intermédiaire, la Slovénie a présenté le taux le plus élevé (8,2), suivie du Brésil (5,7). Le taux le plus élevé chez les femmes a été observé à Bahia Blanca (Argentine). Dans le groupe des pays à revenu élevé, le taux le plus haut chez les hommes a été observé en France (9,3) et chez les femmes (1,4) en Suisse.

Tableau 3.7. Taux d'incidence du cancer de l'oropharynx, ajusté sur l'âge (TSA), Intervalle de confiance à 95% et ratio homme/femme.

Pays	Hommes			Femmes			Ratio H/F
	Cas (n)	TSA	IC 95%	Cas (n)	TSA	IC 95%	
Faible revenu							
Inde	3022	4.7	(4.5 - 4.8)	453	0.8	(0.7 - 0.8)	6.1
Pakistan (South Karachi)	74	3.0	(2.3 - 3.8)	25	1.3	(0.8 - 1.9)	2.3
Ouganda (Kyadondo)	13	1.0	(0.4 - 1.7)	4	0.1	(0 - 0.3)	7.5
Zimbabwe (Harare: African)	11	0.7	(0.2 - 1.2)	4	0.2	(-0.1 - 0.6)	2.8
Revenu intermédiaire, tranche inférieure							
Algérie (Setif)	7	0.4	(0.1 - 0.6)	0		(0 - 0)	
Biélorussie	1130	4.0	(3.8 - 4.3)	71	0.2	(0.1 - 0.2)	23.9
Chine	384	0.7	(0.6 - 0.8)	103	0.2	(0.1 - 0.2)	4.4
Colombie (Cali)	39	1.1	(0.8 - 1.5)	24	0.6	(0.3 - 0.8)	2.0
Equateur (Quito)	10	0.4	(0.1 - 0.6)	3	0.1	(0 - 0.2)	4.1
Egypte (Gharbiah)	16	0.3	(0.2 - 0.5)	9	0.2	(0.1 - 0.3)	1.7
Pérou (Trujillo)	3	0.4	(-0.1 - 0.8)	3	0.3	(0 - 0.6)	1.2
Philippines (Manila)	65	1.0	(0.7 - 1.2)	46	0.6	(0.4 - 0.8)	1.6
Thaïlande	255	2.9	(2.6 - 3.3)	62	0.6	(0.5 - 0.8)	4.9
Tunisie (Sousse)	5	0.5	(0.1 - 1)	2	0.2	(-0.1 - 0.5)	2.2
Revenu intermédiaire, tranche supérieure							
Argentine (Bahia Blanca)	26	3.4	(2.1 - 4.8)	10	1.2	(0.4 - 2)	2.9
Brésil	1435	5.7	(5.4 - 6)	283	0.9	(0.8 - 1)	6.6
Bulgarie	731	2.6	(2.4 - 2.8)	89	0.2	(0.2 - 0.3)	10.6
Chile (Valdivia)	3	0.3	(-0.1 - 0.7)	0	0.0	(0 - 0)	-
Costa Rica	73	1.1	(0.8 - 1.3)	13	0.2	(0.1 - 0.3)	5.7
Croatie	788	5.1	(4.7 - 5.4)	108	0.6	(0.5 - 0.7)	8.9
Lettonie	232	3.1	(2.7 - 3.6)	34	0.3	(0.2 - 0.4)	11.3
Lituanie	450	4.6	(4.2 - 5)	61	0.4	(0.3 - 0.5)	11.9
Malaisie	51	1.0	(0.7 - 1.2)	26	0.4	(0.3 - 0.6)	2.2
Oman (Omani)	5	0.3	(0 - 0.6)	0	0.0	(0 - 0)	-
Pologne	282	2.3	(2 - 2.6)	89	0.6	(0.4 - 0.7)	4.2
Russie (St Petersburg)	476	3.5	(3.2 - 3.8)	74	0.3	(0.3 - 0.4)	10.5
Serbie	371	2.3	(2 - 2.5)	74	0.4	(0.3 - 0.5)	6.1
République slovaque	1277	8.2	(7.8 - 8.7)	76	0.4	(0.3 - 0.5)	20.1
Turquie	74	0.7	(0.5 - 0.8)	17	0.2	(0.1 - 0.2)	4.5

Tableau 3.7. (suite). Taux d'incidence du cancer de l'oropharynx, ajusté sur l'âge (TSA), Intervalle de confiance à 95% et ratio homme/femme.

Pays	Hommes			Femmes			Ratio H/F
	Cas (n)	TSA	IC 95%	Cas (n)	TSA	IC 95%	
Revenu élevé							
Australie	1819	2.9	(2.8 - 3)	563	0.8	(0.7 - 0.9)	3.6
Autriche	1119	4.2	(3.9 - 4.4)	296	0.9	(0.8 - 1.1)	4.4
Bahrain (Bahraini)	4	0.8	(0 - 1.6)	3	0.5	(-0.1 - 1)	1.7
Belgique (Flanders)	558	3.2	(2.9 - 3.5)	138	0.8	(0.6 - 0.9)	4.3
Canada	1993	2.6	(2.5 - 2.7)	719	0.8	(0.8 - 0.9)	3.2
Chypre	17	0.8	(0.4 - 1.1)	8	0.3	(0.1 - 0.5)	2.5
République Tchèque	1422	4.1	(3.9 - 4.3)	257	0.6	(0.5 - 0.7)	6.7
Danemark	649	3.4	(3.1 - 3.6)	250	1.2	(1.1 - 1.4)	2.8
Royaume-Uni, Angleterre	3312	1.9	(1.9 - 2)	1174	0.6	(0.6 - 0.6)	3.3
Estonie	144	3.4	(2.9 - 4)	24	0.3	(0.2 - 0.5)	10.1
Finlande	199	1.1	(0.9 - 1.2)	62	0.3	(0.2 - 0.4)	3.7
France	2498	9.3	(8.9 - 9.7)	385	1.4	(1.2 - 1.5)	6.9
France (Martinique)	70	6.6	(5.1 - 8.2)	14	1.1	(0.5 - 1.6)	6.3
France (Polynésie)	18	3.8	(2 - 5.6)	3	0.6	(-0.1 - 1.3)	6.2
Allemagne	2812	4.7	(4.4 - 4.9)	712	1.0	(0.9 - 1)	4.8
Etats-Unis, Hawaii	125	3.1	(2.5 - 3.7)	40	0.8	(0.5 - 1.1)	3.9
Islande	7	0.8	(0.2 - 1.4)	3	0.3	(-0.1 - 0.6)	2.7
Irlande	185	1.7	(1.4 - 1.9)	64	0.5	(0.4 - 0.7)	3.1
Israël	86	0.6	(0.5 - 0.7)	34	0.2	(0.1 - 0.2)	3.4
Italie	1635	2.7	(2.5 - 2.8)	380	0.5	(0.5 - 0.6)	5.1
Japon	717	1.0	(0.9 - 1.1)	113	0.1	(0.1 - 0.2)	7.2
République de Corée	1080	1.3	(1.2 - 1.3)	173	0.1	(0.1 - 0.2)	8.5
Koweït	7	0.2	(0 - 0.5)	2	0.1	(-0.1 - 0.3)	2.3
Malte	14	1.1	(0.5 - 1.7)	2	0.2	(-0.1 - 0.4)	7.4
Pays-Bas	1304	2.4	(2.2 - 2.5)	659	1.1	(1 - 1.2)	2.1
Nouvelle-Zélande	211	1.8	(1.6 - 2)	56	0.4	(0.3 - 0.5)	4.6
Royaume-Uni, Irlande du Nord	76	1.5	(1.1 - 1.8)	31	0.5	(0.3 - 0.7)	2.8
Norvège	297	1.9	(1.7 - 2.2)	108	0.6	(0.5 - 0.7)	3.2
Portugal	581	3.1	(2.8 - 3.3)	37	0.2	(0.1 - 0.2)	20.4
Royaume-Uni, Ecosse	511	2.9	(2.6 - 3.1)	209	1.0	(0.8 - 1.1)	3.0
Singapour	120	1.5	(1.2 - 1.8)	23	0.2	(0.1 - 0.3)	6.2
Slovénie	502	7.4	(6.8 - 8.1)	65	0.8	(0.6 - 1)	9.0
Espagne	1108	3.6	(3.4 - 3.8)	84	0.2	(0.2 - 0.3)	14.5
Suède	583	1.7	(1.6 - 1.8)	252	0.7	(0.6 - 0.8)	2.4
Suisse	466	5.3	(4.8 - 5.8)	141	1.4	(1.2 - 1.6)	3.8
Etats-Unis	27610	4.1	(4 - 4.1)	8643	1.0	(1 - 1.1)	3.9

Concernant l'incidence selon l'âge, en observant les courbes relatives au cancer de l'oropharynx parmi les hommes, on peut constater que les taux d'incidence varient peu entre les pays développés et ceux en développement. L'incidence dans les deux cas a son apogée dans la même tranche d'âge (60 à 64 ans) pour diminuer ensuite. Parmi les femmes, le cancer de l'oropharynx a présenté des taux d'incidence plus élevés dans les pays développés pour toutes les tranches d'âge. Ces courbes sont présentées à la figure 3.4.

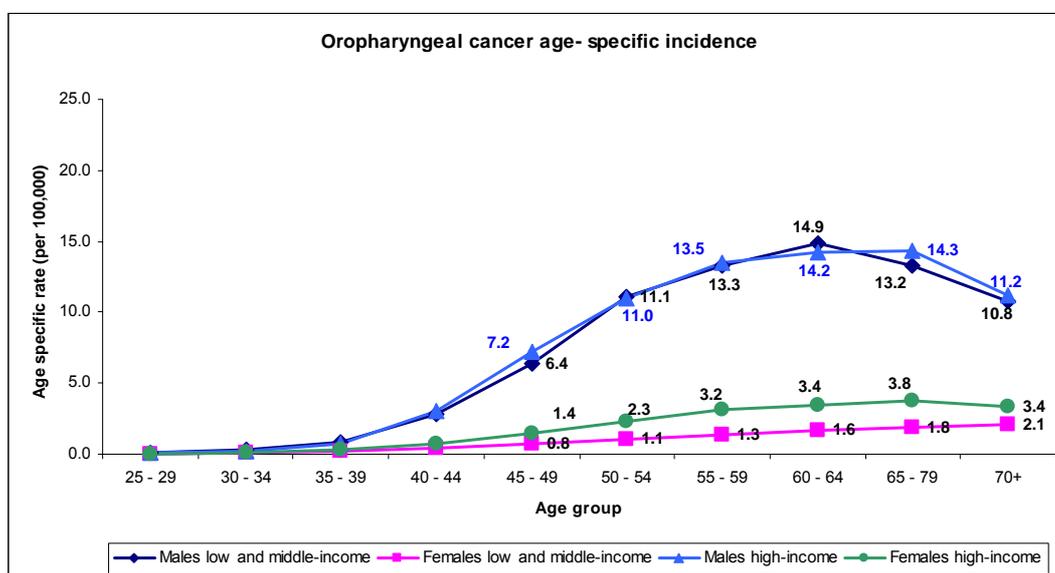


Figure 3.4. Taux d'incidence des cancers de l'oropharynx, par tranche d'âge, pays développés et en développement, hommes et femmes.

3.3.5. Ratio cancer de la cavité buccale/ cancer de l'oropharynx

Les Figures 14 et 15 montrent les taux d'incidence ajustés sur l'âge, graphiquement représentés, chez les hommes et chez les femmes, accompagnés du ratio cavité buccale/oropharynx. Parmi les hommes des 36 pays développés de notre étude (figure 3.5), le cancer de la cavité buccale était le plus fréquent dans 24 pays. Dans 3 pays le ratio était égal à 1 et dans 9 pays le cancer de l'oropharynx était plus courant. Dans les pays en développement (29 pays), le cancer de la cavité buccale était plus fréquent dans 25 d'entre eux contre 4 pays où le cancer de l'oropharynx était prédominant. La variabilité de ratios a été plus importante dans les pays en développement (0,8 à 6,4) que dans les pays développés (0,6 à 2,6).

Concernant les femmes (figure 3.6) dans les pays développés, nous pouvons observer que seulement en Martinique le cancer de l'oropharynx était plus fréquent que celui de la cavité buccale, et qu'en Autriche les deux tumeurs ont la même incidence. Tous les autres pays développés ont présenté des taux d'incidence plus importants pour le cancer de la cavité buccale, avec des ratios allant de 1,1 (République tchèque et France) à 8,8 (Malte). Dans les pays en développement, c'est seulement en Argentine que les femmes ont présenté plus de cancers de l'oropharynx que ceux de la cavité buccale. Dans les autres pays les ratios ont varié de 1,1 (Croatie) à 13,5 (Pakistan).

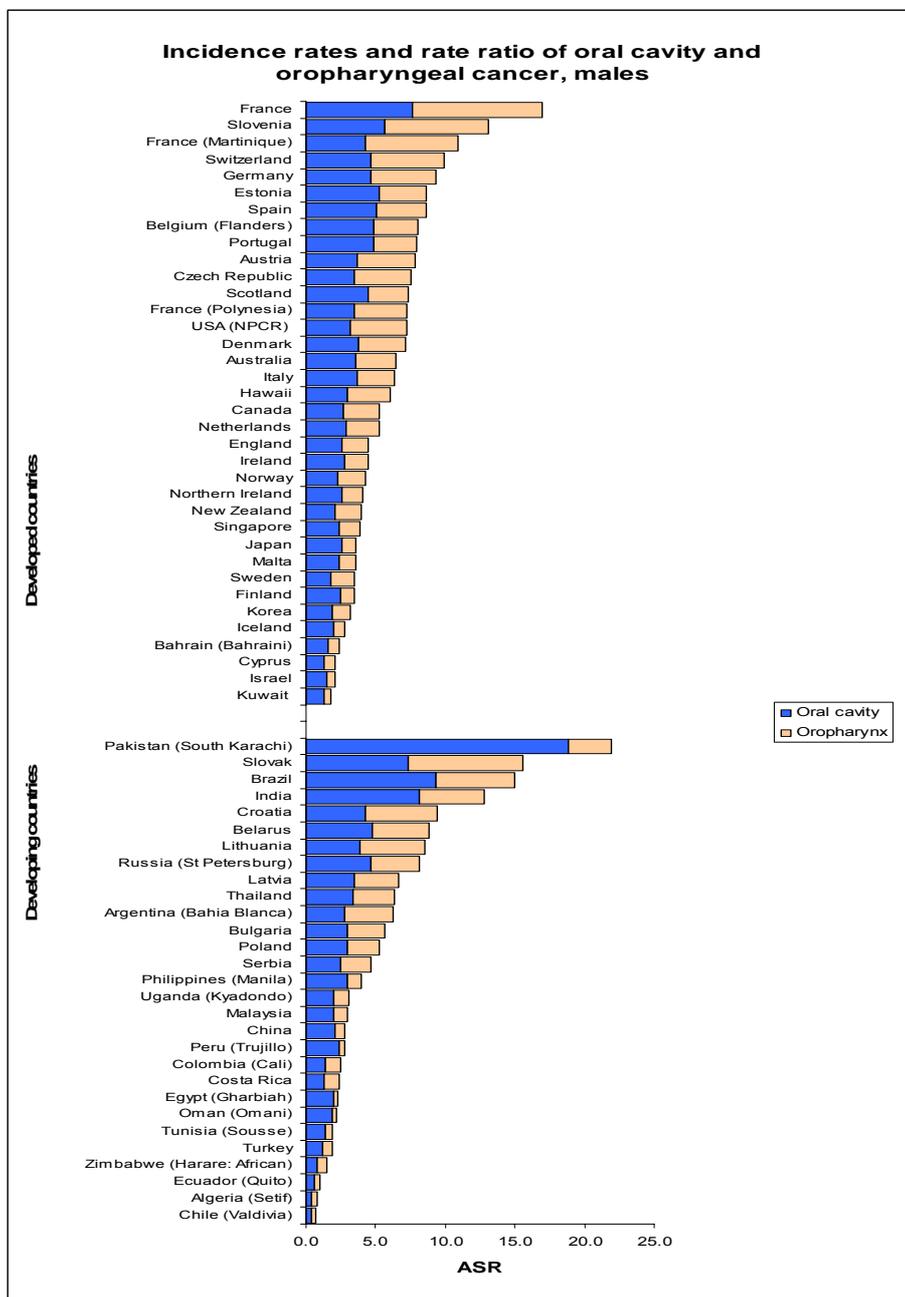


Figure 3.5. Taux d'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx ajusté sur l'âge (graphique) et ratio d'incidence cavité buccale/oropharynx, hommes.

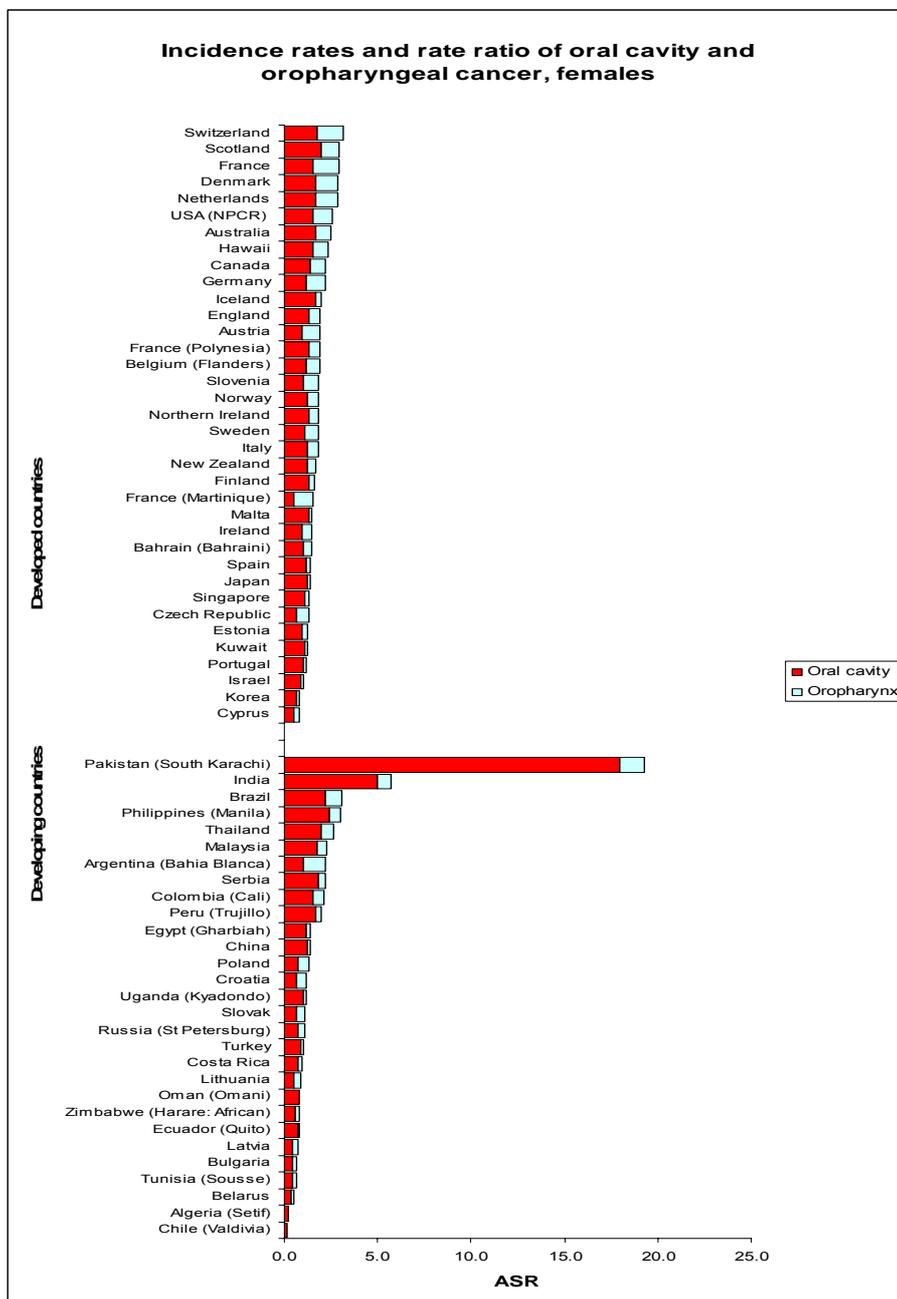


Figure 3.6. Taux d'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx ajusté sur l'âge (graphique) et ratio d'incidence cavité buccale/oropharynx, femmes.

3.4. Discussion

3.4.1. Considérations générales

Cette étude a pour objectif de décrire les taux d'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx dans les pays développés et en développement pour la période 1998-2002 et les facteurs de risque associés à ces deux tumeurs dans les diverses régions géographiques. Elle a également pour objectif de fournir des taux d'incidence spécifiques aux cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, qui sont difficilement décrits de manière adéquate dans la littérature épidémiologique (Allison, 2004; Conway et al, 2008; Moore et al, 2000; Pedruzzi et al, 2006).

Nous avons identifié 108 780 cas de la cavité buccale et 82 657 cas de cancer de l'oropharynx à partir des données de la publication CI5-IX. Notre analyse a fait constater que les taux d'incidence des cancers de la cavité buccale les plus élevés étaient observés dans 3 pays en développement (le Pakistan, le Brésil et l'Inde) et dans 1 pays développé (la France). Pour les cancers de l'oropharynx, les pays ayant l'incidence la plus élevée sont la France, la Slovaquie, la Slovénie et le Brésil. Ces taux d'incidence sont soumis à des variations géographiques, à l'intérieur de chaque pays.

La couverture de l'incidence du cancer dans les pays à revenu élevé est supérieure à celle des autres pays. Une proportion plus élevée de cas cliniquement diagnostiqués est observée dans les pays à revenu faible et intermédiaire, qui est probablement liée au diagnostic par inspection visuelle et à la détection de cas à des stades avancés. Comme ces cancers sont

accessibles au dépistage et identifiables à des stades avancés, nous avons considéré ces cas valides. Une des limitations de cette étude est la large différence de couverture populationnelle par les Registres du Cancer entre les pays en développement et les pays développés. D'une perspective méthodologique, il n'est pas possible de généraliser des résultats au pays entier pour ceux qui ont des couvertures régionales. Non seulement une meilleure couverture par les registres du cancer est nécessaire mais aussi l'accès au diagnostic doit être amélioré dans des pays en développement pour connaître l'impact réel des cancers de la cavité buccale et des cancers de l'oropharynx. La répartition géographique des registres, de façon à couvrir une fraction représentative de la population peut produire des estimations et des prédictions pertinentes, comme il est le cas en France.

Cependant, une telle situation est habituelle pour des études basées sur des données des registres du cancer et actuellement elle est la meilleure évidence que l'on peut fournir au niveau mondial.

3.4.2. Cancers de la cavité buccale

Les sous-localisations dans la cavité buccale varient selon la prévalence de facteurs de risque observés dans les diverses régions du monde (Liu et al, 2008). Des lésions localisées sur les muqueuses des joues sont plus communes au Sud de l'Asie Centrale que dans d'autres régions, probablement liées à la chique de bétel et de tabac (Liu et al, 2008). Dans toutes les autres régions, les 2/3 antérieurs de la langue constituent le site le plus commun des cancers de la cavité buccale. Les tumeurs des deux tiers antérieurs de la langue et du plancher buccal sont fréquentes dans l'Europe de l'Ouest et de l'Est, probablement en raison de la

consommation d'alcool et du tabagisme, le plancher buccal ayant un temps d'exposition plus long aux cancérogènes au fait de son anatomie (Mashberg et al, 1995).

Dans les pays en développement, le taux d'incidence des cancers de la cavité buccale le plus élevé est observé dans le sud de la ville de Karachi, au Pakistan, chez les hommes et les femmes. En Asie, le deuxième taux le plus élevé est observé chez les hommes et les femmes en Inde, suivi des Philippines pour les femmes. La chique de noix d'arec ou de tabac sont les principaux facteurs de risque, très communs dans le Sud de l'Asie Centrale et dans le Sud-Est asiatique. Cette habitude est également fréquente dans d'autres pays du Pacifique et la Micronésie (Gupta et al, 2004), comme le Sri Lanka, le Bangladesh, le Cambodge, la Malaisie, l'Indonésie, la Chine, la Papouasie-Nouvelle-Guinée et la Thaïlande. Il existe une large variété de produits à base de noix d'arec et de tabac et ces deux substances sont classées comme cancérogènes chez l'homme (Boffetta et al, 2008; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004a). Ces habitudes ne sont pas liées au sexe ce qu'expliquent les taux d'incidence élevés chez les hommes et les femmes (Gupta et al, 2004). Au Pakistan la consommation d'alcool est très rare, donc les taux élevés peuvent être attribués à la chique de bétel (avec ou sans tabac) et au tabac fumé. En Inde, en plus de l'importante prévalence de la chique de bétel, les tendances de consommation d'alcool ont augmenté au cours des dernières décennies (Benegal, 2005), un signe de l'occidentalisation qui finit par augmenter le risque des cancers de la cavité buccale (Cancela et al, 2009).

Le Brésil a le taux d'incidence le plus élevé en Amérique latine et le deuxième dans les pays en développement chez les hommes. Fumer y était une habitude courante au cours des dernières décennies (Monteiro et al, 2007) et la consommation d'alcool a été multipliée par 4 dans les 4 dernières décennies dans la population générale (World Health Organization, 2007a). De plus, l'abstinence d'alcool est élevée et (World Health Organization, 2007a) la consommation des buveurs aussi, la combinaison alcool/tabac déterminant un risque accru pour les cancers de la cavité buccale. En outre, parmi les pays des Amériques, le Brésil est un des pays ayant le plus besoin d'amélioration des politiques de contrôle de la consommation d'alcool (Babor et al, 2005). La couverture de l'incidence du cancer en Amérique latine est limitée à 4,6 % de la population, de la majorité brésilienne, rendant difficile de décrire les modèles d'incidence dans ce sous-continent.

Parmi les pays de la tranche supérieure de revenu intermédiaire, situés en Europe de l'Est, la Slovaquie avait l'incidence des cancers de la cavité buccale la plus élevée chez les hommes, probablement parce que la consommation moyenne d'alcool par personne est relativement élevée et la fréquence de non-buveurs parmi les hommes et les femmes est basse (World Health Organization, 2007a), combinée avec une prévalence élevée de fumeurs (Mackay et al, 2002). Le ratio homme/femme le plus important a été observé en Biélorussie et peut être attribuable aux différences d'habitudes parmi les sexes, les hommes étant beaucoup plus enclins à boire de l'alcool et à fumer que les femmes (Mackay et al, 2002; World Health Organization, 2007a).

Dans les pays à haut revenu, le taux d'incidence de cancer de la cavité buccale le plus élevé a été observé en France (7,6). On y observe la plus conséquente diminution de la consommation de litres d'éthanol par personne depuis 1961, soit 50% au cours des derniers 40 ans (World Health Organization, 2007a). La consommation de boissons alcoolisées a également beaucoup diminué en Italie et en Espagne. D'autre part, la consommation d'alcool a augmenté pendant cette même période en République Tchèque, en Estonie, en Islande et en Irlande (World Health Organization, 2007a). Les comportements liés à l'alcool diffèrent parmi les pays développés, sa consommation est très hétérogène (World Health Organization et al, 2004). Les politiques de contrôle jouent un important rôle confirmé par une relation inverse entre le renforcement des politiques et la diminution de la consommation d'alcool (Brand et al, 2007).

Le tabagisme baisse dans la plupart des pays développés et la consommation chez les hommes et les femmes devient très similaire au cours des 20 dernières années. Tandis que la consommation de tabac diminue parmi les hommes européens, elle augmente chez les femmes, particulièrement en Europe de l'Est (Gilmore et al, 2004). On estime que 70% des cas de cancer de la cavité buccale (ICDO-3 C00-08) chez les hommes et 65% chez les femmes pourraient être évités en Europe si les facteurs de risque liés au style de vie étaient éliminés (Soerjomataram et al, 2007). Aux Etats-Unis, des politiques contre le tabagisme ont réussi à améliorer la conscience publique sur ses conséquences sur la santé (Cutler DM et al, 2006), ayant pour conséquence la diminution de l'incidence des cancers de la cavité buccale (Chaturvedi et al, 2008). Les changements d'habitudes concernant la consommation de tabac

et d'alcool font que l'incidence des cancers de la cavité buccale augmente chez les femmes européennes (Braakhuis et al, 2009; Tarvainen et al, 2004).

En Asie, des taux d'incidence de cancer de la cavité buccale relativement bas sont observés au Japon et en République de Corée, bien que des tendances croissantes aient été observées au Japon, potentiellement en relation avec les tendances temporelles du tabagisme et de la consommation d'alcool (Ioka et al, 2005).

Dans de nombreux de pays, l'avancement de politiques de lutte contre le tabagisme au cours des dernières décennies a réussi à diminuer la prévalence de fumeurs, bien que près de la moitié des pays du monde n'ait pas mis en œuvre les 5 politiques recommandées (WHO, 2008). Cela a d'intérêt particulier pour le développement des politiques de santé publique dans les pays en développement où la population est plus vulnérable à l'industrie du tabac.

D'autres facteurs liés à l'étiologie du cancer de la cavité buccale sont : la nutrition, l'infection par le VPH et la santé buccale (Diaz et al, 2006). Le mauvais état bucco-dentaire et une mauvaise hygiène buccale constituent des facteurs de risque pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, indépendants de la consommation de tabac et d'alcool (Rosenquist, 2005). L'infection par le VPH n'influence probablement pas les taux d'incidence de cancer de la cavité buccale (Hammarstedt et al, 2006; Nasman et al, 2009); son implication serait plus répandue dans des sous-localisations de l'oropharynx (Chaturvedi et al, 2008).

Les personnes économiquement défavorisées ont des difficultés pour adopter un régime riche en légumes frais et en fruits qui constitue un facteur protecteur (Pavia et al, 2006). Les déterminants sociaux de santé influencent le risque individuel et, même dans les pays les plus développés, les personnes plus défavorisées et moins instruites ont en général des indicateurs de santé moins favorables que les plus aisées (Wilkinson et al, 2003). Les efforts pour réduire l'exposition à des facteurs de risque ne réussiront probablement pas à moins qu'ils ne soient soutenus par des mesures aspirant à diminuer les inégalités sociales (Conway et al, 2008). L'abus de l'alcool et du tabac (parmi d'autres drogues) est une réponse à la déstabilisation sociale et un facteur important de la dégradation des inégalités de santé résultant de cette situation (Wilkinson et al, 2003).

Il est connu que la Hongrie et l'Ukraine ont des taux de mortalité élevés par cancer de la cavité buccale et cancer de l'oropharynx (Bray et al, 2000; Garavello et al, 2010; La Vecchia et al, 2004), et si des données d'incidence provenant des registres du cancer étaient disponibles, ces pays auraient probablement des taux d'incidence de cancer de la cavité buccale extrêmement élevés, selon la classification utilisée dans notre étude. D'autres pays sont décrits comme présentant des taux d'incidence de cancer de la cavité buccale (ICDO-3 C00-08) élevés (Ferlay et al, 2010c), mais les rapports épidémiologiques sont rares : Yémen, Papuasie-Nouvelle-Guinée, Sri Lanka, Bangladesh, Népal, et Ethiopie. Des données de plusieurs pays ne sont pas disponibles dans notre base de données car seulement 2,9% des personnes habitant dans des pays en développement sont couvertes par notre étude, ce qui

contraste avec la couverture de 54,4% des pays développés. Les habitants des pays en développement sont exposés à un large éventail de facteurs de risque en comparaison avec ceux des pays développés (Rastogi et al, 2004). Ils sont probablement exposés plus jeunes à des facteurs de risque, comme on peut le noter en examinant les courbes d'incidence spécifique à l'âge. L'apogée de l'incidence de cancer de la cavité buccale est observée à d'âges plus jeunes dans les pays en développement par rapport aux pays développés. Les réglementations gouvernementales de produits contenant tabac et alcool varient beaucoup et des nombreux pays n'ont pas adopté de politiques réglementaires, principalement en Asie et en Afrique (Beaglehole et al, 2003). Avec les cas surgissant dans une tranche d'âge plus jeune dans les pays en voie de développement, l'impact de la maladie est encore plus important. Comparé au nombre total de cas de cancer, le cancer de la cavité buccale est proportionnellement plus répandu dans les pays en développement, les proportions les plus élevées étant observées au Pakistan, en Inde, au Brésil, en Thaïlande et en Slovaquie (12,3 % pour les hommes et 8,7 % pour les femmes au Pakistan; 8 % pour les hommes et 4,3 % pour les femmes en Inde). Dans les pays développés, la proportion la plus élevée a été observée en France où le cancer de la cavité buccale représente 2% des cas de cancers chez les hommes pour cette période.

L'impact des cancers de la cavité buccale est plus important dans certains pays en développement, dû aux difficultés à mettre en place des mesures de prévention primaire et des politiques réglementaires comme l'accès au dépistage par un professionnel médical ou dentaire et l'accès au traitement quand la maladie a déjà évolué. Il est nécessaire de

sensibiliser les professionnels qui constituent la porte d'entrée du système social et de santé à l'identification des personnes à risque, les cibler pour la prévention et pour minimiser les conséquences de la maladie. En général, les personnes vivant dans des pays en développement sont plus vulnérables à l'adoption de comportements à risque que les personnes vivant dans les pays développés. Le développement de programmes ciblés vers des populations à risque - et particulièrement dans des secteurs où l'incidence est haute, tant dans les pays développés que dans les pays en développement - est nécessaire pour prévenir cette maladie de manière efficace.

3.4.3. Cancers de l'oropharynx

Les sous-localisations les plus courantes des tumeurs de l'oropharynx sont les amygdales et la base de la langue. Il existe des différences géographiques, mais elles ne semblent pas liées à des habitudes locales avec la même intensité que les cancers de la cavité buccale. Cependant, pour l'oropharynx cette réflexion est plus complexe. Les mêmes facteurs de risque que pour le cancer de la cavité buccale sont impliqués, mais l'infection par le virus du papillome humain ressort de plus en plus comme un facteur de risque, capable de modifier les tendances d'incidence (Chaturvedi et al, 2008).

Dans les pays à faible revenu, le taux d'incidence le plus élevée chez les hommes a été observé en Inde et chez les femmes au Pakistan (sud de la ville de Karachi). Les facteurs de risque connus dans cette région ont déjà été décrits dans la section précédente sur les cancers de la cavité buccale, et n'ont pas apparemment la même influence sur l'oropharynx, étant donné que les taux d'incidence sont bien inférieurs à ceux de la cavité buccale.

Dans le groupe de pays à revenu intermédiaire, tranche inférieure, le taux le plus élevé a été observé en Biélorussie. Dans le pays appartenant à la tranche supérieure, nous observons les taux les plus élevés en Slovaquie et au Brésil, comme pour les cancers de la cavité buccale. Ce même modèle se répète dans les pays développés : les pays présentant les taux les plus élevés sont les mêmes que pour la cavité buccale, soit la France et la Slovénie, des pays à forte consommation d'alcool (World Health Organization, 2007a).

Comme les cancers de la cavité buccale, les cancers de l'oropharynx sont fortement associés à la consommation de tabac et d'alcool, toutefois d'autres facteurs étiologiques peuvent jouer un rôle indépendant dans la cancérogenèse, ou bien agir comme cofacteurs (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007a). La majorité des études combinent les cancers de l'oropharynx à ceux de la cavité buccale, et cela rend difficile d'établir si l'effet des facteurs étiologiques communs est le même pour ces deux localisations.

L'incidence par groupe d'âge montre très peu de différences entre les hommes dans les pays développés et en développement, et l'apogée est observée dans la tranche d'âge 60-64 ans. Concernant les femmes, les différences sont plus évidentes, on note que l'incidence est plus élevée dans les pays développés. Dans les pays en développement, l'incidence est plus élevée chez les femmes de plus de 70 ans.

La contribution relative de l'infection par VPH est probablement plus importante dans les pays où les taux d'incidence de cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont relativement bas, et où l'exposition au tabac et à l'alcool n'est pas très élevée (Herrero et al, 2003). Dans les pays ayant des politiques efficaces de dépistage du cancer du col de l'utérus, les cancers non-cervicaux associés au VPH représentent une importante proportion du total des cancers liés au VPH (Chaturvedi, 2010; Gillison, 2007). Aux Etats-Unis on estime que les cancers non liés au VPH localisés dans les deux tiers antérieurs de la langue, dans la cavité buccale et dans le larynx, probablement attribuables au tabac et à l'utilisation d'alcool,

sont deux fois plus fréquents que ceux potentiellement associés au VPH (Ryerson et al, 2008).

Les études sur le rôle du VPH font une classification anatomique juste, en général. Des études sur les tendances rapportent une diminution de l'incidence des cancers de la cavité buccale, qui accompagne les tendances de consommation d'alcool et du tabagisme (Auluck et al, 2010; Braakhuis et al, 2009; Franceschi et al, 2000; Sturgis et al, 2007). En même temps, les cancers de l'oropharynx ont eu leur incidence accrue (Auluck et al, 2010; Braakhuis et al, 2009; Hong et al, 2010; Junor et al, 2010; Sturgis et al, 2007). Une méta-analyse groupant 20 études a analysé le VPH comme facteur de risque dans plusieurs sous-localisations ORL et a trouvé l'association la plus significative pour les tonsilles (OR : 15,1, IC à 95% : 6,8-33,7) suivie par l'oropharynx (OR : 4,3, IC à 95% : 2,1-8,9) (Hobbs et al, 2006). La proportion de cancer tonsillaire la plus élevée se trouve en Europe du Nord, où le facteur étiologique des cancers de l'oropharynx le plus marquant est probablement l'infection par VPH (Hammarstedt et al, 2006; Nasman et al, 2009).

Dans une étude menée aux Etats-Unis avec des non-fumeurs et des non-consommateurs d'alcool ayant une tumeur ORL, la localisation la plus fréquente a été l'oropharynx (Dahlstrom et al, 2008). Il semble que le VPH ne soit pas impliqué dans le développement des carcinomes des 2/3 antérieurs de la langue (Dahlgren et al, 2004; Siebers et al, 2008), les résultats précédents peuvent être dus à l'inclusion de la base de la langue comme cavité buccale et à la diversité des méthodes de détection virale (Siebers et al, 2008). Pour d'autres

topographies comme la cavité buccale, l'infection par VPH semble plus rare (Machado et al, 2010).

Une étude menée à Stockholm sur les 120 cas de cancer tonsillaire (2003-2007) a trouvé des tendances croissantes de tumeurs VPH positives localisées dans les tonsilles ; cette proportion était de 90% (Nasman et al, 2009) ; une autre étude a observé une augmentation de l'incidence de l'ordre de 2,8 fois depuis 1970 (Hammarstedt et al, 2006). Pour les cancers situés à la base de la langue, des résultats similaires ont été observés dans la même population (Attner et al, 2010). En Australie et en Ecosse, des taux d'incidence croissants pour les cancers de l'oropharynx sont également observés (Hong et al, 2010; Junor et al, 2010). Dans une autre étude, comparant Hong Kong, la province de Jilin en Chine et New South Wales en Australie, les proportions respectives de tumeurs de l'oropharynx positives au VPH ont été de 29%, 0% et 46% (Li et al, 2007). A Montréal, la proportion de tumeurs positives au VPH observée dans les tonsilles et l'oropharynx a été de 43% (Pintos et al, 2007). Une méta-analyse groupant 20 études a analysé le VPH comme facteur de risque dans plusieurs sous-localisations ORL et a trouvé que l'association la plus significative était pour les tonsilles (OR : 15,1, IC à 95% : 6,8-33,7) suivie par l'oropharynx (OR : 4,3, IC à 95% : 2,1-8,9) (Hobbs et al, 2006).

Une étude cas-témoin a trouvé une forte association entre l'infection par le VPH et les cancers de l'oropharynx chez les sujets exposés comme chez les non-exposés aux facteurs de risque établis comme le tabac et l'alcool (D'Souza et al, 2007). Des associations significatives

ont été trouvées entre les comportements sexuels à risque et ce même cancer (D'Souza et al, 2007; Gillison et al, 2008; Heck et al, 2010).

La fraction de risque attribuable au VPH en France pour les cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale serait de l'ordre de 6,7%, chez les hommes et les femmes (IARC Working Group Reports 3, 2007). Ce genre d'analyse démontre le besoin de mieux établir la séparation entre cavité buccale et oropharynx lors des études épidémiologiques, afin d'établir des fractions de risque différentes pour chaque localisation. Au delà de cela, il est également nécessaire de faire une classification qui distinguera les tumeurs VPH-positives de celles négatives, à cause de différences étiologiques et pronostiques (Gillison et al, 2008).

Il est nécessaire d'effectuer une meilleure classification des tumeurs de l'oropharynx lors d'études épidémiologiques afin de pouvoir établir les fractions de risque attribuable. Si pour les cancers de la cavité buccale l'étiologie est bien connue, pour les cancers de l'oropharynx il reste encore des points à éclaircir, comme la proportion de tumeurs liées au VPH. Il est envisageable de tester les patients selon leur statut pour le VPH, une fois que ces tumeurs présentent des caractéristiques propres, avec des patients atteints ayant des profils spécifiques. Cependant, ces patients sont difficilement identifiables, du fait qu'ils ne présentent pas des facteurs de risque classiques.

3.4.4. Ratio cancers de la cavité buccale/ oropharynx

En observant les graphiques qui présentent les ratios d'incidence entre les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, chez les hommes et chez les femmes, on peut conclure que si les facteurs de risque sont similaires, le ratio cavité buccale/oropharynx ne va pas présenter ce niveau de variation parmi les différents pays. Ces différences géographiques laissent entrevoir que les facteurs de risque pour ces deux cancers ne sont pas les mêmes selon les populations.

Au Pakistan, malgré les facteurs de risque communs chez les hommes et les femmes, on observe que le ratio d'incidence hommes/femmes est 3 fois supérieur pour les cancers du pharynx (IDO-3 C09-10 et C012-14) comparés à ceux de la cavité buccale (IDO-3 C00-06) (Bhurgri et al, 2003). Nous avons observé cette même différence entre cavité buccale et oropharynx. Cela peut être dû aux différentes prévalences des fumeurs hommes (36%) et femmes (9%) (Mackay et al, 2002), car le taux de prévalence d'infection par VPH reste très bas (2,8%) (Raza et al, 2010).

Les études lient la consommation de bidis¹⁶ (très fréquente dans le Sud de l'Asie (Rahman et al, 2005)) plus au risque de développer une tumeur localisée dans l'oropharynx que dans la cavité buccale (Dikshit et al, 2000; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004b). Inversement, la chique de bétel a plus d'influence dans les sous-localisations de la cavité buccale que dans celles de l'oropharynx (IARC Working Group on

¹⁶ Petite cigarette indienne constituée d'une feuille d'eucalyptus roulée (source : Larousse).

the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004a). Cela peut expliquer les différents ratios observés dans ces deux pays qui partagent des facteurs de risque spécifiques et entre les sexes. De plus, en Inde, la prévalence de l'infection par VPH serait supérieure à celle observée au Pakistan (Raza et al, 2010).

En Biélorussie, nous avons observé les ratios homme/femme les plus importants pour les cancers de la cavité buccale (13,6) et les cancers de l'oropharynx (23,9), cependant, chez les hommes, on observe un taux 20% plus élevé de tumeurs de la cavité buccale que de l'oropharynx. Au Brésil, cette différence est de 60%, dans le même sens. Au contraire, en Slovaquie, les cancers de l'oropharynx sont plus fréquents, avec un ratio de 0,9 chez les hommes, et de 1,6 chez les femmes. Dans les pays en développement, nous observons des variations de ratio cavité buccale/oropharynx plus importantes.

Cependant, dans les pays développés, la tendance est qu'il soit plus proche de 1 ; les exceptions sont observées au Japon (2,6), à Malte (2,1), en Islande (2,5), au Bahreïn (2,1), en Israël (2,6) et au Koweït (2,2), pays où le taux d'incidence est plutôt bas. Chez les femmes, les ratios cavité buccale/oropharynx sont en général supérieurs à 1, des exceptions sont observées en Autriche (1), en Martinique (0,5) et en Argentine (0,8). Ces différences peuvent être dues aux profils de consommation d'alcool et de tabac de chaque pays, étant donné que l'alcool aurait une influence plus importante sur les taux d'incidence des cancers de la cavité buccale (Franceschi et al, 2000).

En observant les différences d'incidence mises en évidence par les ratios homme/femme et cavité buccale/oropharynx, nous supposons que l'influence du VPH sur les taux d'incidence serait variable selon le pays. Probablement dans certains pays l'infection par VPH est en train d'influencer les tendances d'incidence et dans d'autres, les taux seraient plus influencés par l'alcool. Il est important que les études épidémiologiques commencent à adopter une classification standardisée pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. Comme il existe de plus en plus d'évidences sur l'infection par le VPH comme facteur de risque, il est aussi important de le prendre en compte. Cela aidera à l'élaboration de politiques publiques de prévention, notamment grâce aux études coût-bénéfice sur la vaccination des adolescents de sexe masculin. Egalement, il est important de connaître la quantité de tumeurs potentiellement causées par le VPH lors de la planification des services de santé, sachant que leur pronostic est plus favorable.

4. Apport Méthodologique : Acquisition et Classification des données

4.1. Introduction

L'objectif de cette étude est d'effectuer une comparaison internationale du stade au diagnostic pour les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx. Dans la base de données de CI5-IX, nous avons les données concernant l'incidence des cancers. Les variables disponibles sont : registre, tranche d'âge, année d'incidence, topographie, morphologie, comportement et base de diagnostic. Le stade de la maladie n'est pas une variable obligatoire, et il peut être enregistré à l'aide de différents systèmes de classification. Cela peut aller de systèmes sommaires, comme l'"étendue de la maladie"¹⁷ à des systèmes plus complexes comme le TNM. Comme la variable stade, n'était pas disponible avec le système TNM dans la base de données existante, nous avons décidé de constituer une base de données exclusive pour la réalisation de cette étude. La description de la méthode qui suit est commune aux deux prochaines phases. Il s'agit de la description de l'acquisition des données et de leur organisation et classification. Ensuite, en s'appuyant sur cette méthodologie, nous allons décrire et discuter les analyses réalisées. Elles s'organisent en deux sujets distincts : évaluation de la variable en tant que telle, avec l'analyse de la qualité et de l'exhaustivité des données, pour ensuite analyser le stade proprement dit, à l'aide de cas où les données permettaient de reconstituer le stade TNM.

¹⁷ *Extent of disease*

4.2. Méthode : Constitution de la base de données

4.2.1. Analyse de questionnaires

La méthode de sélection des registres de cancer prend d'abord sa source dans l'analyse du tableau 2.3 *Information recorded* (Annexe 3) qui se trouve à l'intérieur de la publication CI5, volume IX, dans le chapitre 2 *Techniques of registration*. Ce tableau contient les informations sur les variables recueillies par chaque registre, dont la variable « stade ». Ces informations proviennent d'un questionnaire (Annexe 4) que les registres participants ont rempli lors de l'envoi de la base de données au CIRC. Le contenu de ce tableau correspond à la question 2.2. : *Items recorded for each tumour* (figure 4.1).

Les registres qui ont déclaré faire le recueil de cette variable ont ainsi été identifiés. Comme la question n'était pas assez approfondie, nous sommes allés chercher plus de détails dans le questionnaire original, où nous avons examiné la question 2.2.4, qui interrogeait sur les sites tumoraux et la classification employée (Figure 4.2). Les tableaux résultant de cette recherche sont disponibles dans l'annexe 5.

2.2.2 The tumour

Incidence date.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Most valid basis of diagnosis.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Topography (site).....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Morphology (histology).....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Behaviour.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Grade.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Laterality.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Stage of the disease.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Nature of initial treatment.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Figure 4.1. Question 2.2.2 ; utilisée pour construire le tableau publié à CI5-IX.

2.2.4 Stage and treatment
Do you record stage at presentation for the following sites? If yes, indicate the classification system used.

Cancer site	Yes	No	Classification system
Breast	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TNM
Cervix	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FIGO/TNM
Melanoma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CLARK/TNM
Prostate	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TNM
Colon & rectum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TNM
Other specify:			
CLL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RAI
Lymphomas	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ann Arbor
mult. myeloma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Durie/Salomon
ovary	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FIGO/TNM
corpus uteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FIGO/TNM
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Figure 4.2. Question examinée dans les questionnaires originaux pour l'identification de registres à contacter.

4.2.2. Identification et inclusion des registres

Nous avons identifié les registres qui ont déclaré enregistrer la variable stade en utilisant le système TNM et nous les avons contactés (voir résultats). Le premier e-mail (annexe 6) a été envoyé le 15/12/2008, et établissait un délai jusqu'au 15/02/2009 pour l'envoi de la base de données. Une fois ce délai passé, nous avons fait encore un rappel le 23/02/2009, avec un délai jusqu'au 31/03/2009. Nous avons reçu au total 16 bases de données. Certains registres ont des exigences administratives, comme le registre du Cancer de la Californie, qui nous a demandé de documenter comment nous allions utiliser leurs données, le type de stockage, la protection par mot de passe et qui allait utiliser ces données. Cela implique des délais administratifs, tant du côté du Centre international de Recherche sur le Cancer que du côté du Registre de la Californie. Finalement, nous avons reçu leur jeu de données le 21/05/2009.

4.2.3. Sélection des cas et des variables

Nous avons choisi de retenir pour les analyses les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et de l'oropharynx, en appliquant les mêmes critères d'inclusion précédemment décrits dans ce manuscrit, dans la méthode du Chapitre 1, et en employant les mêmes codes CIM-O3 (Fritz et al, 2008).

4.2.4. Catégorisation des variables

Les jeux de données reçus comportaient les variables nécessaires à l'exécution de l'étude. Cependant, d'un point de vue pratique nous ne pouvions pas fusionner directement les bases de données dans une base générale en raison de l'emploi de codages spécifiques à chaque registre. Chaque base de données avait son dictionnaire de variables et sur la base de ces informations nous avons créé un codage uniforme pouvant être appliqué dans l'ensemble des bases de données.

Ainsi, la première action exécutée a été d'uniformiser les jeux de données par rapport au codage des variables, avant de les rassembler dans une base commune. Pour cela, nous avons élaboré un guide pour recoder les variables (annexe 7).

Nous avons créé une variable supplémentaire pour identifier les registres. Les registres suisses ayant participé à cette étude ne couvraient pas de populations nombreuses, et nous avons donc peu de cas provenant de chaque registre isolé. Pour rassembler plus de cas et ainsi améliorer la consistance des analyses, nous avons décidé de grouper les registres du

Valais, du Tessin et Grisons et Glaris dans une même catégorie (Suisse, 3 registres) à l'intérieur de la variable registre.

4.2.4.1. Sexe

Le codage de cette variable était uniforme parmi tous les registres, code 1 pour les hommes et code 2 pour les femmes.

4.2.4.2. Age

Tous les registres nous ont fourni la variable âge comme variable continue. Cette variable a été catégorisée de différentes façons selon les analyses réalisées (voir annexe 7).

4.2.4.3. Topographie

Les codes ont été fournis en employant la classification CIM-O3 (Fritz et al, 2008) ou CIM-10 (World Health Organization, 1992) ; ces classifications ne posent pas de problème majeur de conversion pour les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx car la définition des sous-localisations de ces topographies est la même dans les deux versions. Nous avons créé une nouvelle variable pour regrouper ces données en deux topographies majeures : cavité buccale et oropharynx, selon les critères décrits précédemment. Une autre variable a été créée pour les sous-localisations, dont la description figure au tableau 4.1.

Tableau 4.1. Sous-localisations de la cavité buccale et de l'oropharynx et codes CIM-O3 correspondants.

Sous-localisations	Topographie	codes CIM-O3
Lèvres (partie interne)	Cavité buccale	C00.3-5; C00.8
Base de la langue	Oropharynx	C01.9
Langue (2/3 antérieurs)	Cavité buccale	C02.0-3; C02.8-9
Gencives	Cavité buccale	C03.0-1; C03.9
Plancher buccal	Cavité buccale	C04.0-1; C04.8-9
Voûte palatine	Cavité buccale	C05.0; C05.8-9
Voile du palais	Oropharynx	C05.1-2
Autres parties cavité buccale	Cavité buccale	C06.0-2; C06.8-9
Amygdales	Oropharynx	C09.0-1; C09.8-9
Oropharynx	Oropharynx	C10.0-4; C10.8-9

4.2.4.4. Morphologie

Les données nous ont été fournies avec la classification morphologique de la CIM O3(Fritz et al, 2008) et nous avons inclus dans l'analyse les mêmes codes précédemment décrits, selon la classification de l'OMS (WHO, 2005).

4.2.4.5. Comportement

Cette variable a été incluse dans notre demande afin d'assurer l'inclusion des tumeurs malignes exclusivement (comportement 3, selon la CIM O3)(Fritz et al, 2008).

4.2.4.6. Indicateurs de la qualité des données

Nous avons regardé les mêmes indicateurs de qualité des données décrits dans le premier chapitre de ce manuscrit. Le nombre de cas peut varier car les données utilisées dans cette

phase de l'étude proviennent directement des registres et sont en général plus actualisées que celles de la base de la publication CI5-IX. Nous avons retenu pour la description de la qualité des données les indicateurs relatifs aux moyens diagnostiques. Cette variable dans la base de données de CI5-IX était déjà classée en 3 catégories, mais à cette phase de l'étude, nous l'avons reçue de façon détaillée.

Nous avons classé la variable concernant la base diagnostique la plus valide de la façon suivante :

- Diagnostic clinique : cette catégorie a groupé les cas diagnostiqués cliniquement seulement ; avec l'utilisation de méthodes d'exploration clinique (incluant rayons X, ultrasons, etc.) ; exploration chirurgicale/autopsie ou examens biochimiques et/ou immunologiques spécifiques.
- Microscopique : nous avons regroupé dans cette catégorie les cas qui ont été diagnostiqués par cytologie ou hématologie ; histologie d'une métastase ; histologie de la tumeur primitive ; autopsie avec histologie simultanée ou antérieure.
- Certificat de décès uniquement : catégorie auto-explicative, il n'a pas été nécessaire de regrouper.
- Inconnue : catégorie auto-explicative.

4.2.4.7. Variables T, N et M

Les registres nous ont envoyé ces 3 variables, codées selon le manuel TNM, 5^{ème} édition (UICC, 1997), mais avec certaines variations d'ordre pratique (codage). En plus de valeurs définies, ces variables ont aussi présenté le code « X », dans les cas où une évaluation de T,

N et M n'était pas possible et conséquemment l'attribution d'un code défini. L'autre cas observé concernait des cas sans aucune information concernant le T, le N ou le M, qui ont été considérés comme des données manquantes.

T : Taille de la tumeur

Les registres nous ont envoyé la variable taille de la tumeur codée selon le système TNM (UICC, 1997) selon la liste suivante :

- T1 : tumeur \leq 2 cm ;
- T2 : tumeur > 2 et jusqu'à 4 cm ;
- T3 : tumeur > 4 cm ;
- T4 : tumeurs envahissantes des structures adjacentes. Cavité buccale : envahissant l'os cortical ; le muscle de la langue (en profondeur) ; le sinus maxillaire ou la peau. Oropharynx : envahissant le muscle ptérygoïde ; la mandibule ; la voûte palatine ; le muscle de la langue (en profondeur).
- TX : taille de la tumeur non déterminée non évaluable

N : Envahissement ganglionnaire

Les registres nous ont fourni la variable N selon la classification TNM, mais certains nous ont fourni le N2 détaillé, avec les sous-catégories N2a, N2b et N2c, tandis que d'autres nous ont fourni la variable classifiée comme N0, N1, N2 et N3, sans préciser les sous catégories de N2. Pour assurer l'uniformité, nous avons groupé les catégories de N2 lors de la

constitution de la base de données rassemblant les données des 13 registres inclus dans l'étude.

- N0 : pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale ;
- N1 : 1 ganglion homolatéral < 3 centimètres ;
- N2 : 1 ganglion homolatéral de dimension 3 à 6 centimètres (Na) ; ganglions homolatéraux multiples ≤ 6 cm (Nb) ; controlatéraux ou bilatéraux ≤ 6 centimètres (Nc).
- N3 : ganglion(s) > 6 centimètres.
- NX : atteinte ganglionnaire non déterminée non évaluable

M : Métastases

La variable M a été fournie codée comme M0 ou M1, aucun autre changement à part l'uniformisation des codes n'a été effectué.

- M0 : absence de métastases à distance ;
- M1 : Présence de métastases à distance.
- MX : métastase à distance non déterminée non évaluable.

4.2.4.8. Stade clinique

Cette variable a été fournie par certains registres et a présenté beaucoup de variabilité. Les systèmes de classification employés n'étaient pas uniformes dans la façon de grouper le T, N et M afin de constituer les stades cliniques, principalement en ce qui concerne la prise en compte du composant M. Nous avons donc décidé de ne pas utiliser cette variable dans

l'étude telle qu'elle a été envoyée par les registres. La méthode a consisté à uniformiser puis rassembler les 13 bases afin de constituer une base commune et ainsi créer une variable de distinction des registres.

C'est alors que nous avons appliqué les mêmes règles pour constituer les stades groupés, selon les préconisations du manuel TNM (UICC, 1997). Le stade est composé de la combinaison de trois variables, T, N et M, et il faut que toutes les trois aient une valeur définie (ni manquante, ni « X »). Seule exception, les cas présentant des métastases à distance (« M1 ») sont automatiquement classés dans la catégorie « stade IV ». Le tableau 4.2 définit comment nous avons groupé ces variables.

Tableau 4.2. Groupement de T, N et M pour la constitution des stades cliniques (UICC, 1997).

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stage IVA	T4	N0, N1	M0
	Any T	N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M0
Stage IVC	Any T	Any M	M1

Ce groupement de données est à l'origine des stades I, II, III et IV. Pour des questions pratiques nous avons décidé de classer les stades IVA, IVB et IVC comme IV. Lors de l'attribution de stades, inévitablement nous avons eu des cas qui ne pouvaient être insérés dans aucun groupe. Ces cas sans stade attribué ont été classés dans 2 catégories :

- Données incomplètes : nous avons inclus dans cette catégorie les cas qui avaient au moins un de composants TNM attribués (même s'il s'agissait d'un X). Nous avons pris cette décision car le fait d'avoir au moins une information disponible démontre qu'il y a eu une tentative d'attribuer un stade à la tumeur, même si cette tentative a échoué.
- Données manquantes : dans cette catégorie nous avons inclus les cas n'ayant aucune information en T, N et M simultanément, résultant dans la complète absence d'information concernant leur stade.

L'organisation de la base de données a été réalisée avec l'utilisation du logiciel STATA 11 (STATA software, 2009).

4.3. Résultats

4.3.1. Acquisition de données

Grâce aux informations présentes dans les questionnaires nous avons pu constater que 173 registres ont déclaré faire le recueil de la variable stade au moins pour une localisation tumorale en utilisant n'importe quel système de classification (tableau 4.3). En regardant la topographie, parmi ces 173 registres, 87 ont déclaré faire le registre de la variable stade pour toutes les topographies et 7 font le recueil spécifiquement pour des localisations orales.

Tableau 4.3. Nombre de registres du cancer par continent ayant déclaré faire le recueil et le registre de la variable stade, pour toutes localisations ou les localisations orales et les systèmes respectifs d'information employés

Continent	Question 2.2.2	Topographie (2.2.4)		Système de classification (2.2.4)				
	Stade*	Toutes**	Oral **	Non-déclaré ***	Autre	SEER	TNM	TNM + autre
Africa (5)	3	1	0	1	0	0	0	0
Asia (44)	32	11	4	3	3	3	5	1
Europe (100)	83	37	2	3	1	3	29	3
Latin America (11)	3	1	0	0	0	0	2	0
North America (54)	46	35	1	0	0	23	3	10
Oceania (11)	6	2	0	0	0	2	0	0
Total	173	87	7	7	4	31	39	14

*Au moins une localisation tumorale, quelque soit le système de classification.

**Tous systèmes de classification.

***Système de classification non informé dans le questionnaire.

In fine, notre objectif était d'identifier des registres qui pourraient collaborer à cette étude, ceux qui ont déclaré faire le registre de la variable stade, pour toutes localisations et en employant le système TNM. Ainsi, 53 registres ont été identifiés. En décembre 2008, nous

les avons contactés par courriel pour les inviter à collaborer (Annexe 6). Les registres se trouvaient majoritairement en Europe (tableau 4.4). En Afrique, aucun registre correspondant à ces critères n'a été identifié.

Tableau 4.4. Registres contactés (classification TNM).

Continent	Registres contactés
Amérique Latine (2)	Equateur (Quito), Brésil (Goiania)
Amérique du Nord (13)	Canada (Manitoba, Saskatchewan, Terre-Neuve), Etats-Unis (Alabama, Alaska, Arizona, Californie, Colorado, Idaho, Illinois, Maine, Massachusetts, Montana)
Asie (6)	Inde (Chennai, Karunagappally), République de Corée (Jeju), Pakistan (South Karachi), Philippines (Manila), Thaïlande (Chiang Mai)
Europe (32)	Autriche, Biélorussie, Belgique (Antwerp), Bulgarie, République Tchèque, Finlande, Allemagne (Hamburg, Munich, Saarland, Mecklemburg-Western Pomerania, Free State of Saxony, Brandemburg), Irlande, Italie (Tuscany, Florence and Prato), Lettonie, Lituanie, Pays-Bas, France (Hérault, Tarn), République Slovaque, Slovénie, Espagne (Tarragona, Cuenca), Suisse (Genève, Grisons et Glaris, Neuchatel, St Gall-Appenzell, Tessin, Valais), Royaume-Uni (Angleterre: régions Sud et Ouest, Midlands de l'Ouest, Angleterre de l'Est)

Après ce contact, nous avons eu la réponse de 16 registres qui nous ont envoyé leurs jeux de données : Autriche, Biélorussie, Goiânia (Brésil), Bulgarie, Hambourg et Munich (Allemagne) ; Tessin, Valais, Grisons et Glaris (Suisse) ; Nord-est des Pays-Bas ; Californie, Colorado et Illinois (Etats-Unis) ; Manille (Philippines) ; Manitoba (Canada) et Lettonie. Nous n'avons pas pu inclure les jeux de données des trois derniers registres car nous avons identifié des problèmes sur l'exhaustivité et la consistance de l'information.

Dans les jeux de données envoyés par le registre de Manille et du Manitoba, l'exhaustivité de l'information n'était pas suffisante, car à cette période de l'étude les registres ne recueillaient

pas systématiquement cette variable. Donc les cas ayant un stade attribué représentaient moins de 20%. Le jeu de données en provenance de Lettonie a présenté un problème de consistance de l'information : parmi toutes les tumeurs aucune n'a été enregistrée comme N0, ce qui constituerait une situation très atypique dans un jeu de données national.

Notre demande initiale comportait les variables suivantes : code identifiant unique, sexe, date de naissance, année d'incidence, topographie, morphologie, comportement, base du diagnostic, stade clinique, taille de la tumeur (T), statut ganglionnaire (N), absence ou présence de métastases à distance (M) et localisation des métastases. Les variables présentes dans les jeux de données retenus pour l'étude sont décrites dans le tableau 4.5.

Tableau 4.5. Description du contenu des jeux de données retenus pour l'étude.

	ID	genre	âge	date de naissance	année d'incidence	topographie	morphologie	comportement	base de diagnostic	stade clinique	T	N	M	localisation de métastases
Autriche	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui
Biélorussie	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Brésil, Goiânia	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
Bulgarie	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
Allemagne, Hamburg	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui (SEER)	oui	oui	oui	non
Allemagne, Munich	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	non
Suisse, Graubunden and Glarus	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui*	oui*	oui*	non
Suisse, Ticino	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui*	oui*	oui*	non
Suisse, Valais	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui**	oui	oui	oui	oui	oui
Pays-Bas, Nord-Est	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui*	oui*	oui*	non
Etats-Unis, California	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui (SEER)	oui*	oui*	oui*	non
Etats-Unis, Colorado	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui*	oui*	oui*	non
Etats-Unis, Illinois	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui*	oui*	oui*	oui

*Ces jeux de données contenaient les variables T,N et M cliniques et pathologiques.

**Toutes les bases de diagnostic ont été envoyées.

Dans le tableau 4.6 nous présentons la couverture populationnelle des registres et le nombre de cas retenus après application des critères d'inclusion. Les données de population ont été extraites de CI5-IX (Curado et al, 2008b), à l'exception de la population du Nord-est de Pays-Bas. Les données de ce registre ont été présentées dans CI5-IX groupées avec d'autres registres néerlandais. Pour calculer le pourcentage de la couverture populationnelle, nous avons utilisé l'estimation de la Division de la Population des Nations Unies (UN, 2010). La proportion totale de couverture rapportée à la population mondiale était de 1,4%.

Tableau 4.6. Couverture populationnelle et nombre de cas par registre du cancer.

	Couverture		Nombre de cas (n)
	Population ^a	populationnelle ^b (%)	
Autriche	8,021,504	National	2,719
Biélorussie	10,038,230	National	2,666
Brésil, Goiânia	1,097,218	0.6%	257
Bulgarie	8,080,354	National	1,888
Allemagne, Hamburg	1,703,189	2.1%	916
Allemagne, Munich	2,340,075	2.8%	1,615
Suisse, Graubunden and Glarus	224,541	3.1%	76
Suisse, Ticino	309,578	4.3%	122
Suisse, Valais	275,600	3.8%	123
Pays-Bas, Nord-Est	3,141,531	19.7%	837
Etats-Unis, California	34,001,960	11.8%	7,792
Etats-Unis, Colorado	4,319,872	1.5%	1,000
Etats-Unis, Illinois	12,434,662	4.3%	3,924
Total	85,988,314	1.4%	23,935

^aExtrait de CI5-IX

^bEstimé à partir des données provenant de "World Population Prospects", révision 2008, année 2000".

La base de données est constituée et uniformisée pour passer à l'étape suivante qui est la vérification de la qualité des données.

5. Qualité des Données : La classification

TNM dans les Registres du Cancer¹⁸

¹⁸ Cette partie a fait objet d'une publication : De Camargo Cancela M, Chapuis F, Curado MP. Abstracting stage in population-based cancer registries: The example of oral cavity and oropharynx cancers. *Cancer Epidemiol* 2010 Aug;34(4):501-6.

5.1. Introduction

Les Registres du Cancer sont des outils qui fournissent des données qui peuvent être utilisées dans la lutte contre le cancer et dans la recherche étiologique (Jensen et al, 1991; Muir et al, 1985). Les données provenant des registres sont nécessaires pour effectuer l'estimation des cas de cancer par stade de la maladie et pour évaluer des programmes de lutte contre le cancer, comme les dépistages organisés (Parkin, 2008). Pour atteindre ces objectifs, les registres doivent être capables de recueillir des données fiables, sur les patients (variables sociodémographiques) et sur la tumeur. Le stade est un important facteur pronostique et peut être analysé combiné avec d'autres facteurs; par exemple; pour le cancer de la prostate, le stade peut être expliqué par des différences ethniques et socioéconomiques (Jones et al, 2008). Il est aussi interprété comme un indicateur du niveau de qualité de l'évaluation diagnostique du système de santé. Le stade précoce est lié à une sensibilisation publique élevée sur la maladie. La pratique la plus courante parmi les registres du cancer est de recueillir l'extension de la maladie (in situ, localisé, régional ou métastatique) (Maclennan, 1991). Le premier rôle du stade est de stratifier les patients en groupes ayant un pronostic et des protocoles de traitement similaires afin de rendre possible des comparaisons parmi différentes populations à travers les pays, définir le statut actuel de la maladie (Greene et al, 2008) et prévoir l'issue pour les patients (Gospodarowicz et al, 2004).

Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx occupent la 8^{ème} position parmi les cancers les plus fréquents dans le monde chez les hommes (Ferlay J et al, 2004). La majorité des études effectuées avec des données des registres évalue l'extension de la maladie à la

place du stade TNM et très peu de données sont disponibles pour décrire la distribution du stade des cancers ORL et leurs sous-localisations (Berrino et al, 1998; Sankaranarayanan et al, 2010), malgré le fait que le traitement soit basé sur cette information (van der Schroeff et al, 2009). Les tumeurs diagnostiquées à des stades précoces présentent un meilleur pronostic que celles diagnostiquées tardivement ; cependant, le taux de survie des cancers de la cavité buccale ne s'est pas amélioré au cours de dernières décennies (Sanderson et al, 2002; Shah et al, 2006). L'objectif de cette étude est d'analyser la faisabilité du recueil et de l'enregistrement de la variable stade, en utilisant le système TNM, dans les registres. Pour cela nous avons regardé des indicateurs quantitatifs de qualité de données, les différences entre les caractéristiques des cas (topographie, sexe, âge) et les catégories de stade.

5.2. Méthode

En nous appuyant sur la base de données constituée pour la réalisation de cette étude, nous avons vérifié, dans un premier temps, les indicateurs classiques de la qualité des données par sexe et localisation afin d'avoir des indicateurs de validité de cette nouvelle base de données (Bray et al, 2009). Ces indicateurs classiques concernent la validité des cas : proportion de cas histologiquement confirmés (vérifiés par microscopie), proportion de cas diagnostiqués cliniquement et proportion de cas identifiés par certificat de décès. Les données sont présentées sous la forme d'un tableau, dans la partie résultats.

5.2.1. Analyse statistique

L'information sur le stade n'est pas une variable standard, et cela a pu être observé lors de la reconstitution du stade clinique TNM, où les informations sur stade manquaient pour certains cas, et d'autres où l'information n'était pas complète. Au vu de quoi nous avons décidé d'évaluer l'exhaustivité de données, en analysant leurs caractéristiques de base, notamment l'âge au diagnostic, le sexe et la topographie.

Nous avons décidé d'utiliser une technique de régression logistique multinomiale car la variable à expliquer était le stade, classée en 3 catégories : stade attribué, stade manquant ou stade incomplet. Cette technique d'analyse nous a permis de fixer comme catégorie de référence (*outcome*) les cas ayant un stade attribué et d'estimer 2 jeux de paramètres (stade manquant et stade incomplet) qui ont été comparés indépendamment à la catégorie de référence, donnant origine à des ratios de risque relatif.

La variable stade a aussi été scindée en deux avec une catégorie groupant les cas ayant un stade attribué et l'autre groupant ceux présentant un stade manquant ou un stade incomplet. En outre, pour cette variable, les cas ayant un stade attribué étaient fixés comme catégorie de référence.

Les variables ont été organisées et codées pour la réalisation de la régression logistique.

L'âge a été inclus dans le modèle, organisé en 4 catégories :

- 0 à 49 ans : catégorie de référence,
- 50 à 59 ans,
- 60 à 69 ans,
- 70 et plus.

Pour la variable sexe nous avons fixé comme catégorie de référence les individus de sexe masculin.

La variable topographie a été dichotomisée (cavité buccale et oropharynx) et la catégorie de référence était la cavité buccale. Nous avons fixé comme référence la langue (C02) pour la topographie par sous-localisation.

Dans un premier temps, nous avons effectué la régression logistique multinomiale pour analyser si l'âge avancé constituait un facteur de risque d'avoir un stade manquant ou incomplet. Nous avons effectué cette analyse stratifiée sur le sexe et la topographie dichotomisée. La régression multinomiale a été également effectuée avec les variables sexe, topographie détaillée et ajustée sur les registres.

Afin de voir l'influence du facteur âge parmi les registres, nous avons effectué une analyse binomiale (stade attribué contre stade manquant+incomplet) stratifiée par sexe, topographie et registres. Nous avons utilisé le logiciel STATA 11 pour effectuer ces analyses.

5.3. Résultats

5.3.1. Validité des données

Nous avons reçu 13 bases de données provenant de registres de cancer situés dans 8 pays. Le nombre total de cas de cancer de la cavité buccale a été 12 382 dont 8422 (68%) chez les hommes et 3960 (32%) chez les femmes. Le cancer de l'oropharynx a été représenté par un total de 11 553 cas dont 9236 (80%) chez les hommes et 2317 (20%) chez les femmes. La majorité des cas provient des Etats-Unis (3 registres ont collaboré à cette étude). Dans le tableau 5.1 nous pouvons observer la répartition des cas par sexe et topographie ainsi que les indicateurs de qualité pour chaque registre. Le pourcentage de vérification microscopique le plus élevé a été observé chez les hommes, pour le cancer de l'oropharynx : 98,9% de cas, suivi par les femmes, pour ce même cancer: 98,1%. Pour le cancer de la cavité buccale, ce même pourcentage s'est présenté un peu moins élevé 97,5% chez les hommes et 97,1% chez les femmes.

Tableau 5.1. Nombre de cas par registre et indicateurs de qualité de données.¹⁹

Cavité buccale	Hommes					Femmes				
	n (total)	DCO	Clinical	MV	Unconnu	n (total)	DCO	Clinical	MV	Unconnu
Autriche	977	0	2 (0.2)	974 (99.7)	1 (0.1)	347	0	3 (0.9)	342 (98.6)	2 (0.6)
Brésil, Goiânia	114	0	0	114 (100)	0	39	0	0	39 (100)	0
Bulgarie	886	85 (9.6)	40 (4.5)	761 (85.9)	0	177	33 (18.7)	7 (4.0)	137 (77.4)	0
Biélorussie	1306	0	0	1306 (100)	0	161	0	0	161 (100)	0
Allemagne, Hambourg	304	0	12 (3.95)	275 (90.5)	17 (5.6)	160	0	9 (5.6)	128 (80.0)	23 (14.4)
Allemagne, Munich	597	0	0	597 (100)	0	237	0	0	237 (100)	0
Pays-Bas, Nord-Est	282	0	0	282 (100)	0	235	0	1 (0.4)	234 (99.6)	0
Suisse, Valais	53	0	0	53 (100)	0	12	0	0	12 (100)	0
Suisse, Tessin	39	0	0	39 (100)	0	24	0	0	24 (100)	0
Suisse, Grisons et Glaris	20	1 (5.0)	0	19 (95.0)	0	16	0	1 (6.2)	15 (93.8)	0
Etats-Unis, Californie	2344	0	0	2318 (98.9)	26 (1.1)	1585	0	0	1568 (98.9)	17 (1.1)
Etats-Unis, Colorado	301	0	0	299 (99.3)	2 (0.7)	215	0	0	213 (99.1)	2 (0.9)
Etats-Unis, Illinois	1199	0	3 (0.2)	1174 (97.9)	22 (1.8)	752	0	3 (0.4)	737 (98.0)	12 (1.6)
Total	8422	86 (1.02)	57 (0.68)	8211 (97.5)	68 (0.81)	3960	33 (0.8)	24 (0.6)	3847 (97.1)	56 (1.4)
Oropharynx	Hommes					Femmes				
Autriche	1103	0	0	1102 (99.9)	1 (0.1)	292	0	0	291 (99.7)	1 (0.3)
Brésil, Goiânia	87	0	3 (3.5)	84 (96.5)	0	17	0	2 (11.8)	15 (88.2)	0
Bulgarie	737	19 (2.6)	25 (3.4)	693 (94.0)	0	88	5 (5.7)	4 (4.6)	79 (89.8)	0
Biélorussie	1129	0	0	1129 (100)	0	70	0	0	70 (100)	0
Allemagne, Hambourg	325	0	11 (3.4)	299 (92.0)	15 (4.6)	127	0	5 (3.9)	108 (85.0)	14 (11.0)
Allemagne, Munich	623	0	0	623 (100)	0	158	0	0	158 (100)	0
Pays-Bas, Nord-Est	215	0	0	215 (100)	0	105	0	1 (0.9)	104 (99.1)	0
Suisse, Valais	45	0	0	45 (100)	0	13	0	0	13 (100)	0
Suisse, Tessin	46	0	0	46 (100)	0	13	0	0	13 (100)	0
Suisse, Grisons et Glaris	32	0	0	32 (100)	0	8	0	0	8 (100)	0
Etats-Unis, Californie	2998	0	0	2984 (99.5)	14 (0.47)	865	0	0	859 (99.3)	6 (0.7)
Etats-Unis, Colorado	370	0	0	368 (99.5)	2 (0.5)	114	0	0	113 (99.1)	1 (0.9)
Etats-Unis, Illinois	1526	0	3 (0.2)	1515 (99.3)	8 (0.52)	447	0	4 (0.9)	442 (98.9)	1 (0.2)
Total	9236	19 (0.21)	42 (0.45)	9135 (98.91)	40 (0.43)	2317	5 (0.2)	16 (0.7)	2273 (98.1)	23 (1.0)

¹⁹ DCO% : certificat de décès uniquement ; Clinical : cas diagnostiqués cliniquement ou par imagerie.

MV% : pourcentage de cas vérifiés au microscope.

5.3.3. Variables T, N, M et stade clinique

Parmi les cas présents dans la base de données générale 67,4 % avaient la variable T bien définie (T1, T2, T3 ou T4), 11% étaient codés comme TX et 21,6% des cas ne présentaient aucune information concernant cette variable. La variable N représentait un peu moins de cas ayant de valeurs définies (N0, N1, N2 ou N3) : 64,2%, NX représentait 13,8% des cas et 22% étaient des valeurs manquantes. La variable M représentait 59,2% de cas qui étaient codés comme M0 ou M1, dénotant la présence ou l'absence de métastases à distance ; MX a compté pour 15,8% des cas et l'information était manquante dans 24,9% des cas. Les cas ayant des valeurs attribuées (sans compter les X ou les données manquantes) sont représentés graphiquement dans la figure 5.1. Nous pouvons y remarquer la variabilité de l'exhaustivité de l'information concernant le T, le N et le M séparément à l'intérieur de chaque registre. La variable M est celle qui a présenté moins de valeurs établies en comparaison à T et N et cela a pu être observé dans la majorité des registres (Californie, Nord-est de Pays-Bas, Munich, Hambourg, Bulgarie, Autriche et les 3 registres suisses). La variable N a présenté moins de cas définis par rapport à T et M en Illinois, au Colorado et en Biélorussie.

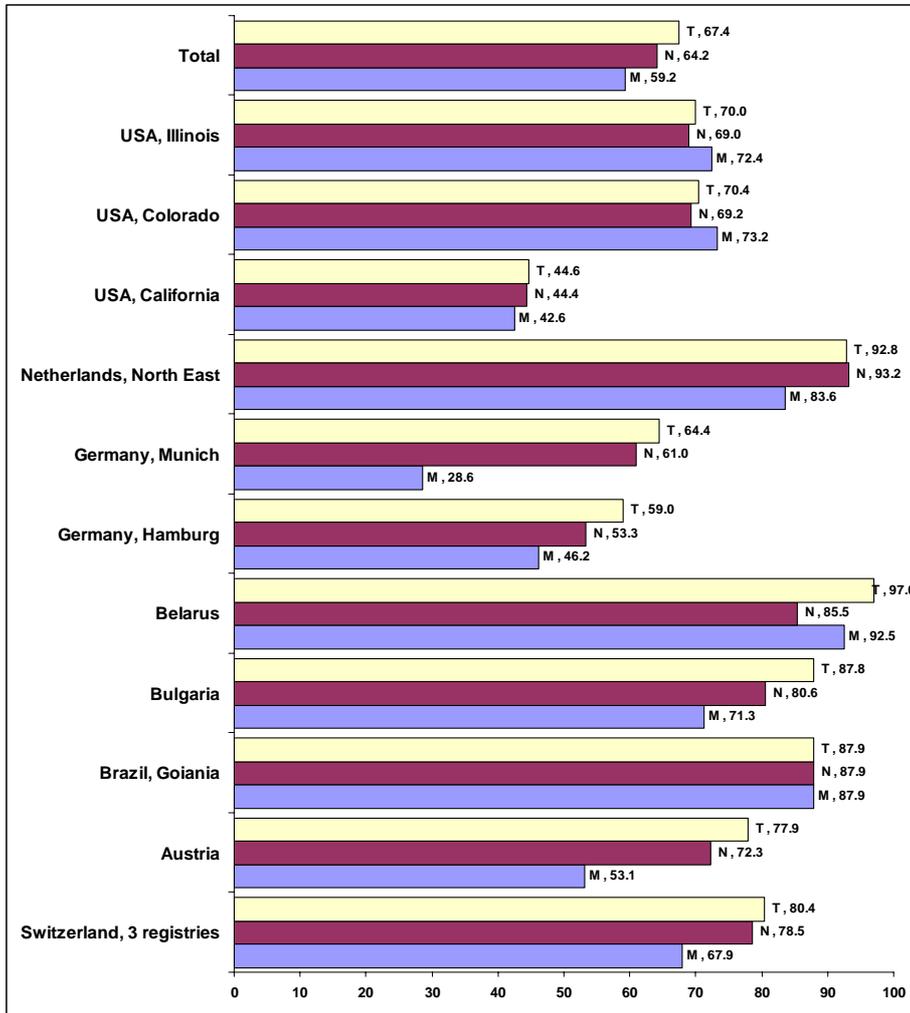


Figure 5.1. Proportion (%) de cas ayant une valeur définie pour T, N et M (code X non inclus).

Le nombre de cas et les pourcentages par registre et par catégorie de T, N et M sont présentés au tableau 5.2. Nous pouvons remarquer que selon le registre du cancer, les proportions de cas ayant une valeur définie varient, et que la distribution de cas dans les catégories « X » et

« manquant » est également variable. Le composant de TNM qui présente le plus de cas classifiés comme X et données manquantes est le M.

Tableau 5.2. Distribution du nombre cas et des pourcentages entre les composants T, N et M.

	T			N			M			Total
	T1, T2, T3 ou T4	X	manquant	N0, N1, N2 ou N3	X	manquant	M0 ou M1	X	manquant	
Suisse (3 registres)	258 (80.4)	60 (18.7)	3 (0.9)	252 (78.5)	66 (20.6)	3 (0.9)	218 (67.9)	100 (31.2)	3 (0.9)	321 (100)
Autriche	2119 (77.9)	124 (4.6)	476 (17.5)	1966 (72.3)	230 (8.5)	523 (19.2)	1445 (53.1)	539 (19.8)	735 (27)	2719 (100)
Brésil, Goiania	226 (87.9)	0 (0)	31 (12.1)	226 (87.9)	0 (0)	31 (12.1)	226 (87.9)	0 (0)	31 (12.1)	257 (100)
Bulgarie	1658 (87.8)	6 (0.3)	224 (11.9)	1522 (80.6)	141 (7.5)	225 (11.9)	1346 (71.3)	317 (16.8)	225 (11.9)	1888 (100)
Biélorussie	2585 (97)	3 (0.1)	78 (2.9)	2278 (85.5)	302 (11.3)	86 (3.2)	2466 (92.5)	108 (4.1)	92 (3.5)	2666 (100)
Allemagne, Hambourg	540 (59)	8 (0.9)	368 (40.2)	488 (53.3)	38 (4.2)	390 (42.6)	423 (46.2)	101 (11)	392 (42.8)	916 (100)
Allemagne, Munich	1040 (64.4)	11 (0.7)	564 (34.9)	985 (61)	45 (2.8)	585 (36.2)	462 (28.6)	451 (27.9)	702 (43.5)	1615 (100)
Pays-bas, Nord-est	777 (92.8)	57 (6.8)	3 (0.4)	780 (93.2)	54 (6.5)	3 (0.4)	700 (83.6)	134 (16)	3 (0.4)	837 (100)
Etats-Unis, Californie	3476 (44.6)	909 (11.7)	3407 (43.7)	3460 (44.4)	924 (11.9)	3408 (43.7)	3318 (42.6)	736 (9.5)	3738 (48)	7792 (100)
Etats-Unis, Colorado	704 (70.4)	294 (29.4)	2 (0.2)	692 (69.2)	305 (30.5)	3 (0.3)	732 (73.2)	264 (26.4)	4 (0.4)	1000 (100)
Etats-Unis, Illinois	2746 (70)	1159 (29.5)	19 (0.5)	2707 (69)	1198 (30.5)	19 (0.5)	2841 (72.4)	1048 (26.7)	35 (0.9)	3924 (100)
Total	16129 (67.4)	2631 (11)	5175 (21.6)	15356 (64.2)	3303 (13.8)	5276 (22)	14177 (59.2)	3798 (15.9)	5960 (24.9)	23935 (100)

Avec ces informations détaillées, nous avons pu reconstituer les stades cliniques en conformité au manuel TNM (UICC, 1997). Le tableau 5.3 montre la distribution de cas dans chaque registre, par stade clinique I, II, III et IV, ainsi que les cas ayant un stade incomplet ou aucune information. Les données sont présentées séparément pour la cavité buccale et l'oropharynx ainsi que pour les hommes et les femmes.

Nous pouvons remarquer que le cas précoces (stades I et II) sont minoritaires, surtout ceux localisés dans l'oropharynx. Sur ce tableau, nous pouvons également observer l'importante quantité de cas incomplets ou sans information à l'intérieur de chaque registre. Les données du tableau sont présentées graphiquement de façon résumée sur la figure 5.2.

Tableau 5.3. Nombre de cas et proportion selon le stade clinique, par registre du cancer, hommes et femmes (cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx).

Males	Cavité buccale							Oropharynx						
	I	II	III	IV	incomplet	manquant	Total	I	II	III	IV	incomplet	manquant	Total
Suisse (3 registres)	11 (9.8)	12 (10.7)	7 (6.3)	25 (22.3)	56 (50)	1 (0.9)	112 (100)	7 (5.7)	5 (4.1)	14 (11.4)	47 (38.2)	48 (39)	2 (1.6)	123 (100)
Autriche	113 (11.6)	75 (7.7)	62 (6.4)	211 (21.6)	327 (33.5)	189 (19.3)	977 (100)	53 (4.8)	59 (5.4)	99 (9)	378 (34.3)	384 (34.8)	130 (11.8)	1103 (100)
Brésil, Goiania	19 (16.7)	14 (12.3)	25 (21.9)	44 (38.6)	0 (0)	12 (10.5)	114 (100)	3 (3.5)	3 (3.5)	16 (18.4)	52 (59.8)	0 (0)	13 (14.9)	87 (100)
Bulgarie	45 (5.1)	106 (12)	170 (19.2)	269 (30.4)	176 (19.9)	120 (13.5)	886 (100)	26 (3.5)	68 (9.2)	186 (25.2)	232 (31.5)	176 (23.9)	49 (6.7)	737 (100)
Biélorussie	69 (5.3)	227 (17.4)	505 (38.7)	253 (19.4)	223 (17.1)	29 (2.2)	1306 (100)	42 (3.7)	169 (15)	452 (40)	266 (23.6)	156 (13.8)	44 (3.9)	1129 (100)
Allemagne, Hambourg	30 (9.9)	21 (6.9)	15 (4.9)	71 (23.4)	43 (14.1)	124 (40.8)	304 (100)	14 (4.3)	13 (4)	32 (9.9)	122 (37.5)	61 (18.8)	83 (25.5)	325 (100)
Allemagne, Munich	34 (5.7)	41 (6.9)	21 (3.5)	56 (9.4)	268 (44.9)	177 (29.7)	597 (100)	21 (3.4)	15 (2.4)	41 (6.6)	114 (18.3)	172 (27.6)	260 (41.7)	623 (100)
Pays-bas, Nord-est	65 (23.1)	48 (17)	35 (12.4)	76 (27)	58 (20.6)	0 (0)	282 (100)	12 (5.6)	17 (7.9)	25 (11.6)	119 (55.4)	42 (19.5)	0 (0)	215 (100)
Etats-Unis, Californie	281 (12)	158 (6.7)	118 (5)	222 (9.5)	390 (16.6)	1175 (50.1)	2344 (100)	85 (2.8)	124 (4.1)	327 (10.9)	945 (31.5)	441 (14.7)	1076 (35.9)	2998 (100)
Etats-Unis, Colorado	74 (24.6)	37 (12.3)	23 (7.6)	40 (13.3)	127 (42.2)	0 (0)	301 (100)	16 (4.3)	34 (9.2)	61 (16.5)	129 (34.9)	129 (34.9)	1 (0.3)	370 (100)
Etats-Unis, Illinois	245 (20.4)	127 (10.6)	114 (9.5)	252 (21)	457 (38.1)	4 (0.3)	1199 (100)	85 (5.6)	125 (8.2)	200 (13.1)	650 (42.6)	456 (29.9)	10 (0.7)	1526 (100)
Total	986 (11.7)	866 (10.3)	1095 (13)	1519 (18)	2125 (25.2)	1831 (21.7)	8422 (100)	364 (3.9)	632 (6.8)	1453 (15.7)	3054 (33.1)	2065 (22.4)	1668 (18.1)	9236 (100)

Females	Cavité buccale							Oropharynx						
	I	II	III	IV	incomplet	manquant	Total	I	II	III	IV	incomplet	manquant	Total
Suisse (3 registres)	4 (7.7)	4 (7.7)	5 (9.6)	13 (25)	26 (50)	0 (0)	52 (100)	1 (2.9)	3 (8.8)	0 (0)	18 (52.9)	12 (35.3)	0 (0)	34 (100)
Autriche	51 (14.7)	39 (11.2)	17 (4.9)	61 (17.6)	107 (30.8)	72 (20.8)	347 (100)	20 (6.9)	13 (4.5)	27 (9.3)	88 (30.1)	101 (34.6)	43 (14.7)	292 (100)
Brésil, Goiania	4 (10.3)	6 (15.4)	7 (18)	17 (43.6)	0 (0)	5 (12.8)	39 (100)	0 (0)	2 (11.8)	4 (23.5)	10 (58.8)	0 (0)	1 (5.9)	17 (100)
Bulgarie	21 (11.9)	27 (15.3)	25 (14.1)	29 (16.4)	31 (17.5)	44 (24.9)	177 (100)	7 (8)	13 (14.8)	21 (23.9)	20 (22.7)	16 (18.2)	11 (12.5)	88 (100)
Biélorussie	26 (16.2)	39 (24.2)	58 (36)	21 (13)	16 (9.9)	1 (0.6)	161 (100)	6 (8.6)	12 (17.1)	25 (35.7)	10 (14.3)	13 (18.6)	4 (5.7)	70 (100)
Allemagne, Hambourg	8 (5)	8 (5)	8 (5)	26 (16.3)	25 (15.6)	85 (53.1)	160 (100)	5 (3.9)	7 (5.5)	10 (7.9)	28 (22.1)	24 (18.9)	53 (41.7)	127 (100)
Allemagne, Munich	16 (6.8)	14 (5.9)	7 (3)	20 (8.4)	120 (50.6)	60 (25.3)	237 (100)	8 (5.1)	9 (5.7)	9 (5.7)	24 (15.2)	56 (35.4)	52 (32.9)	158 (100)
Pays-bas, Nord-est	57 (24.3)	40 (17)	25 (10.6)	56 (23.8)	55 (23.4)	2 (0.9)	235 (100)	9 (8.6)	14 (13.3)	12 (11.4)	52 (49.5)	17 (16.2)	1 (1)	105 (100)
Etats-Unis, Californie	186 (11.7)	117 (7.4)	73 (4.6)	151 (9.5)	258 (16.3)	800 (50.5)	1585 (100)	45 (5.2)	45 (5.2)	83 (9.6)	220 (25.4)	130 (15)	342 (39.5)	865 (100)
Etats-Unis, Colorado	59 (27.4)	23 (10.7)	18 (8.4)	21 (9.8)	94 (43.7)	0 (0)	215 (100)	11 (9.7)	18 (15.8)	19 (16.7)	33 (29)	32 (28.1)	1 (0.9)	114 (100)
Etats-Unis, Illinois	173 (23)	98 (13)	65 (8.6)	140 (18.6)	273 (36.3)	3 (0.4)	752 (100)	40 (9)	54 (12.1)	76 (17)	162 (36.2)	113 (25.3)	2 (0.5)	447 (100)
Total	605 (15.3)	415 (10.5)	308 (7.8)	555 (14)	1005 (25.4)	1072 (27.1)	3960 (100)	152 (6.6)	190 (8.2)	286 (12.3)	665 (28.7)	514 (22.2)	510 (22)	2317 (100)

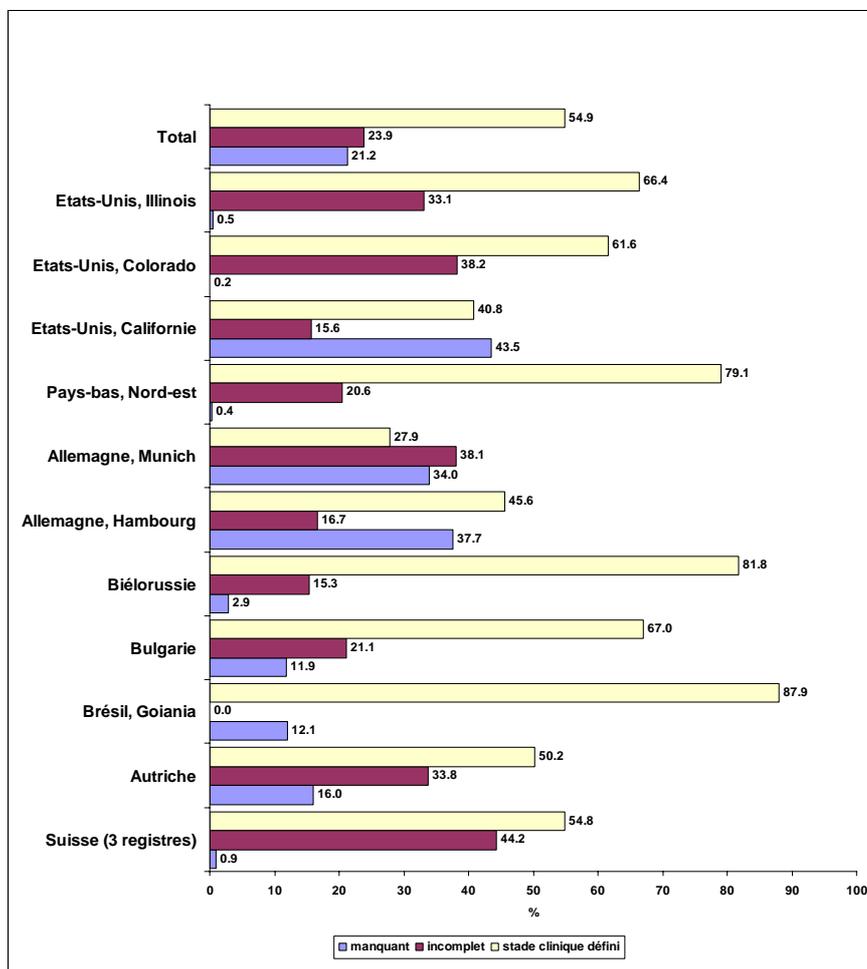


Figure 5.2. Proportion de cas ayant un stade défini, incomplets et manquants.

Nous avons effectué une régression logistique multinomiale, où la catégorie de référence (les cas ayant un stade clinique complet) a été comparée aux stades incomplets et manquants. Cette analyse a comparé les cancers de l'oropharynx à ceux de la cavité buccale (référence) et les femmes aux hommes (référence), le tout dans le même modèle. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 5.4.

Les cancers de l'oropharynx ont significativement présenté moins de cas incomplets que ceux de la cavité buccale à Munich et dans les 3 registres nord-américains. Encore pour le cancer de l'oropharynx les données manquantes étaient significativement moins fréquentes en Autriche, en Bulgarie, à Hambourg et en Californie.

Par rapport au sexe, nous n'avons pas observé de différence significative entre hommes et femmes pour les cas incomplets. Les femmes en Bulgarie, en Biélorussie et à Hambourg présentaient significativement plus de données manquantes que celles concernant les hommes.

Tableau 5.4. Ratios de risque relatif d'avoir le stade incomplet ou manquant, comparaison entre cavité buccale et oropharynx ; hommes et femmes.

	Cavité Buccale				Oropharynx										
	Stade clinique			RR	Stade clinique			Incomplet				Manquant			
	n(%)	incomplet n(%)	manquant n(%)		n(%)	n(%)	RR	IC 95%	p	n(%)	RR	IC 95%	p		
Suisse (3 registres)	81(49.4)	82(50)	1(0.6)	1	95(60.51)	60(38.22)	0.62	(0.39 - 0.97)	0.036	2(1.27)	1.48	(0.13 - 16.68)	0.752		
Autriche	629(47.5)	434(32.8)	261(19.7)	1	737(52.83)	485(34.77)	0.95	(0.81 - 1.13)	0.568	173(12.4)	0.57	(0.46 - 0.71)	<0.0005		
Brésil, Goiania	136(88.9)	0(0)	17(11.1)	1	90(86.54)	0(0)	NA	NA	NA	14(13.46)	1.23	(0.57 - 2.63)	0.595		
Bulgarie	692(65.1)	207(19.5)	164(15.4)	1	573(69.45)	192(23.27)	1.12	(0.89 - 1.4)	0.344	60(7.27)	0.46	(0.34 - 0.63)	<0.0005		
Biélorussie	1198(81.7)	239(16.3)	30(2)	1	982(81.9)	169(14.1)	0.85	(0.69 - 1.06)	0.141	48(4)	1.93	(1.21 - 3.07)	0.006		
Allemagne, Hambourg	187(40.3)	68(14.7)	209(45)	1	231(51.11)	85(18.81)	1.03	(0.71 - 1.5)	0.879	136(30.09)	0.54	(0.41 - 0.73)	<0.0005		
Allemagne, Munich	209(25.1)	388(46.5)	237(28.4)	1	241(30.86)	228(29.19)	0.52	(0.4 - 0.66)	<0.0005	312(39.95)	1.13	(0.88 - 1.45)	0.351		
Pays-bas, Nord-est	402(77.8)	113(21.9)	2(0.4)	1	260(81.25)	59(18.44)	0.81	(0.57 - 1.16)	0.25	1(0.31)	1.07	(0.1 - 11.98)	0.954		
Etats-Unis, Californie	1306(33.2)	648(16.5)	1975(50.3)	1	1874(48.51)	571(14.78)	0.62	(0.54 - 0.71)	<0.0005	1418(36.71)	0.51	(0.46 - 0.56)	<0.0005		
Etats-Unis, Colorado	295(57.2)	221(42.8)	0(0)	1	321(66.32)	161(33.26)	0.66	(0.51 - 0.86)	<0.0005	2(0.41)	NA	NA	0.986		
Etats-Unis, Illinois	1214(62.2)	730(37.4)	7(0.4)	1	1392(70.55)	569(28.84)	0.66	(0.58 - 0.76)	<0.0005	12(0.61)	1.46	(0.56 - 3.77)			
	Hommes				Femmes										
	Stade clinique			RR	Stade clinique			Incomplet				Manquant			
	n(%)	incomplet n(%)	manquant n(%)		n(%)	n(%)	RR	IC 95%	p	n(%)	RR	IC 95%	p		
Suisse (3 registres)	128(54.5)	104(44.3)	3(1.3)	1	48(55.8)	38(44.2)	0.92	(0.55 - 1.52)	0.734	0(0)	NA	NA	0.984		
Autriche	1050(50.5)	711(34.2)	319(15.3)	1	316(49.5)	208(32.6)	0.97	(0.79 - 1.18)	0.755	115(18)	1.15	(0.9 - 1.48)	0.266		
Brésil, Goiania	176(87.6)	0(0)	25(12.4)	1	50(89.3)	0(0)	NA	NA	NA	6(10.7)	0.87	(0.34 - 2.25)	0.77		
Bulgarie	1102(67.9)	352(21.7)	169(10.4)	1	163(61.5)	47(17.7)	0.91	(0.65 - 1.29)	0.609	55(20.8)	2.04	(1.44 - 2.9)	<0.0005		
Biélorussie	1983(81.4)	379(15.6)	73(3)	1	197(85.3)	29(12.6)	0.75	(0.5 - 1.13)	0.167	5(2.2)	1.93	(1.21 - 3.07)	0.006		
Allemagne, Hambourg	318(50.6)	104(16.5)	207(32.9)	1	100(34.8)	49(17.1)	1.5	(1 - 2.26)	0.051	138(48.1)	2.05	(1.5 - 2.81)	<0.0005		
Allemagne, Munich	343(28.1)	440(36.1)	437(35.8)	1	107(27.1)	176(44.6)	1.2	(0.91 - 1.6)	0.198	112(28.4)	0.83	(0.61 - 1.12)	0.23		
Pays-bas, Nord-est	397(79.9)	100(20.1)	0(0)	1	265(77.9)	72(21.2)	1.05	(0.75 - 1.48)	0.773	3(0.9)	NA	NA	0.983		
Etats-Unis, Californie	2260(42.3)	831(15.6)	2251(42.1)	1	920(37.6)	388(15.8)	1.04	(0.9 - 1.2)	0.609	1142(46.6)	1.09	(0.97 - 1.21)	0.137		
Etats-Unis, Colorado	414(61.7)	256(38.2)	1(0.2)	1	202(61.4)	126(38.3)	0.93	(0.7 - 1.22)	0.588	1(0.3)	3.18	(0.2 - 51.42)	0.415		
Etats-Unis, Illinois	1798(66)	913(33.5)	14(0.5)	1	808(67.4)	386(32.2)	0.87	(0.75 - 1.01)	0.068	5(0.4)	0.85	(0.3 - 2.41)	0.765		

NA : non-applicable.

Nous avons effectué une régression logistique afin de vérifier l'effet de l'âge sur l'exhaustivité des données. La tranche d'âge de référence était de 0 à 49 ans. Nous avons stratifié l'analyse sur la topographie et le sexe.

Le tableau 5.5 montre les résultats de la régression multinomiale effectuée avec la base de données de l'étude, contenant les informations de 13 registres participants. Nous pouvons y remarquer que les hommes âgés de 70 ans et plus ont significativement présenté 64% plus de cas de cancers de la cavité buccale sans stade attribué par rapport aux autres tranches d'âges. Pour toutes les autres catégories, nous n'avons pas observé de différence significative.

Tableau 5.5. Odds ratio pour les cas incomplets et manquants par rapport à la tranche d'âge, stratifié par sexe et topographie.

Cavité buccale					
Hommes	Stade clinique	Incomplet		Manquant	
	n (%)	n (%)	OR	n (%)	OR
<50	938 (55.6)	418 (24.8)	1	330 (19.6)	1
50-59	1405 (54.2)	672 (25.9)	1.07 (0.93 - 1.24)	517 (19.9)	1.05 (0.89 - 1.23)
60-69	1201 (53.9)	578 (25.9)	1.08 (0.93 - 1.26)	451 (20.2)	1.07 (0.9 - 1.26)
70+	922 (48.2)	457 (23.9)	1.11 (0.95 - 1.31)	533 (27.9)	1.64 (1.39 - 1.94)
p for trend	–	–	0.224	–	<0.0001
Femmes					
<50	276 (49.4)	131 (23.4)	1	152 (27.2)	1
50-59	356 (48.7)	200 (27.4)	1.18 (0.9 - 1.55)	175 (23.9)	0.89 (0.68 - 1.17)
60-69	420 (48.5)	224 (25.9)	1.12 (0.86 - 1.46)	222 (25.6)	0.96 (0.74 - 1.24)
70+	831 (46.1)	450 (24.9)	1.14 (0.9 - 1.45)	523 (29)	1.14 (0.91 - 1.43)
p for trend	–	–	0.502	–	0.051
Oropharynx					
Hommes	Stade clinique	Incomplet		Manquant	
	n (%)	n (%)	OR	n (%)	OR
<50	1176 (59.6)	450 (22.8)	1	346 (17.6)	1
50-59	2003 (59.9)	738 (22.1)	0.96 (0.84 - 1.1)	601 (18)	1.02 (0.88 - 1.19)
60-69	1475 (60.3)	533 (21.8)	0.94 (0.82 - 1.09)	438 (17.9)	1.01 (0.86 - 1.18)
70+	849 (57.5)	344 (23.3)	1.06 (0.9 - 1.25)	283 (19.2)	1.13 (0.95 - 1.36)
p for trend	–	–	0.682	–	0.254
Femmes					
<50	194 (53)	96 (26.2)	1	76 (20.8)	1
50-59	374 (58.9)	138 (21.7)	0.75 (0.55 - 1.02)	123 (19.4)	0.84 (0.6 - 1.17)
60-69	356 (56.7)	130 (20.7)	0.74 (0.54 - 1.01)	142 (22.6)	1.02 (0.73 - 1.41)
70+	369 (53.6)	150 (21.8)	0.82 (0.6 - 1.12)	169 (24.6)	1.17 (0.85 - 1.61)
p for trend	–	–	0.402	–	0.082

La variable stade a été dichotomisée en stade clinique complet et sans stade clinique attribué (incomplet + manquant). Les résultats des analyses effectuées à l'aide de ce modèle sont présentés dans le tableau 5.6. Nous pouvons observer que l'âge a influencé ponctuellement l'attribution de stade clinique complet, présentant des variations selon le registre, la topographie et le sexe. En Autriche, l'âge a influencé significativement l'attribution de stade clinique chez les hommes et les femmes, pour les cancers de l'oropharynx. En Bulgarie, cette influence a été observée pour les cancers de la cavité buccale, pour les deux sexes, avec des IC à 95% significatifs dans la tranche d'âge 70+. A Hambourg, le même phénomène a été observé seulement chez les hommes.

Tableau 5.6. Odds ratio et intervalles de confiance à 95% pour les cas incomplets et manquants (groupés), par rapport à l'âge.

	Hommes		Femmes		
	Âge	Cavité buccale	Oropharynx	Cavité buccale	Oropharynx
Suisse (3 registres)	<50	1	1	1	1
	50-59	1.13 (0.37 - 3.46)	0.58 (0.18 - 1.89)	1.13 (0.16 - 7.99)	0.18 (0.01 - 2.6)
	60-69	0.66 (0.2 - 2.12)	0.64 (0.19 - 2.2)	0.6 (0.08 - 4.4)	0.5 (0.03 - 7.45)
	70+	0.55 (0.16 - 1.95)	0.44 (0.12 - 1.55)	0.64 (0.12 - 3.46)	0.1 (0 - 2.5)
	p tendances	0.18	0.287	0.455	0.49
Autriche	<50	1	1	1	1
	50-59	1.24 (0.88 - 1.75)	1.06 (0.77 - 1.46)	3.67 (1.72 - 7.85)	1.27 (0.63 - 2.58)
	60-69	1.37 (0.95 - 1.99)	1.41 (1 - 1.98)	1.95 (0.88 - 4.33)	1.29 (0.61 - 2.76)
	70+	1.27 (0.85 - 1.9)	1.44 (0.96 - 2.18)	2.96 (1.47 - 5.99)	2.28 (1.05 - 4.95)
	p for trend	0.18	0.017	0.072	0.036
Brésil, Goiânia	<50	1	1	1	1
	50-59	0.15 (0.02 - 1.32)	1.53 (0.33 - 7.15)	1.43 (0.1 - 20.44)	NA
	60-69	0.68 (0.15 - 3.13)	0.77 (0.12 - 5.12)	0.63 (0.03 - 12.41)	NA
	70+	1.16 (0.24 - 5.56)	2.44 (0.41 - 14.47)	0.36 (0.02 - 6.85)	NA
	p for trend	0.778	0.552	0.341	NA
Bulgarie	<50	1	1	1	1
	50-59	1.31 (0.87 - 1.96)	0.67 (0.45 - 1.01)	3.21 (0.95 - 10.79)	0.47 (0.11 - 2.06)
	60-69	1.33 (0.86 - 2.04)	0.84 (0.54 - 1.31)	2.72 (0.92 - 8.03)	0.36 (0.07 - 1.88)
	70+	2.04 (1.28 - 3.25)	0.84 (0.45 - 1.57)	4.61 (1.71 - 12.43)	1.4 (0.38 - 5.12)
	p for trend	0.005	0.673	0.004	0.285
Biélorussie	<50	1	1	1	1
	50-59	1.24 (0.83 - 1.86)	0.92 (0.6 - 1.41)	NA	1.09 (0.2 - 5.87)
	60-69	1.63 (1.09 - 2.44)	1.17 (0.76 - 1.78)	1.01 (0.26 - 3.93)	1.00 (0.19 - 5.33)
	70+	1.29 (0.79 - 2.12)	1.11 (0.63 - 1.94)	0.84 (0.23 - 3.13)	2.00 (0.48 - 8.3)
	p for trend	0.075	0.396	0.801	0.351
Allemagne, Hambourg	<50	1	1	1	1
	50-59	1.55 (0.78 - 3.09)	1.92 (0.98 - 3.79)	0.64 (0.21 - 1.94)	0.24 (0.06 - 1)
	60-69	2.72 (1.36 - 5.44)	2.34 (1.18 - 4.64)	1.24 (0.41 - 3.8)	0.32 (0.08 - 1.27)
	70+	2.51 (1.15 - 5.49)	1.8 (0.81 - 4)	1.28 (0.44 - 3.74)	0.44 (0.1 - 1.91)
	p for trend	0.004	0.101	0.267	0.741
Allemagne, Munich	<50	1	1	1	1
	50-59	1.33 (0.81 - 2.19)	0.85 (0.53 - 1.37)	0.99 (0.36 - 2.73)	0.52 (0.2 - 1.36)
	60-69	1.15 (0.69 - 1.93)	0.66 (0.4 - 1.07)	1.22 (0.44 - 3.42)	0.87 (0.29 - 2.55)
	70+	2.07 (1.03 - 4.16)	1.65 (0.81 - 3.37)	1.4 (0.5 - 3.95)	1.78 (0.54 - 5.9)
	p for trend	0.124	0.906	0.363	0.146
Pays-Bas, Nord-est	<50	1	1	1	1
	50-59	1.51 (0.59 - 3.88)	1.28 (0.43 - 3.83)	0.74 (0.28 - 1.97)	0.58 (0.14 - 2.34)
	60-69	0.99 (0.37 - 2.7)	1.1 (0.33 - 3.6)	0.58 (0.19 - 1.71)	0.71 (0.15 - 3.32)
	70+	2.27 (0.86 - 6.03)	2.32 (0.72 - 7.43)	1.07 (0.42 - 2.74)	1.25 (0.26 - 6.07)
	p for trend	0.191	0.174	0.6	0.685
Etats-Unis, Californie	<50	1	1	1	1
	50-59	1.01 (0.78 - 1.31)	1.06 (0.87 - 1.29)	0.65 (0.44 - 0.95)	0.75 (0.48 - 1.19)
	60-69	0.85 (0.66 - 1.1)	0.93 (0.75 - 1.15)	0.74 (0.52 - 1.07)	0.72 (0.47 - 1.12)
	70+	1.04 (0.81 - 1.33)	1.07 (0.86 - 1.35)	0.75 (0.54 - 1.04)	0.65 (0.43 - 1)
	p for trend	0.973	0.939	0.328	0.067
Etats-Unis, Colorado	<50	1	1	1	1
	50-59	1.08 (0.54 - 2.18)	0.89 (0.52 - 1.54)	2 (0.75 - 5.32)	1.13 (0.29 - 4.44)
	60-69	0.72 (0.36 - 1.47)	0.84 (0.45 - 1.6)	1.23 (0.47 - 3.22)	1.31 (0.37 - 4.66)
	70+	1.16 (0.61 - 2.22)	1.12 (0.6 - 2.08)	1.98 (0.84 - 4.62)	1.6 (0.48 - 5.34)
	p for trend	0.825	0.813	0.22	0.4
Etats-Unis, Illinois	<50	1	1	1	1
	50-59	0.97 (0.68 - 1.36)	0.88 (0.65 - 1.19)	0.98 (0.55 - 1.75)	0.63 (0.32 - 1.26)
	60-69	0.86 (0.6 - 1.22)	0.83 (0.61 - 1.13)	1.18 (0.69 - 2.01)	0.67 (0.35 - 1.3)
	70+	0.87 (0.62 - 1.22)	0.73 (0.52 - 1.02)	1.14 (0.72 - 1.82)	0.83 (0.44 - 1.57)
	p for trend	0.342	0.064	0.468	0.894

NA : non-applicable

5.4. Discussion

Le rôle d'un registre du cancer (populationnel) est de recueillir et de classer des informations sur tous les cas de cancer afin de produire des statistiques sur la survenue de cancers dans une population donnée et de fournir un cadre pour évaluer et contrôler l'impact du cancer dans la communauté (Jensen et al, 1991). Ses rôles indirects comprennent la description de l'incidence, de la mortalité, de la prévalence, des modes de diagnostic (y compris stade au diagnostic), afin d'apporter une contribution essentielle à la planification rationnelle des programmes de lutte contre le cancer (Armstrong, 1992). Les registres du cancer dans la population servent de base à la prévention et à la lutte contre le cancer, et leurs données sur le stade de la maladie lors du diagnostic sont considérées comme particulièrement importantes dans les efforts de planification de programmes pour améliorer la détection précoce et la réduction de la mortalité (National Program of Cancer Registries, 2010). L'information sur le stade joue un rôle substantiel dans les programmes de lutte contre le cancer; néanmoins, les registres ont de limitations à extraire des informations détaillées à partir de sources de données spécialisées. Les composants du système TNM et leur combinaison constituant des stades cliniques sont parmi les facteurs pronostiques les plus importants pour formuler des hypothèses relatives à la survie globale des patients atteints d'un cancer (Greene et al, 2008). Dans nos résultats, nous avons pu observer, lors de l'analyse initiale de questionnaires, que 173 registres (77%) ont déclaré recueillir et enregistrer le stade de la maladie lors du diagnostic. La majorité a utilisé d'autres systèmes de classification plus simples et en général pour des cancers ayant des programmes de dépistage bien établis (sein, prostate, côlon). Parmi ces registres, 23% (53/225) ont déclaré enregistrer le stade TNM pour toutes

localisations. Cela prouve qu'ils sont capables de le faire, même s'ils ne constituent pas la majorité. Avec ce constat, nous avons pu observer que les activités envisageant la lutte contre le cancer par les registres s'améliorent. Le stade n'est pas une information obligatoire selon les standards internationaux (Curado et al, 2008b), mais aux Etats-Unis depuis 2004, des informations sur le stade du cancer pour tous les sites constituent des variables obligatoires pour tous les registres de ce pays (SEER, 2004). Le registre du Manitoba a déclaré faire le recueil systématique de la variable à partir de 2004.

L'analyse générale de la qualité des données concernant la cavité buccale et l'oropharynx a montré que tous les registres inclus dans cet étude ont présenté des taux de vérification microscopique (MV%) élevés et de faibles taux de cas diagnostiqués par de certificats de décès uniquement (DCO%) (Bray et al, 2009; Parkin et al, 2002; Parkin et al, 2009). Ce sont des indicateurs quantitatifs qui constituent une source d'information fiable pour l'évaluation des registres car ils démontrent la validité de cas décrits (Bray et al, 2009). Nos résultats prouvent que des données fiables sont disponibles dans les pays développés et aussi dans les pays en développement (le Brésil, la Bulgarie, la Biélorussie), ces derniers apportant une contribution considérable au domaine de la recherche en épidémiologie (Ramanakumar, 2007).

Dans notre base de données, les cas ayant le stade TNM complet et les cas ayant le stade incomplet constituaient 75% du total ; les données manquantes étaient de 18 à 27% pour la cavité buccale et l'oropharynx. Cette analyse a constitué une occasion unique d'évaluer les

données sur le stade parmi divers pays en Europe, en Amérique Latine et aux Etats-Unis. Ces résultats démontrent aussi la limitation des données concernant la variable stade quand elle est recueillie et enregistrée à l'aide du système TNM. Cependant, les avantages d'utiliser le système TNM dans les registres résident dans la richesse d'informations qu'il peut apporter et du lien que ce système possède avec la pratique clinique.

Dans notre étude, les cas sans stade attribué appartenait à deux catégories différentes : ceux sans informations et ceux dans lesquels il était impossible d'attribuer un stade clinique en raison soit de l'absence d'un des composants de TNM, soit son codage avec l'emploi du X. Une des questions remarquables dans le codage de T, N et le M est l'emploi du code X, qui a varié entre les registres participant à cette étude. Cet aspect du code de X et son utilisation abusive, particulièrement en assignant une valeur pour la composante M, a fait l'objet de beaucoup de discussions. Dans notre ensemble de données, la proportion la plus forte de tumeurs assignées comme X (15,8 % pour des hommes et 16,2 % pour les femmes) a été observée dans le M. Une classification M0 est justifiée si un examen physique et une radiographie des poumon ne montrent aucune métastase évidente, cet organe étant le site le plus commun de métastases à distance (Argiris et al, 2008; Greene et al, 2005). Cependant, certains médecins, pour des raisons légales, hésitent à assigner un M0, même après l'utilisation de modalités d'investigation diagnostiques raisonnables et préférèrent assigner MX, en admettant qu'une faible possibilité de diffusion cellulaire à l'avenir justifie cette désignation. (Greene et al, 2005) L'absence d'une composante M définie a été plus responsable de la non-attribution de stade que le T et le N (Worthington et al, 2008).

Cela dénote que malgré le fait que l'information finale (stade clinique) soit incomplète, les professionnels de santé en contact avec le patient ont essayé d'attribuer un stade clinique. Le problème de la classification MX était si courant qu'il a été récemment réglé ; ce codage a été éliminé de la dernière édition du manuel TNM (7^{ème}), publié récemment (International Union Against Cancer, 2010).

La proportion de données manquantes (TNM) varie significativement entre les registres de cette étude. Il existe peu d'études provenant des registres qui décrivent le stade des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. L'une d'entre elles, menée dans le Sud-est de l'Angleterre, a présenté une proportion assez considérable de cancers ORL n'ayant pas de stade attribué (62,3% pour la période 2000-2004) (Doobaree et al, 2009). Dans une autre étude, réalisée avec des données du registre du cancer (populationnel) de Thuringe, 16% de cas de cancers ORL n'avaient pas de stade attribué (période 1995-2006) (Guntinas-Lichius et al, 2009). Dans la "National Cancer Database" (un large échantillon de cas de cancer provenant de registres hospitaliers), aux Etats-Unis, 24,4% de cancers de la cavité buccale et 22,4% de cancers de l'oropharynx n'avaient pas de stade attribué (Hoffman et al, 1998). Un centre régional de lutte contre le cancer à Delhi a identifié 10,2% (parmi 2167) de cas de cancer ORL sans stade attribué (Mohanti et al, 2007). Ces résultats montrent que même dans un cadre nosocomial il peut être difficile d'extraire cette information des dossiers médicaux.

Parmi les registres de notre base de données, la proportion de stade manquant varie de 0,2% au Colorado à 43% en Californie. En ce qui concerne le « California Cancer Registry », les composants TNM et le stade clinique ne constituaient pas des informations à notification

obligatoire pour les hôpitaux avant l'année 2004. Dans leur formulaires de notification, il existe une option pour enregistrer le stade de façon sommaire si les cliniciens ne le connaissent pas exactement, faisant que pour cette même période (1998-2002), il existe le registre de stades sommaires (localisé, régional, disséminé) pour une proportion plus importante de cas. Selon leur manuel pour les hôpitaux (California Cancer Registry, 2007), "le California Cancer Registry" n'exige pas que les hôpitaux fassent la notification de TNM; cependant, il demande que si les composants TNM (clinique et pathologique seulement) sont recueillis, d'être transmis au registre."

Le fait d'avoir des informations incomplètes met clairement en évidence les faiblesses des systèmes de santé. Dans notre étude, la proportion élevée de cas ayant un stade incomplet ou manquant (43,5% chez les hommes et 49,4% chez les femmes) est probablement le résultat de dossiers médicaux incomplets concernant le diagnostic des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (Doobaree et al, 2009) et également des difficultés d'extraire et de coder le stade TNM dans le cadre d'un registre du cancer (populationnel) (de Vries et al, 2004; Klassen et al, 2006).

Avec les variables disponibles pour rechercher les possibles raisons de stades manquants et incomplets, nous avons effectué l'analyse par topographie, sexe et âge. Ce qui nous avons pu observer, c'est que les cancers de l'oropharynx se sont en général plus vu attribuer de stades TNM par rapport aux cancers de la cavité buccale. Cela peut s'expliquer par la complexité du diagnostic des cancers de l'oropharynx, qui nécessite des ressources autres que l'inspection

visuelle, ce qui mène à plus de recherche diagnostique. En outre, ces tumeurs sont diagnostiquées dans des stades plus avancés que celles de la cavité buccale, ce qui incite le clinicien et le patient à avoir un diagnostic plus détaillé, y compris la recherche de métastases à distance. Dans l'analyse regroupant tous les registres, le pourcentage d'information manquante sur le stade était de 18 à 27% dans notre étude, une augmentation ayant été observée dans la tranche d'âge la plus élevée, parmi les cancers de la cavité buccale chez les hommes. D'autre part, la distribution de cas ayant de stades incomplets ou manquants était homogène pour les cancers de l'oropharynx, chez les hommes et les femmes.

Dans l'analyse stratifiée par registre, nous n'avons pas pu identifier de modèles systématiques d'incidence de ces cas. L'influence de l'âge était ponctuelle : en Autriche, pour le cancer de l'oropharynx chez les hommes et chez les femmes ; en Bulgarie pour la cavité buccale chez les hommes et les femmes également et à Hambourg, pour le cancer de la cavité buccale chez les hommes. Des différences significatives ont été principalement observées chez les plus de 70 ans, pour ces groupes.

Il est difficile d'établir des comparaisons, car il existe très peu d'études évaluant la qualité de données sur les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx par rapport à d'autres facteurs. Une étude menée dans le Limbourg (Pays-Bas) a montré que le pourcentage des informations manquantes pour les tumeurs ORL était d'environ 22% pour les + de 70 ans (de Rijke et al, 1996). Contrairement à nos résultats, l'âge a eu un effet dose-réponse dans une

étude anglaise qui évaluait l'exhaustivité de l'information sur le stade pour les cancers du sein et du côlon (Adams et al, 2004a).

Une étude réalisée dans l'Ohio, aux Etats-Unis, a analysé la relation entre la complexité des soins requis et les cancers sans stade attribué (prostate, sein et côlon) chez les personnes âgées. Cette étude signale que les cas sans stade suivent un modèle systématique, et que les patients les plus âgés, les patients qui dépendent de "Medicaid" et ceux ayant des besoins en traitement plus complexes ont davantage tendance à ne pas voir leurs tumeurs complètement évaluées (Koroukian et al, 2007). Les mêmes tendances ont été observées dans deux études sur des cas de cancer colorectal aux USA et en Angleterre, où les patients plus vulnérables semblaient être sur-représentés parmi les cas n'ayant pas de stade attribué (Adams et al, 2004b; Worthington et al, 2008).

Les cas sans stade attribué reflètent soit l'absence de bilan clinique pour rapporter ces informations, soit l'échec de surveillance pour retrouver les informations cliniques quand elles existent vraiment. Ces faits différeront selon l'évaluation clinique à travers une variété de cadres de soins (Klassen et al, 2006). Une étude menée en Australie analysant différentes topographies a constaté que dans le cadre des registres du cancer, l'enregistrement adéquat du stade dépend principalement du type de cancer et de l'existence de registres hospitaliers du cancer qui recueillent de telles données (Threlfall et al, 2005).

Quand nous observons la proportion de cas ayant une extension de la maladie ou qui se sont vu appliquer un stade sommaire, nous pouvons noter qu'il est plus simple d'extraire ces informations que d'obtenir le stade TNM détaillé. Dans le cas de cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, même si le dépistage systématique n'est pas recommandé dans la population générale (Kujan et al, 2006), le simple fait de recueillir et d'enregistrer les informations sur le stade peut fournir un indicateur de diagnostic précoce. Cela permettrait la réalisation des analyses de survie et des études d'accessibilité aux systèmes de santé, des conditions de diagnostic et de la connaissance des professionnels de santé sur ces maladies. En outre, ces données peuvent être utilisées pour analyser l'impact des programmes de dépistage en observant la proportion de patients avec des lésions précoces ; et particulièrement si on utilise le système TNM, la composante T est l'indicateur le plus important de la précocité des lésions détectées par inspection visuelle. Dans le cas du cancer du sein, une étude comparant des données provenant de prédicteurs cliniques et les données des registres du cancer ont montré que ces derniers peuvent remplacer les données cliniques pour prévoir la survie du cancer du sein (Seppanen et al, 2008).

Dans le cadre d'un registres du cancer (populationnel), les principales sources d'information sont les dossiers médicaux et plus ils sont organisés et complets, plus les informations fournies seront fiables.

Quand l'enregistrement est absent ou limité, principalement dans les pays en développement, les données concernant le stade peuvent fournir des indicateurs de conditions de diagnostic et

des systèmes d'information de santé. Cette situation peut être comparée à l'utilisation des indicateurs de qualité de données, comme le pourcentage de vérification microscopique en tant qu'indicateur de la qualité du système de santé (Curado et al, 2008c). A la base de l'information sur le stade se trouvent les cliniciens qui doivent bien noter le stade ; l'absence d'information détaillée rend difficile la tâche des registres consistant à extraire les informations des dossiers médicaux, et augmente les possibilités d'erreur (Patel et al, 2005). Tant les pays développés que les pays en développement présentent une importante proportion de données manquantes sur le stade concernant les cancers de la cavité buccale et les cancers de l'oropharynx ; rechercher les raisons pour cela pourrait aider à mieux comprendre cette maladie et mieux établir le profil des malades. Dans notre ensemble de données, nombre de cas n'avaient aucune information sur stade, ce qui signifie que soit le patient n'a pas atteint l'hôpital, et s'il a été hospitalisé, le stade de sa maladie n'a pas été bien établi.

L'étude des caractéristiques des données manquantes et les raisons de leur absence permettrait une meilleure compréhension de l'incidence et du profil des patients atteints par ces cancers et de savoir comment les systèmes de santé s'occupent du diagnostic et du traitement de la maladie. Dans le cadre de l'évaluation des pratiques cliniques, en 2007, *l'American Head and Neck Cancer Society* a officiellement fixé le recueil du système TNM comme une des mesures de qualité des soins (Chen, 2010).

Effectuer le recueil et l'enregistrement du stade à l'aide du système TNM est faisable, mais cela dépend de la collaboration des sources de données, de la formation du personnel des registres et de la diffusion de l'information aux décideurs de santé. Ces données soulignent le besoin de la sensibilisation à la promotion du diagnostic précoce de ces tumeurs, comme ils sont dans des régions anatomiques contiguës. La sensibilisation du public à cette maladie pourrait diminuer les taux de tumeurs diagnostiquées à des stades tardifs et ayant des informations manquantes.

L'âge plus avancé au diagnostic a influencé la qualité de l'information pour les cancers de la cavité buccale chez les hommes, que nous supposons être due aux inégalités dans l'accès aux services de santé spécialisés. Nos résultats démontrent qu'il est faisable pour le registre d'extraire le stade TNM. Cependant, pour réduire le stade manquant ou incomplet, il est nécessaire de promouvoir des formations sur ce sujet et de renforcer le rôle du stade TNM comme variable standard dans les bases de données des registres populationnels, pour tous les cancers. Pour cette même période, nous avons pu noter, lors de l'analyse des questionnaires, que les registres ont déclaré enregistrer le TNM principalement pour des cancers faisant objet de programmes de dépistage (sein, col utérin, prostate, côlon et mélanome). En dépit du fait d'avoir une importante proportion de cancers avec un stade incomplet ou absent, nous pouvons affirmer que nous avons des données de qualité suffisante pour être analysées comparativement. Les données ici présentées correspondent à la période 1998-2002 et, selon nos contacts avec les registres, l'enregistrement de cette variable pour tous les cancers est en train de devenir systématique, notamment aux Etats-Unis et au Canada.

6. Stade au Diagnostic dans les Registres du Cancer : Tumeurs de la Cavité Buccale et de l'Oropharynx

6.1. Introduction

La majorité des tumeurs ORL se retrouve dans la cavité buccale et sur l'oropharynx. Leur principale caractéristique concernant le diagnostic est d'être dépistables, avec l'utilisation des techniques qui ne demandent pas de méthodes sophistiquées. Et pourtant, par rapport à d'autres cancers leur pronostic reste mauvais, avec des moyennes de taux de survie à 5 ans de 50%, qui ne se sont pas améliorées au cours des dernières décennies.

Le principal facteur pronostic de la maladie est le stade au diagnostic, information sur laquelle sera basé le traitement. Par conséquent, plus le stade au diagnostic est avancé, plus les conséquences du traitement et la rééducation des patients seront graves et compliquées. Avoir des données permettant d'évaluer l'impact de la maladie est très important, car les traitements ont souvent comme séquelles des dysfonctionnements concernant les fonctions orales, comme la parole, la mastication et la déglutition (Mignogna et al, 2001b). En plus, comme conséquence, la santé bucco-dentaire est souvent affectée et toutes ces séquelles peuvent compromettre la capacité d'interaction sociale du patient traité. Ces tumeurs devraient être considérées comme les plus mutilantes et débilantes des cancers (Mignogna et al, 2001b). Il y a un consensus pour considérer que ces cancers sont majoritairement diagnostiqués à des stades avancés (McDowell, 2006), mais pour l'instant des comparaisons internationales n'ont pas été établies. Quand on veut explorer des différences entre les pays deux problèmes de comparabilité se posent : il est nécessaire que les sources des données soient comparables ainsi que le regroupement de ces données en topographies. Cela est important car les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont deux maladies

distinctes, ayant des facteurs de risque, des approches thérapeutiques et des comportements biologiques différents.

L'objectif de cette étude est d'abord de décrire le stade au diagnostic des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx et d'établir des comparaisons entre 13 registres de cancers de base populationnelle établis dans 8 pays. Cette approche permettra de produire des informations plus réalistes et ayant une application pratique dans le dépistage et la détection précoce de ces cancers.

6.2. Méthode

6.2.1. Source de données

Nous avons utilisé comme source la base de données constituée pour l'étude des variables T, N et M, décrite dans les chapitres précédents. La distribution de données manquantes et incomplètes s'est avérée uniforme, pour la majorité des registres, concernant le sexe, la topographie et l'âge, ce qui atteste la minimisation des possibles biais.

6.2.2. Analyse Statistique

Nous avons décidé de procéder à l'analyse comparative entre les cas diagnostiqués aux stades I et II (précoces) et ceux diagnostiqués aux stades III et IV (avancés). Pour cette phase de l'étude nous avons sélectionné les cas où le stade a pu être reconstitué, les cas ayant des données manquantes ou incomplètes ont été exclus de cette partie de l'analyse. Pour l'analyse de T, N et M séparément nous avons sélectionné les cas qui présentaient des valeurs définies pour ces variables.

6.2.2.1. Analyse descriptive

Nous avons décrit la distribution géographique des cas selon la topographie (cavité buccale et oropharynx) et le sexe (nombre de cas et leur pourcentage). Ensuite nous avons calculé les moyennes d'âge et leur intervalle de confiance à 95%, chez les hommes et chez les femmes, pour les localisations de la cavité buccale et oropharynx. Afin de mieux connaître les caractéristiques de la maladie dans notre échantillon, nous avons calculé la distribution des

tumeurs par sous-localisation anatomique, chez les hommes et chez les femmes (nombre et pourcentage).

6.2.2.2. Stades précoces et avancés des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx

Premièrement nous avons décrit la distribution des effectifs correspondant aux stades I, II, III et IV par registre, par sexe et par topographie. La variable stade a été dichotomisée en précoce (stade I et II) et avancé (stade III et IV). Nous avons constitué des histogrammes, pour chaque registre, par topographie et sexe afin d'illustrer la distribution des stades précoces et avancés au sein de chaque jeu de données de cette étude.

Pour effectuer les analyses uni et bi-variées, nous avons fixé comme *outcome* le stade avancé. Les hommes étaient la catégorie de référence pour l'analyse concernant le sexe. Cette analyse a été menée d'abord par une régression logistique avec un modèle univarié, pour ensuite être ajustée sur la topographie et l'âge dans un modèle bi-varié de régression logistique. Concernant l'analyse de la topographie, nous avons fixé comme catégorie de référence les tumeurs de la cavité buccale, pour effectuer les analyses uni et bi-variées à l'aide de la méthode de régression logistique. Ensuite nous avons ajusté sur l'âge et sur le sexe dans un modèle bi-varié de régression logistique.

Afin de vérifier si l'âge croissant constituait un facteur de risque pour avoir une tumeur diagnostiquée à un stade avancé, nous avons catégorisé cette variable en 4 groupes : 0 à 49, 50 à 59, 60 à 69 et plus de 70 ans. La catégorie de référence était de 0 à 49 ans. Nous avons

effectué l'analyse univariée ainsi que l'analyse ajustée sur le sexe et la topographie en utilisant une régression logistique. Cette même variable (âge catégorisée) a été analysée en forme continue pour le vérifier s'elle aurait un effet de dose-réponse.

6.2.2.3. Efficacité des systèmes de santé

Afin de mesurer les différences entre les localisations géographiques, nous avons décidé de catégoriser les registres selon l'efficacité des systèmes de santé. Pour cette cela nous avons utilisé la classification définie par Evans et al, qui a développé un indicateur d'efficacité des systèmes de santé (Evans et al, 2001). Cet indicateur a été créé en étant basé sur une combinaison d'autres indicateurs : l'espérance de vie en bonne santé, les dépenses « per capita » de chaque système de santé et le niveau d'éducation de la population (Evans et al, 2001). Ce classement a été validé avec des données en provenance de 191 pays et fournit un palmarès de systèmes de santé (Evans et al, 2001). En nous appuyant sur cette classification nous avons constitué 3 groupes :

- Les systèmes les plus efficaces :

Nous avons y placé les pays les mieux notés dans notre base de données : Autriche (15^{ème}) ; Pays-Bas (19^{ème}) ; Suisse (26^{ème}) ; Allemagne (41^{ème}).

- Etats-Unis : sont système de santé occupe la 72^{ème} place. Cependant dû à ses particularités et à l'importante proportion de cas dans cette étude, nous avons décidé d'en faire une catégorie à part, pour équilibrer les populations entre les classes.
- Les systèmes les moins efficaces : Brésil (78^{ème}) ; Bulgarie (92^{ème}) ; Biélorussie (116^{ème}).

Pour effectuer les analyses univariées et ajustées sur l'âge nous avons utilisé une méthode de régression logistique où la catégorie de référence était celle qui englobait les systèmes de santé les plus efficaces.

6.2.2.4. Analyse de T, N et M selon la topographie

Nous avons décidé d'analyser les caractéristiques des tumeurs sur les différentes sous-localisations, afin de définir lesquelles sont plus susceptibles de présenter des tumeurs ayant un diamètre supérieur à 4 cm, des envahissements ganglionnaires et des métastases à distance. Pour effectuer cette analyse, nous avons dichotomisé les variables T, N et M comme décrit ci-dessous:

- T : La taille de la tumeur a été classée en tumeurs ayant jusqu'à 4 cm de diamètre (T1 et T2) et tumeurs présentant plus de 4 cm (T3 et T4).
- N : Les tumeurs ont été catégorisées en N- (sans envahissement ganglionnaire = N0) et N+ (avec envahissement ganglionnaire N1, N2 et N3).
- M : Les tumeurs ont été catégorisées en absence (M0) ou présence (M1) des métastases.

Cette analyse a été effectuée séparément pour chacune des composantes de la classification (T, N, M) ; selon les sous-localisations suivantes (code CIM-O-3 entre parenthèses) : langue (C02), face interne des lèvres (C00.3-5 ; C00.8), base de la langue (C01), gencives (C03), voûte palatine (C05.0 ; C05.8-9), voile du palais (C05.1-2), autres localisations (C06), amygdale (C09), oropharynx (C10). Les tumeurs localisées sur la langue ont été fixées comme catégorie de référence car la plus fréquente, relativement plus accessible à

l'inspection visuelle et présente un taux modéré d'envahissement ganglionnaire. L'analyse des trois variables a suivi le même modèle : nous avons d'abord effectué l'analyse univariée et ensuite l'analyse multivariée (ajustée sur le sexe, l'âge et le registre du cancer) avec une régression logistique.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel STATA, version 11 (STATA software, 2009).

6.3. Résultats

6.3.1. Caractéristiques sociodémographiques

Nous avons pu reconstituer le stade pour 13 145 cas. Nous avons des données complètes concernant la variable stade pour 17 658 hommes et 6277 femmes. Au total, chez les hommes, les cancers de l'oropharynx (52,3%) étaient plus fréquents que ceux de la cavité buccale (47,7). Cependant, au Brésil, en Bulgarie, en Biélorussie et dans les Pays-Bas les cancers de la cavité buccale étaient plus communs. Chez les femmes, on observe le contraire : les cancers de la cavité buccale correspondent à 63,1% du total et ils sont plus fréquents que ceux de l'oropharynx dans tous les registres, sans exception. Dans le tableau 6.1 nous pouvons voir en détail cette distribution par registre.

Tableau 6.1. Topographie des cancers oraux en fonction du sexe et du pays.

	Hommes			Femmes		
	Cavité orale	Oropharynx	Total	Cavité orale	Oropharynx	Total
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Suisse (3 registres)	112 (47.7)	123 (52.3)	235	52 (60.5)	34 (39.5)	86
Autriche	977 (47)	1103 (53)	2080	347 (54.3)	292 (45.7)	639
Brésil, Goiânia	114 (56.7)	87 (43.3)	201	39 (69.6)	17 (30.4)	56
Bulgarie	886 (54.6)	737 (45.4)	1623	177 (66.8)	88 (33.2)	265
Biélorussie	1306 (53.6)	1129 (46.4)	2435	161 (69.7)	70 (30.3)	231
Allemagne, Hambourg	304 (48.3)	325 (51.7)	629	160 (55.7)	127 (44.3)	287
Allemagne, Munich	597 (48.9)	623 (51.1)	1220	237 (60)	158 (40)	395
Pays-Bas, Nord-Est	282 (56.7)	215 (43.3)	497	235 (69.1)	105 (30.9)	340
Etats-Unis, Californie	2344 (43.9)	2998 (56.1)	5342	1585 (64.7)	865 (35.3)	2450
Etats-Unis, Colorado	301 (44.9)	370 (55.1)	671	215 (65.3)	114 (34.7)	329
Etats-Unis, Illinois	1199 (44)	1526 (56)	2725	752 (62.7)	447 (37.3)	1199
Total	8422 (47.7)	9236 (52.3)	17658	3960 (63.1)	2317 (36.9)	6277

La moyenne générale d'âge lors du diagnostic était de 60 ans pour les hommes atteints d'un cancer de la cavité buccale et 58,3 ans pour ceux qui avaient un cancer de l'oropharynx. Chez les femmes l'âge moyen était de 66,4 ans pour les cancers de la cavité buccale et 62,2 pour les cancers de l'oropharynx. Dans le tableau 6.2 nous pouvons observer les moyennes d'âge et leurs respectifs intervalles de confiance à 95% pour chaque registre. Nous pouvons observer que dans la majorité des registres les cancers de l'oropharynx, en comparaison à ceux de la cavité buccale, sont diagnostiqués chez des patients plus jeunes. Chez les femmes la moyenne d'âge a varié entre 56,1 ans (Goiânia, Brésil) à 63,6 ans (Californie) pour les cancers de l'oropharynx et entre 63,3 ans (Biélorussie) à 72,6 ans (Suisse, Graubünden and Glarus) pour les cancers de la cavité buccale. Nous soulignons le fait que les écarts d'âge moyen d'incidence entre cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont plus marqués chez les femmes que chez les hommes. Nous pouvons observer que chez les hommes les écarts sont plus importants dans les registres américains : 4,4 ans au Colorado, et 2,8 ans en Californie et en Illinois, toujours suivant le modèle où les patients atteints des cancers de la cavité buccale sont plus âgés. Chez les femmes, cet écart est beaucoup plus important et marqué, le minimum de 3,1 ans est observé à Munich. Les femmes ayant un cancer de la cavité buccale étaient, au total, plus âgées de 4,2 ans que celles atteintes d'un cancer de l'oropharynx.

Tableau 6.2. Moyenne d'âge, hommes et femmes, cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx.

	Hommes		Femmes	
	Cavité buccale	Oropharynx	Cavité buccale	Oropharynx
Austriche	58.8 (58.1 - 59.5)	57.7 (57.1 - 58.3)	65.3 (63.7 - 66.9)	60.6 (59.3 - 61.9)
Brésil, Goiania	57.1 (54.9 - 59.4)	57 (54.6 - 59.4)	64.8 (60.4 - 69.2)	56.1 (48.5 - 63.6)
Bulgarie	58.5 (57.8 - 59.2)	56.2 (55.6 - 56.9)	65.5 (63.4 - 67.7)	62.1 (59.1 - 65.1)
Biélorussie	57.8 (57.3 - 58.4)	57.6 (57 - 58.1)	63.3 (61.3 - 65.4)	59.4 (55.9 - 62.8)
Allemagne, Hambourg	60.1 (58.9 - 61.3)	59.2 (58.1 - 60.3)	65.3 (63.1 - 67.4)	61.9 (59.9 - 64)
Allemagne, Munich	58.2 (57.3 - 59)	57.5 (56.7 - 58.2)	63.4 (61.7 - 65)	60.3 (58.6 - 62.1)
Pays-Bas, Nord-est	60.3 (59 - 61.7)	59.8 (58.4 - 61.2)	63.8 (62 - 65.6)	58.5 (56.5 - 60.5)
Suisse, Valais	59.5 (56.7 - 62.2)	59.1 (56.3 - 62)	64 (54.6 - 73.4)	58.9 (53 - 64.8)
Suisse, Ticino	60.5 (56.2 - 64.8)	64.1 (61.1 - 67.1)	68.4 (61.7 - 75.1)	62.3 (55.3 - 69.4)
Suisse, Graubunden and Glarus	62.2 (55.8 - 68.5)	60.1 (56.1 - 64)	72.6 (64.1 - 81.1)	61 (55.6 - 66.4)
Etats-Unis, California	61.6 (61 - 62.1)	58.8 (58.4 - 59.2)	67 (66.2 - 67.7)	63.6 (62.7 - 64.4)
Etats-Unis, Colorado	62.3 (60.7 - 63.9)	57.9 (56.7 - 59.1)	66.5 (64.5 - 68.5)	62.4 (59.9 - 64.8)
Etats-Unis, Illinois	61.8 (61.1 - 62.6)	59 (58.4 - 59.5)	68.4 (67.3 - 69.5)	63.1 (62 - 64.3)
Total	60 (59.7 - 60.3)	58.3 (58.1 - 58.5)	66.4 (65.9 - 66.9)	62.2 (61.7 - 62.7)

Dans le tableau 6.3 nous présentons, le nombre et le pourcentage de cas, pour chaque sous-localisation, chez les hommes et chez les femmes. Nous pouvons remarquer que la distribution varie selon le sexe, la sous-localisation la plus fréquente a été les amygdales (22.4%) chez les hommes et chez les femmes la langue (26.6%). Il est intéressant d'observer que les hommes présentent une proportion plus importante de tumeurs dans de sous-localisations potentiellement liées au *papillomavirus* humain que les femmes.

Tableau 6.3. Distribution de tumeurs par sous-localisation, nombre de cas et pourcentage.

Topographie	Hommes	Femmes	Total
Lèvres (face interne)	510 (2.9)	149 (2.4)	659 (2.8)
Base de la langue	2875 (16.3)	724 (11.5)	3599 (15)
Langue	3185 (18)	1671 (26.6)	4856 (20.3)
Gencives	752 (4.3)	541 (8.6)	1293 (5.4)
Plancher buccal	2557 (14.5)	774 (12.3)	3331 (13.9)
Voûte palatine	264 (1.5)	152 (2.4)	416 (1.7)
Voile du palais	710 (4)	249 (4)	959 (4)
Autres parties cavité buccale	1154 (6.5)	673 (10.7)	1827 (7.6)
Amygdales	3959 (22.4)	976 (15.6)	4935 (20.6)
Oropharynx	1692 (9.6)	368 (5.9)	2060 (8.6)
Total	17658 (100)	6277 (100)	23935 (100)

6.3.2. Comparaison entre stades précoces et avancés

Six mille trois-cents quarante-neuf cas de cancers de la cavité buccale avaient un stade attribué, dont 4466 hommes et 1883 femmes. Pour les cancers de l'oropharynx 6796 cas avaient un stade attribué, dont 5503 hommes et 1293 femmes. Le tableau 6.4 montre la distribution de cas par stade clinique, topographie, sexe et registre de cancer. Nous pouvons observer chez les hommes que 21,1 % des cancers de la cavité buccale ont été diagnostiqués au stade I et que 34% ont été diagnostiqués au stade clinique IV. Chez les femmes les cas au stade I représentaient 32,1% de cas et les cas au stade IV, 29,5%. Les cancers de l'oropharynx ont présenté plus de cas diagnostiqués à des stades avancés en comparaison à ceux de la cavité buccale. Chez les hommes le stade I représentait 6,6% de cas et le stade IV 55,5%. Chez les femmes la situation est similaire : 11,8% de tumeurs de l'oropharynx ont été diagnostiquées au stade I contre 51,4% diagnostiquées au stade IV.

Tableau 6.4. Stade au diagnostique pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, chez les hommes et les femmes.

	Cavité Buccale									
	Hommes					Femmes				
	I	II	III	IV	Total	I	II	III	IV	Total
Suisse (3 registres)	11 (20)	12 (21.8)	7 (12.7)	25 (45.5)	55	4 (15.4)	4 (15.4)	5 (19.2)	13 (50)	26
Autriche	113 (24.5)	75 (16.3)	62 (13.5)	211 (45.8)	461	51 (30.4)	39 (23.2)	17 (10.1)	61 (36.3)	168
Brésil, Goiânia	19 (18.6)	14 (13.7)	25 (24.5)	44 (43.1)	102	4 (11.8)	6 (17.7)	7 (20.6)	17 (50)	34
Bulgarie	45 (7.6)	106 (18)	170 (28.8)	269 (45.6)	590	21 (20.6)	27 (26.5)	25 (24.5)	29 (28.4)	102
Bielorussie	69 (6.6)	227 (21.5)	505 (47.9)	253 (24)	1054	26 (18.1)	39 (27.1)	58 (40.3)	21 (14.6)	144
Allemagne, Hambourg	30 (21.9)	21 (15.3)	15 (11)	71 (51.8)	137	8 (16)	8 (16)	8 (16)	26 (52)	50
Allemagne, Munich	34 (22.4)	41 (27)	21 (13.8)	56 (36.8)	152	16 (28.1)	14 (24.6)	7 (12.3)	20 (35.1)	57
Pays-Bas, Nord-Est	65 (29)	48 (21.4)	35 (15.6)	76 (33.9)	224	57 (32)	40 (22.5)	25 (14)	56 (31.5)	178
Etats-Unis, Californie	281 (36.1)	158 (20.3)	118 (15.2)	222 (28.5)	779	186 (35.3)	117 (22.2)	73 (13.9)	151 (28.7)	527
Etats-Unis, Colorado	74 (42.5)	37 (21.3)	23 (13.2)	40 (23)	174	59 (48.8)	23 (19)	18 (14.9)	21 (17.4)	121
Etats-Unis, Illinois	245 (33.2)	127 (17.2)	114 (15.5)	252 (34.2)	738	173 (36.3)	98 (20.6)	65 (13.7)	140 (29.4)	476
Total	986 (22.1)	866 (19.4)	1095 (24.5)	1519 (34)	4466	605 (32.1)	415 (22)	308 (16.4)	555 (29.5)	1883

	Oropharynx									
	Hommes					Femmes				
	I	II	III	IV	Total	I	II	III	IV	Total
Suisse (3 registres)	7 (9.6)	5 (6.9)	14 (19.2)	47 (64.4)	73	1 (4.6)	3 (13.6)	0 (0)	18 (81.8)	22
Autriche	53 (9)	59 (10)	99 (16.8)	378 (64.2)	589	20 (13.5)	13 (8.8)	27 (18.2)	88 (59.5)	148
Brésil, Goiânia	3 (4.1)	3 (4.1)	16 (21.6)	52 (70.3)	74	0 (0)	2 (12.5)	4 (25)	10 (62.5)	16
Bulgarie	26 (5.1)	68 (13.3)	186 (36.3)	232 (45.3)	512	7 (11.5)	13 (21.3)	21 (34.4)	20 (32.8)	61
Bielorussie	42 (4.5)	169 (18.2)	452 (48.7)	266 (28.6)	929	6 (11.3)	12 (22.6)	25 (47.2)	10 (18.9)	53
Allemagne, Hambourg	14 (7.7)	13 (7.2)	32 (17.7)	122 (67.4)	181	5 (10)	7 (14)	10 (20)	28 (56)	50
Allemagne, Munich	21 (11)	15 (7.9)	41 (21.5)	114 (59.7)	191	8 (16)	9 (18)	9 (18)	24 (48)	50
Pays-Bas, Nord-Est	12 (6.9)	17 (9.8)	25 (14.5)	119 (68.8)	173	9 (10.3)	14 (16.1)	12 (13.8)	52 (59.8)	87
Etats-Unis, Californie	85 (5.7)	124 (8.4)	327 (22.1)	945 (63.8)	1481	45 (11.5)	45 (11.5)	83 (21.1)	220 (56)	393
Etats-Unis, Colorado	16 (6.7)	34 (14.2)	61 (25.4)	129 (53.8)	240	11 (13.6)	18 (22.2)	19 (23.5)	33 (40.7)	81
Etats-Unis, Illinois	85 (8)	125 (11.8)	200 (18.9)	650 (61.3)	1060	40 (12.1)	54 (16.3)	76 (22.9)	162 (48.8)	332
Total	364 (6.6)	632 (11.5)	1453 (26.4)	3054 (55.5)	5503	152 (11.8)	190 (14.7)	286 (22.1)	665 (51.4)	1293

La distribution des stades précoces (I et II) et avancés (III et IV) à l'intérieur de chaque registre de cancer est représentée graphiquement dans les figures 6.1 et 6.2. On peut remarquer que pour les cancers de la cavité buccale la distribution de stade change selon le sexe et le registre, avec une importante variabilité. Concernant les cancers de l'oropharynx, nous pouvons observer que même si la distribution de cas précoces et avancés n'es pas toujours la même elle suit un modèle régulier. Hommes et femmes, dans les 13 registres ont systématiquement eu leurs tumeurs de l'oropharynx diagnostiqués à des stades avancés sans exception.

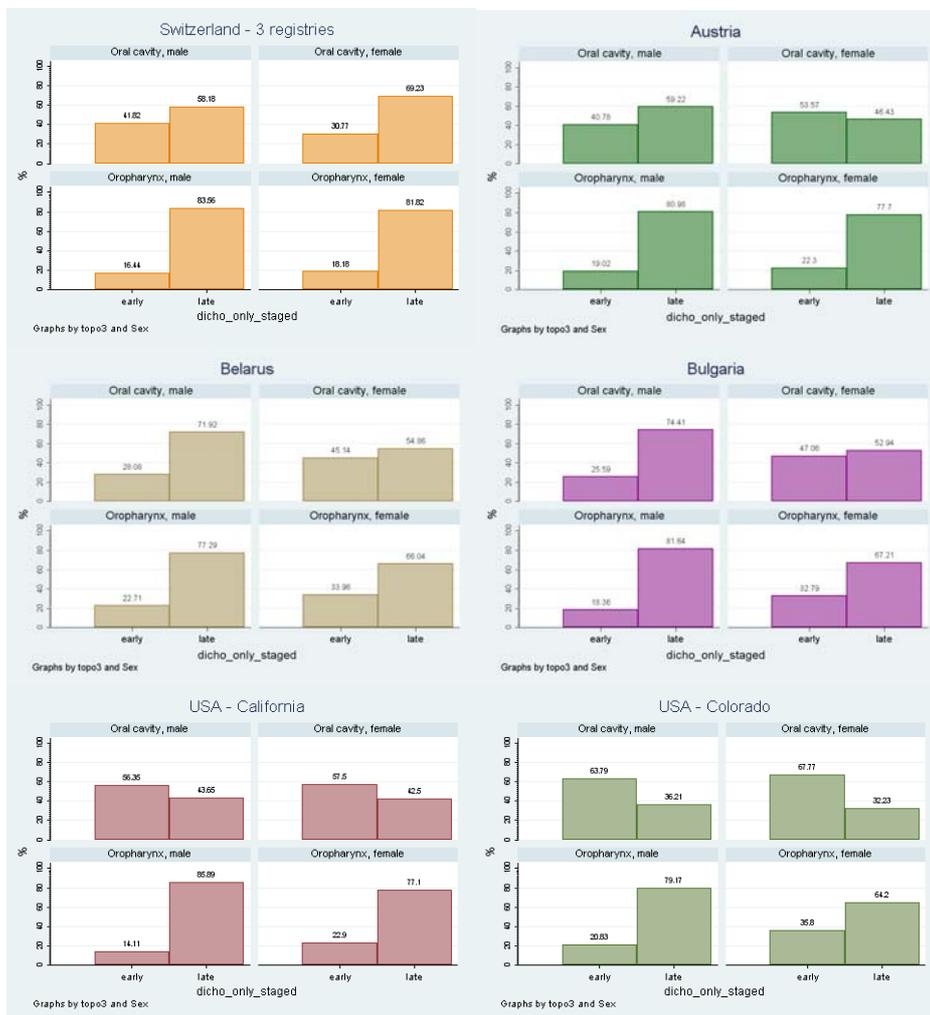


Figure 6.1. Distribution de stades précoces (*early*) et avancés (*late*) à l'intérieur de chaque registre de cancer, hommes et femmes, cavité buccale et oropharynx.

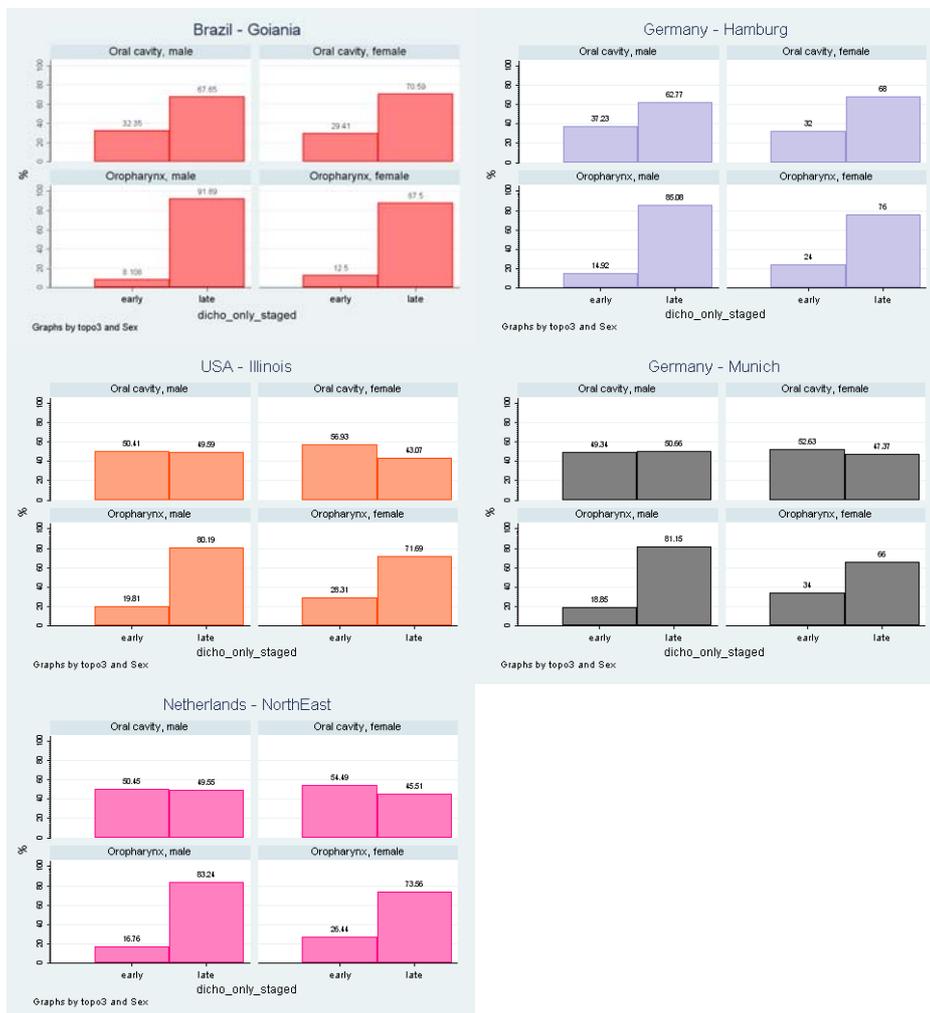


Figure 6.2. Distribution de stades précoces (*early*) et avancés (*late*) à l'intérieur de chaque registre de cancer, hommes et femmes, cavité buccale et oropharynx.

Le tableau 6.5 présente les résultats de la régression logistique univariée, ajustée sur l'âge et bivariée (ajustée sur l'âge et la topographie). Nous pouvons y observer que dans le modèle bivarié les femmes ont eu tendance à avoir des cancers diagnostiqués plus précocement en Autriche, en Bulgarie, en Biélorussie, et dans les trois registres situés aux Etats-Unis. Le tableau suivant (6.6) présente le risque d'avoir un diagnostic tardif, selon la topographie, la cavité buccale étant la référence. La plus petite différence a été observée en Biélorussie, les tumeurs de l'oropharynx présentant 34% plus des stades avancés que ceux de l'oropharynx, avec une valeur significative de p (0.003). La différence la plus importante a été observée en Californie où nous avons observé un OR de 6.6, la valeur de p étant significative (<0.001).

Tableau 6.5. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les cas de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx diagnostiqués à des stades avancés, en relation au sexe.

	Hommes		Femmes						
	n (%)	OR	Univariée			Ajustée sur l'âge*		Multivariée**	
			n (%)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Suisse (3 registres)	235 (73.2)	1	86 (26.8)	1.13 (0.53 - 2.41)	0.754	1.13 (0.53-2.44)	0.75	1.28 (0.58 - 2.85)	0.539
Autriche	2080 (76.5)	1	639 (23.5)	0.63 (0.48 - 0.82)	0.001	0.64 (0.49-0.84)	0.001	0.68 (0.52 - 0.9)	0.006
Brésil, Goiânia	201 (78.2)	1	56 (21.8)	0.9 (0.43 - 1.89)	0.784	1.01 (0.47-2.17)	0.975	1.15 (0.52 - 2.57)	0.726
Bulgarie	1623 (86)	1	265 (14)	0.4 (0.28 - 0.56)	<0.001	0.42 (0.29-0.59)	<0.001	0.43 (0.3 - 0.6)	<0.001
Bielorussie	2435 (91.3)	1	231 (8.7)	0.47 (0.35 - 0.64)	<0.001	0.5 (0.37-0.67)	<0.001	0.52 (0.38 - 0.71)	<0.001
Allemagne, Hambourg	629 (68.7)	1	287 (31.3)	0.84 (0.5 - 1.39)	0.487	0.85 (0.51-1.42)	0.532	0.9 (0.53 - 1.53)	0.699
Allemagne, Munich	1220 (75.5)	1	395 (24.5)	0.61 (0.39 - 0.95)	0.029	0.61 (0.39-0.95)	0.029	0.65 (0.4 - 1.03)	0.068
Pays-Bas, Nord-Est	497 (59.4)	1	340 (40.6)	0.67 (0.49 - 0.92)	0.014	0.68 (0.5-0.94)	0.02	0.76 (0.54 - 1.06)	0.11
Etats-Unis, Californie	5342 (68.6)	1	2450 (31.4)	0.54 (0.46 - 0.63)	<0.001	0.57 (0.48-0.67)	<0.001	0.78 (0.65 - 0.94)	0.007
Etats-Unis, Colorado	671 (67.1)	1	329 (32.9)	0.52 (0.37 - 0.73)	<0.001	0.56 (0.4-0.79)	0.001	0.67 (0.46 - 0.98)	0.04
Etats-Unis, Illinois	2725 (69.4)	1	1199 (30.6)	0.58 (0.49 - 0.69)	<0.001	0.6 (0.5-0.71)	<0.001	0.7 (0.58 - 0.84)	<0.001

*âge variable continue

**ajusté sur la topographie et l'âge

Tableau 6.6. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les cancers de l'oropharynx diagnostiqués à des stades avancés, en comparaison à ceux de la cavité buccale.

	Cavité buccale		Oropharynx						
	n (%)	OR	n (%)	Univariée OR (IC 95%)	p	Ajustée sur l'âge* OR (IC 95%)	p	Multivariée** OR (IC 95%)	p
Suisse (3 registres)	164 (51.1)	1	157 (48.9)	3.06 (1.52 - 6.16)	0.002	3.08 (1.53 - 6.23)	0.002	3.15 (1.55 - 6.39)	0.001
Autriche	1324 (48.7)	1	1395 (51.3)	3.23 (2.54 - 4.11)	< 0.001	3.21 (2.52 - 4.09)	< 0.001	3.16 (2.48 - 4.03)	< 0.001
Brésil, Goiânia	153 (59.5)	1	104 (40.5)	4.74 (2.11 - 10.66)	< 0.001	4.6 (2.04 - 10.37)	< 0.001	4.64 (2.05 - 10.5)	< 0.001
Bulgarie	1063 (56.3)	1	825 (43.7)	1.63 (1.25 - 2.11)	< 0.001	1.6 (1.23 - 2.08)	0.001	1.56 (1.19 - 2.04)	0.001
Bielorussie	1467 (55)	1	1199 (45)	1.42 (1.17 - 1.72)	< 0.001	1.4 (1.16 - 1.7)	0.001	1.34 (1.11 - 1.63)	0.003
Allemagne, Hambourg	464 (50.7)	1	452 (49.3)	2.75 (1.74 - 4.34)	< 0.001	2.74 (1.74 - 4.33)	< 0.001	2.73 (1.73 - 4.31)	< 0.001
Allemagne, Munich	834 (51.6)	1	781 (48.4)	3.58 (2.38 - 5.39)	< 0.001	3.59 (2.38 - 5.4)	< 0.001	3.53 (2.34 - 5.32)	< 0.001
Pays-Bas, Nord-Est	517 (61.8)	1	320 (38.2)	4.38 (3.05 - 6.28)	< 0.001	4.33 (3.01 - 6.22)	< 0.001	4.24 (2.94 - 6.1)	< 0.001
Etats-Unis, Californie	3929 (50.4)	1	3863 (49.6)	6.93 (5.88 - 8.17)	< 0.001	6.85 (5.79 - 8.09)	< 0.001	6.6 (5.57 - 7.81)	< 0.001
Etats-Unis, Colorado	516 (51.6)	1	484 (48.4)	5.8 (4.09 - 8.22)	< 0.001	5.53 (3.89 - 7.86)	< 0.001	5.3 (3.72 - 7.55)	< 0.001
Etats-Unis, Illinois	1951 (49.7)	1	1973 (50.3)	4.03 (3.4 - 4.78)	< 0.001	4.02 (3.39 - 4.78)	< 0.001	3.87 (3.26 - 4.6)	< 0.001

*âge variable continue

**ajusté sur la topographie, l'âge et le registre de cancer.

Les risques d'avoir un diagnostic tardif lié à l'âge sont présentés dans le tableau 6.7. Nous pouvons y observer que l'âge avancé n'a pas constitué un facteur de risque de diagnostic tardif, le contraire a été observé dans l'analyse univariée en Bulgarie, en Biélorussie et aux Etats-Unis. Dans ces pays, l'analyse de tendance (univariée) a montré des résultats statistiquement significatifs au seuil de 5% ($p \leq 0.05$). Les patients les plus jeunes tendaient à avoir plus de tumeurs avancées que les patients les plus âgés. Après l'ajustement sur le sexe et la topographie, nous pouvons observer que l'effet de l'âge a persisté seulement en Bulgarie et en Biélorussie ($p=0.027$ et 0.011 , respectivement). En revanche, dans ces mêmes registres, on observe qu'aucun intervalle de confiance des différentes tranches d'âge (50-59 ; 60-69 ; 70+) ne comprend la valeur 1.

Tableau 6.7. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour le diagnostic tardif des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx en relation à l'âge.

	Univariée									Multivariée**			
	0-49		50-59		60-69		70+		p*	50-59	60-69	70+	p*
	n (%)	OR	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)			
Suisse (3 registres)	43 (13.4)	1	111 (34.6)	3.17 (1.03 - 9.74)	83 (25.9)	1.5 (0.5 - 4.51)	84 (26.2)	2.18 (0.72 - 6.59)	0.735	2.64 (0.83 - 8.39)	1.38 (0.44 - 4.3)	2.06 (0.65 - 6.5)	0.663
Autriche	533 (19.6)	1	959 (35.3)	1.05 (0.77 - 1.43)	682 (25.1)	1.18 (0.84 - 1.67)	545 (20)	0.77 (0.54 - 1.11)	0.311	0.96 (0.7 - 1.33)	1.17 (0.82 - 1.67)	0.96 (0.66 - 1.39)	0.821
Brésil, Goiânia	70 (27.2)	1	80 (31.1)	0.53 (0.22 - 1.29)	59 (23)	0.67 (0.26 - 1.78)	48 (18.7)	0.38 (0.14 - 1)	0.097	0.57 (0.23 - 1.41)	0.72 (0.26 - 1.96)	0.41 (0.15 - 1.16)	0.164
Bulgarie	388 (20.6)	1	708 (37.5)	1.15 (0.8 - 1.64)	471 (25)	0.8 (0.55 - 1.17)	321 (17)	0.56 (0.37 - 0.85)	0.001	1.04 (0.73 - 1.5)	0.8 (0.54 - 1.17)	0.67 (0.44 - 1.03)	0.027
Bielorussie	573 (21.5)	1	892 (33.5)	1.05 (0.8 - 1.37)	816 (30.6)	0.72 (0.55 - 0.94)	385 (14.4)	0.7 (0.51 - 0.96)	0.001	1.01 (0.77 - 1.32)	0.71 (0.54 - 0.93)	0.79 (0.57 - 1.09)	0.011
Allemagne, Hambourg	145 (15.8)	1	285 (31.1)	1.04 (0.55 - 1.96)	296 (32.3)	1.05 (0.54 - 2.02)	190 (20.7)	0.79 (0.39 - 1.6)	0.546	1.02 (0.53 - 1.95)	0.99 (0.5 - 1.94)	0.8 (0.38 - 1.68)	0.562
Allemagne, Munich	301 (18.6)	1	595 (36.8)	0.9 (0.52 - 1.54)	463 (28.7)	1 (0.57 - 1.76)	256 (15.9)	0.85 (0.41 - 1.77)	0.859	0.84 (0.48 - 1.49)	0.96 (0.53 - 1.74)	1.1 (0.5 - 2.41)	0.747
Pays-Bas, Nord-Est	126 (15.1)	1	296 (35.4)	1.75 (1.09 - 2.82)	214 (25.6)	1.14 (0.7 - 1.86)	201 (24)	0.99 (0.59 - 1.64)	0.22	1.81 (1.09 - 2.99)	1.24 (0.74 - 2.09)	1.26 (0.73 - 2.18)	0.858
Etats-Unis, Californie	1463 (18.8)	1	2097 (26.9)	1.29 (1.02 - 1.62)	1888 (24.2)	0.85 (0.68 - 1.06)	2344 (30.1)	0.72 (0.58 - 0.89)	< 0.001	1.21 (0.93 - 1.56)	0.89 (0.69 - 1.14)	1.02 (0.79 - 1.31)	0.449
Etats-Unis, Colorado	216 (21.6)	1	254 (25.4)	1.3 (0.81 - 2.09)	220 (22)	0.85 (0.53 - 1.36)	310 (31)	0.5 (0.32 - 0.78)	< 0.001	1.29 (0.77 - 2.17)	1.06 (0.63 - 1.79)	0.67 (0.41 - 1.11)	0.062
Etats-Unis, Illinois	725 (18.5)	1	1025 (26.1)	1.27 (0.99 - 1.62)	978 (24.9)	1.03 (0.81 - 1.32)	1196 (30.5)	0.85 (0.67 - 1.08)	0.019	1.18 (0.91 - 1.54)	1.04 (0.8 - 1.35)	1.12 (0.87 - 1.45)	0.661

*valeur de p pour la variable âge catégorisée et analysée comme variable continue.

** ajustée sur la topographie et genre.

6.3.3. Efficacité de systèmes de santé

Dans le tableau 6.8 nous présentons les résultats de la régression logistique qui a analysé les cas selon les systèmes de santé. Nous pouvons observer que pour les cancers de la cavité buccale, les Etats-Unis ont eu plus de diagnostics précoces quand on les compare aux systèmes de santé de référence (33% pour les hommes et 31% pour les femmes). Les systèmes les moins efficaces ont présenté 104% plus de cas diagnostiqués à des stades tardifs chez les hommes ; chez les femmes les valeurs n'étaient pas significatives). Concernant la même analyse, mais pour les cancers localisés dans l'oropharynx, aucune valeur significative a été observée, ce qui démontre que le diagnostic tardif est généralisé. Ces résultats permettent de mettre en évidence les différences entre les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Tableau 6.8. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les stades avancés de cancers de la cavité buccale, parmi les hommes et les femmes en relation au niveau d'efficacité du système de santé.

Cavité buccale					
Hommes	n	OR univarié	p	OR ajusté sur l'âge	p
Plus efficaces	2,272	1.00		1.00	
Etats-Unis	3,844	0.65 (0.55 - 0.76)	< 0.001	0.67 (0.57 - 0.78)	< 0.001
Moins efficaces	2,306	2.05 (1.74 - 2.41)	< 0.001	2.04 (1.73 - 2.39)	< 0.0005
Femmes					
Plus efficaces	1,031	1.00		1.00	
Etats-Unis	2,552	0.72 (0.58 - 0.9)	0.003	0.69 (0.56 - 0.86)	0.001
Moins efficaces	377	1.29 (0.96 - 1.74)	0.090	1.3 (0.97 - 1.75)	0.083
Oropharynx					
Hommes	n	OR univarié	p	OR ajusté sur l'âge	p
Plus efficaces	2,389	1.00		1.00	
Etats-Unis	4,894	1.07 (0.9 - 1.28)	0.428	1.09 (0.91 - 1.3)	0.343
Moins efficaces	1,953	0.84 (0.7 - 1.02)	0.084	0.84 (0.69 - 1.01)	0.067
Femmes					
Plus efficaces	716	1.00		1.00	
Etats-Unis	1,426	0.92 (0.69 - 1.23)	0.591	0.91 (0.68 - 1.22)	0.537
Moins efficaces	175	0.75 (0.48 - 1.16)	0.197	0.75 (0.48 - 1.16)	0.197

6.3.4. Analyse de T, N et M par sous-localisation

Concernant l'analyse des composants T, N et M, nous l'avons effectuée séparément pour chacun de ces facteurs. Le tableau 6.9 présente les odds ratio pour le diagnostic des tumeurs ayant une taille supérieure à 4 cm ou envahissant les structures adjacentes. Comparées aux tumeurs situées dans les deux tiers antérieurs de la langue, les tumeurs de la face interne des lèvres sont de taille inférieure. Par ailleurs, toutes les autres sous-localisations, à l'exception du palais mou, ont présentées des tumeurs diagnostiquées comme T3 ou T4. Les risques les plus importants ont été observés pour les tumeurs de l'oropharynx (OR 2.69 ; IC 2.37-3.07) et celles des gencives (OR 2.47 ; IC 2.11-2.90).

Tableau 6.9. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les tumeurs diagnostiquées à une taille supérieure à 4 centimètres ou envahissant les structures adjacentes, selon les sous-localisations.

			T				
	T1/T2 n(%)	T3/T4 n(%)	OR	Univarié	p	OR ajusté (multivarié)*	p
Langue (C02)	2032 (65.1)	1089 (34.9)		1		1	
Face interne de lèvres**	257 (90.2)	28 (9.8)	0.2 (0.14 - 0.3)		< 0.001	0.21 (0.14 - 0.31)	< 0.001
Base de la langue (C01)	1236 (50.2)	1227 (49.8)	1.85 (1.66 - 2.06)		< 0.001	1.96 (1.75 - 2.19)	< 0.001
Gencives (C03)	380 (42.7)	509 (57.3)	2.5 (2.15 - 2.91)		< 0.001	2.47 (2.11 - 2.9)	< 0.001
Plancher buccal (C04)	1372 (59.3)	942 (40.7)	1.28 (1.15 - 1.43)		< 0.001	1.24 (1.11 - 1.39)	< 0.001
Palais dur***	128 (47.4)	142 (52.6)	2.07 (1.61 - 2.66)		< 0.001	2.23 (1.73 - 2.89)	< 0.001
Palais mou (C05.1-2)	474 (67.8)	225 (32.2)	0.89 (0.74 - 1.06)		0.174	0.9 (0.75 - 1.08)	0.262
Autres localisations (C06)	600 (53.1)	530 (46.9)	1.65 (1.44 - 1.89)		< 0.001	1.66 (1.44 - 1.91)	< 0.001
Amygdale (C09)	1779 (53)	1575 (47)	1.65 (1.49 - 1.83)		< 0.001	1.69 (1.53 - 1.88)	< 0.001
Oropharynx (C10)	641 (40)	963 (60)	2.8 (2.48 - 3.17)		< 0.001	2.69 (2.37 - 3.07)	< 0.001

* ajusté sur l'âge, le sexe et le registre du cancer.

**C00.3-5; C00.8.

***C05.0; C05.8-9.

Les OR et IC 95% pour les tumeurs ayant des métastases ganglionnaires sont présentés dans le tableau 6.10. Nous pouvons y observer que les tumeurs moins lymphophiliques, en comparaison à celles de la langue étaient localisées dans la face interne de lèvres, les gencives, le palais (dur et mou). Les tumeurs localisées dans la base de la langue, dans les amygdales et dans l'oropharynx ont significativement présenté plus de métastases ganglionnaires quand on les compare aux tumeurs de la langue.

Tableau 6.10. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour l'envahissement ganglionnaire, selon les sous-localisations.

	N0 n(%)	N1/N2/N3 n(%)	N		N	
			OR Univarié	p	OR Multivarié*	p
Langue (C02)	1803 (62)	1106 (38)	1		1	
Face interne de lèvres**	235 (91.1)	23 (8.9)	0.16 (0.1 - 0.25)	< 0.001	0.17 (0.11 - 0.26)	< 0.001
Base de la langue (C01)	663 (27.1)	1781 (72.9)	4.38 (3.9 - 4.92)	< 0.001	4.64 (4.11 - 5.23)	< 0.001
Gencives (C03)	516 (62.2)	313 (37.8)	0.99 (0.84 - 1.16)	0.89	1.1 (0.94 - 1.3)	0.24
Plancher buccal (C04)	1174 (54.1)	995 (45.9)	1.38 (1.23 - 1.55)	< 0.001	1.28 (1.14 - 1.43)	< 0.001
Palais dur***	160 (65.6)	84 (34.4)	0.86 (0.65 - 1.13)	0.266	0.91 (0.69 - 1.2)	0.498
Palais mou (C05.1-2)	387 (60.4)	254 (39.6)	1.07 (0.9 - 1.27)	0.449	1.05 (0.88 - 1.26)	0.58
Autres localisations (C06)	621 (59.2)	428 (40.8)	1.12 (0.97 - 1.3)	0.113	1.23 (1.06 - 1.43)	0.005
Amygdale (C09)	904 (27.4)	2399 (72.6)	4.33 (3.89 - 4.81)	< 0.001	4.24 (3.8 - 4.73)	< 0.001
Oropharynx (C10)	470 (31.1)	1040 (68.9)	3.61 (3.16 - 4.12)	< 0.001	3.16 (2.76 - 3.62)	< 0.001

* ajusté sur l'âge, le sexe et le registre du cancer.

**C00.3-5; C00.8.

***C05.0; C05.8-9.

Le tableau 6.11 présente le risque de métastase à distance par sous-localisation. Les topographies qui ont présenté le plus de risque étaient le palais dur, l'oropharynx et la base de la langue.

Tableau 6.11. Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les métastases à distance, selon les sous-localisations.

	M					
	M0 n(%)	M1 n(%)	OR Univarié	p	OR Multivarié*	p
Langue (C02)	2622 (97.4)	71 (2.6)	1		1	
Face interne de lèvres**	254 (98.8)	3 (1.2)	0.44 (0.14 - 1.39)	0.162	0.35 (0.11 - 1.12)	0.076
Base de la langue (C01)	2144 (94.7)	120 (5.3)	2.07 (1.53 - 2.79)	< 0.001	2.01 (1.48 - 2.72)	< 0.001
Gencives (C03)	755 (96.2)	30 (3.8)	1.47 (0.95 - 2.27)	0.084	1.4 (0.9 - 2.16)	0.137
Plancher buccal (C04)	1894 (95.7)	85 (4.3)	1.66 (1.2 - 2.28)	0.002	1.65 (1.19 - 2.28)	0.003
Palais dur***	228 (93.8)	15 (6.2)	2.43 (1.37 - 4.31)	0.002	2.26 (1.27 - 4.03)	0.006
Palais mou (C05.1-2)	584 (97.2)	17 (2.8)	1.08 (0.63 - 1.84)	0.792	1.09 (0.63 - 1.87)	0.758
Autres localisations (C06)	971 (97.3)	27 (2.7)	1.03 (0.66 - 1.61)	0.908	1.02 (0.65 - 1.61)	0.917
Amygdale (C09)	2808 (95.8)	123 (4.2)	1.62 (1.2 - 2.18)	0.001	1.54 (1.14 - 2.08)	0.005
Oropharynx (C10)	1340 (94)	86 (6)	2.37 (1.72 - 3.27)	< 0.001	2.14 (1.54 - 2.98)	< 0.001

* ajusté sur l'âge, le sexe et le registre du cancer.

**C00.3-5; C00.8.

***C05.0; C05.8-9.

6.4. Discussion

6.4.1. Caractéristiques sociodémographiques

Les résultats de cette étude montrent des caractéristiques des cas incidents dans les 13 registres du cancer concernés. Nous avons pu observer que certains modèles d'incidence se répètent indépendamment du niveau de développement de pays. Pour la distribution de la topographie, entre cavité buccale et oropharynx nous pouvons observer que dans les pays développés il y a une prédominance de cancers de l'oropharynx, à l'exception des Pays-Bas. Chez les femmes, on trouve plus de cancers de la cavité buccale sans exception. Ces résultats sont en accord avec les résultats précédemment présentés dans le chapitre 1.

Concernant la distribution de l'âge, les femmes sont systématiquement plus âgées que les hommes. Cela peut s'expliquer par le fait qu'en général la consommation de tabac et d'alcool de femmes est inférieure à celle des hommes (Baan et al, 2007). Les femmes ayant de cancers de la cavité buccale sont plus âgées que celles ayant de cancers de l'oropharynx. Cela peut indiquer que chez les femmes la proportion de cancers de l'oropharynx potentiellement attribué au VPH serait plus importante que chez les hommes, au point de montrer une différence systématique entre les moyennes d'âge et la topographie des tumeurs. Chez les hommes, cet écart est plus évident dans les registres américains, cela peut aussi indiquer une incidence plus importante de tumeurs positives au VPH. Les patients atteints d'une tumeur liée au VPH ont tendance à avoir 5 ans de moins en moyenne que ceux atteints des tumeurs causées par l'alcool et le tabac (Ang et al, 2010; Chaturvedi et al, 2008; Dahlstrom et al, 2008; McNeil, 2008; Shillitoe, 2009) et les écarts observés seraient un reflet de cela.

Apparemment le risque d'avoir une tumeur positive au VPH est le même pour les hommes comme pour les femmes (Fakhry et al, 2006). Aux Etats-Unis il est déjà bien établi que les taux d'incidence des cancers de l'oropharynx sont influencés par le VPH, et que la prévalence de tumeurs positives au VPH est plus élevée qu'en Europe (Kreimer et al, 2005). Ces observations renforcent le besoin d'établir des fractions de risque attribuables au VPH par pays, et de tester systématiquement les patients atteints des cancers localisés dans l'oropharynx.

La distribution des différents stades parmi les hommes et les femmes montre qu'en général les femmes sont diagnostiquées plus précocement, cette différence étant significative en Autriche, en Bulgarie, en Biélorussie et dans les trois registres américains. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes ont tendance à plus consulter les services de prévention et le médecin généraliste que les hommes (Galdas et al, 2005; Pinkhasov et al, 2010). Il existe sûrement d'autres facteurs impliqués qui influencent la recherche de services de médecine préventive, comme le statut socio-économique, le niveau d'éducation et les croyances (Galdas et al, 2005), mais nous n'avons pas ces éléments dans notre base de données pour les évaluer.

6.4.2. Stade au diagnostic

Dans la présente étude, nous pouvons vérifier que les cancers de la cavité buccale ont une proportion plus importante de diagnostics précoces que les cancers de l'oropharynx. Ils sont plus facilement détectables à l'inspection visuelle et les symptômes peuvent être plus

facilement perçus par les patients, en raison de l'accessibilité des lésions. Des évidences récentes montrent que le diagnostic précoce peut significativement diminuer la mortalité associé au traitement et peut améliorer la survie générale à long terme (Peacock et al, 2008).

Nous avons observé que les proportions les plus élevées des cancers de la cavité buccale à des stades avancés se trouvent principalement en Biélorussie, à Goiânia (Brésil) et en Bulgarie. Dans ces trois registres, environ 70% des cas ont été diagnostiqués à des stades avancés. En Bulgarie et en Biélorussie les hommes présentaient des proportions plus importantes que les femmes et à Goiânia nous avons observé l'opposé (avec une petite différence entre les deux sexes). Ces trois registres étaient parmi ceux qui ont présenté les taux d'exhaustivité des données les plus élevés. Les seuls registres des pays développés qui ont présenté plus de cas à des stades avancés pour les cancers de la cavité buccale étaient les trois registres suisses (ensembles) et le registre d'Hambourg. Les chiffres provenant des registres suisses doivent être considérés avec précaution dû à leur petit effectif (81 cas).

Pour les cancers de l'oropharynx nous n'avons pas observé beaucoup de variabilité entre les registres, la majorité des cas s'étant présentée à des stades avancés. Le registre ayant la proportion la plus élevée des cas avancés était celui de la Californie (84%). Celui ayant moins de cas avancés était le Colorado (75,4%). Cela montre qu'il existe des différences cliniques entre les deux cancers, et que les caractéristiques des cancers de la cavité buccale semblent plus sensibles à des variations internationales par rapport à celles des cancers de l'oropharynx.

Il existe très peu d'études s'appuyant sur des registres du cancer et qui décrivent le stade des cancers de cavité buccale et de l'oropharynx séparément. Une étude comparable, menée à Thuringe, a trouvé des proportions des stades précoces et avancés semblables à celles que nous avons observées dans notre étude pour les mêmes topographies (Guntinas-Lichius et al, 2009). Les cancers de la cavité buccale ont eu 58,6% des cas diagnostiqués à des stades avancés et ceux de l'oropharynx 83,8% (Guntinas-Lichius et al, 2009). Une autre étude, aux Etats-Unis, a analysé les mêmes topographies, mais a été réalisée avec la base des données du « SEER », qui comporte l'extension de la maladie à la place des stades cliniques (Carvalho et al, 2005). Si on prend en compte les cas ayant une « extension de maladie » attribuée, pendant la période 1998-1999, les cancers de la cavité buccale diagnostiqués à une extension régionale ou métastatique sont 50,4% du total et ceux de l'oropharynx 82,2% (Carvalho et al, 2005). Une autre étude américaine a évalué les cancers de l'oropharynx et 80% (sur 38628 patients) des cas étaient à des stades avancés (Chen et al, 2007). Nous n'avons pas identifié des études provenant des registres de cancer dans des pays en développement qui aient utilisé ces mêmes classifications.

Cependant nous avons identifié des études s'appuyant sur des dossiers médicaux ou recrutant les patients dans des hôpitaux. En Inde au Tata Memorial Hospital, une étude avec des localisations comparables a identifié 71,3% des cancers de la cavité buccale et 86,6% des cancers de l'oropharynx diagnostiqués à des stades avancés (Rao et al, 1998b). Au Venezuela, sur 130 patients atteints des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, 77,7% présentaient un stade clinique III ou IV (Rivera et al, 2008). Dans le groupe contrôle

d'un essai randomisé de dépistage de cancer de la cavité buccale, à Kerala (Inde), 74% des tumeurs étaient avancées (Sankaranarayanan et al, 2005).

Il peut avoir des différences entre les données provenant des registres et celles des hôpitaux. C'est la raison pour laquelle nous avons évité de faire des comparaisons avec des études qui impliquent une sélection stricte des patients, comme les essais thérapeutiques randomisés. En effet, les patients inclus dans des études cliniques sont sélectionnés à l'appui des critères rigoureux et sont principalement traités dans des centres de lutte contre le cancer spécialisés. Donc, ils ne sont pas représentatifs des malades en général (Petti et al, 2010). Des études comparables, tant au niveau des topographies spécifiques, comme au niveau de système de classification de stade sont rares, ce qui empêche d'analyser s'il existe des différences entre ces deux sources de données.

Le stade au diagnostic est un indicateur de la prise de conscience sur la maladie et ses facteurs de risque par le grand public. Egalement le stade constitue un indicateur de qualité du système de soins concernant le dépistage et la détection précoce. Les cancers de la cavité buccale et du pharynx restent encore méconnus, et pourtant dans les pays développés, ils sont responsables de plus de décès que le mélanome et le cancer du col de l'utérus (Ferlay et al, 2010c). La conscientisation des patients ainsi que celle des professionnels de santé est un des facteurs liés au diagnostic précoce. Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont parmi les cancers les moins connus par la population générale. Le fait d'ignorer l'existence de ces cancers est assez courant. Une étude au Royaume-Uni a interrogé 1894 personnes sur

les cancers en général et seulement 56% des personnes avaient déjà entendu parler des cancers oraux ; beaucoup moins que d'autres cancers (Warnakulasuriya et al, 1999). Selon cette même étude 19% des interviewés étaient conscients que l'alcool est un facteur de risque, tandis que pour le tabac le taux de conscientisation était de 76%. En Turquie, une autre étude a constaté que 60,7% des patients d'une clinique dentaire n'avaient jamais entendu parler des cancers oraux (Peker et al, 2010). Dans une population à haut risque, à Kerala, en Inde, 18% des fumeurs, 34% des utilisateurs d'alcool et 25% des personnes ayant l'habitude de la chique de bétel ne savaient pas que ces éléments constituaient des facteurs de risque (Elango et al, 2006). Dans l'Etat de New York, aux Etats-Unis, malgré un taux satisfaisant de conscientisation de la population générale (80% avaient déjà entendu parler des cancers oraux) parmi les moins favorisés et les non-blancs on a constaté la nécessité d'améliorer les connaissances sur les risques et sur la possibilité de dépistage (Oh et al, 2008). Au Sri Lanka 90% des patients se rendant à l'hôpital dentaire universitaire connaissaient les cancers oraux (Ariyawardana et al, 2005), mais il ne s'agissait pas de la population générale. Il existe des évidences qui démontrent la nécessité d'améliorer le niveau de connaissance du public général sur les signes et les symptômes des cancers oraux et des lésions précancéreuses ainsi comme le rôle de l'alcool comme facteur de risque (Carter et al, 2007; Mignogna et al, 2001a; Oh et al, 2008; Warnakulasuriya et al, 1999).

Une autre étude, avec des étudiants universitaires, a identifié que seulement 8% d'entre eux savaient que l'alcool était impliqué dans les cancers oraux (Soares de Lima et al, 2005), et parmi les étudiants en médecine ce taux s'élevait à 33% (Carter et al, 2007). Cette

méconnaissance de l'alcool comme facteur de risque peut être liée au fait que la majorité des campagnes de lutte contre le cancer ciblent plutôt la consommation de tabac et négligent plutôt l'alcool (Soares de Lima et al, 2005). Les connaissances sont également insuffisantes concernant la disponibilité des techniques non-invasives pour dépister ces cancers (Oh et al, 2008).

Tous ces faits attestent que si la maladie et les facteurs de risque ne sont pas connus du public général, les personnes à risque ne se reconnaîtront pas comme telles. Et à ce moment, du fait de la classification de l'infection par VPH comme un facteur de risque pour les cancers de l'oropharynx, il est très important que la population générale ait conscience que cela peut toucher aussi des non-fumeurs et des non-buveurs.

Des stratégies pour mieux informer la population doivent être mises en place. Les actions d'éducation de la santé ne sont pas simples à élaborer pour atteindre les principaux groupes à risque. En Italie, l'effet d'un dépliant informatif a été mesuré un an après sa divulgation, cette intervention a réussi à augmenter les connaissances sur les cancers oraux, mais la conscientisation et la prise des mesures de prévention primaire et secondaire a été observée seulement chez les plus jeunes et plus éduqués (Petti et al, 2007), soit ceux qui en avaient le moins besoin. Il est aussi important de cibler les populations Indo-asiatiques dans les pays où elles constituent des communautés (Canada, Etats-Unis, Royaume-Uni), à cause de la persistance de l'habitude de la chique de bétel (Auluck et al, 2008). Il est fondamental de

trouver des stratégies adaptées à chaque publics, non seulement ceux exposés aux facteurs de risque classiques mais aussi tout le reste de la population.

Il n'y a pas que la population générale qui est touché par le manque d'information. Une autre étude a constaté que le niveau de connaissances des infirmières sur les symptômes et les facteurs de risque était faible, en dépit du fait que la moitié d'entre elles effectuaient des examens de la cavité buccale lors de l'admission à l'hôpital (Carter et al, 2009). Une autre étude, menée à Chicago a constaté que les étudiants en médecine connaissaient mal les procédures de dépistage (Mohyuddin et al, 2008).

L'implication de professionnels de santé en général pourrait aider à améliorer cette situation. En Angleterre, après une intervention éducative, les pharmaciens ont plus orienté les personnes ayant des symptômes de cancer oral vers un médecin ou un dentiste. Avant cet intervention il était plus courant de suggérer des médicaments pour pallier les symptômes (Rogers et al, 2007).

En Europe, ainsi comme dans d'autres régions du monde, il existe des sérieux problèmes d'accès aux systèmes de santé et particulièrement aux soins bucco-dentaires, spécialement par les personnes les moins favorisées (Gomez et al, 2010). Les problèmes pécuniaires sont plus fréquents parmi les patients à risque, avec une histoire de dépendance à l'alcool et au tabac (Peacock et al, 2008), donc ces personnes n'ont pas souvent l'occasion d'être examinés par un professionnel. A Ottawa, au Canada, on n'a pas trouvé d'association entre stade

avancé au diagnostic et facteurs socioéconomiques pour les cancers ORL en général ; mais pour les cancers de la cavité buccale il a été observé que ceux diagnostiqués par un chirurgien dentiste présentaient des stades plus précoces par rapport à celles diagnostiquées par d'autres moyens (Johnson et al, 2010). Une autre étude a observé que les chirurgiens-dentistes reféraient les patients plus rapidement à un spécialiste par rapport aux médecins généralistes (Allison et al, 1998b). Une étude japonaise a observé le contraire (Onizawa et al, 2003). Les patients asymptomatiques ayant un chirurgien-dentiste référent en soins primaires ont tendance à avoir plus d'examens de la cavité buccale par rapport à ceux qui font des visites occasionnelles (Watson et al, 2009) et par conséquent leurs tumeurs sont dépistées à des stades plus précoces (Reid et al, 2006). Cependant, les patients à risque font partie du groupe qui ne va pas régulièrement chez le chirurgien-dentiste (Netuveli et al, 2006).

Ils sont plus fréquemment en contact avec les professionnels des soins primaires (médecins généralistes, infirmières, pharmaciens communautaires) que les chirurgiens-dentistes (Conway et al, 2002; Mignogna et al, 2001b). Il est donc nécessaire d'améliorer leur conscientisation et promouvoir des changements d'habitude, pour inclure l'examen de la cavité buccale et de l'oropharynx dans le protocole d'examen clinique concernant la prévention du cancer, comme il est déjà fait au Etats-Unis concernant la cavité buccale (Smith et al, 2010).

D'autres hypothèses ont été levées sur cette problématique de cas diagnostiqués à des stades avancés. Une d'entre elles serait que le temps écoulé entre les premiers symptômes perçus

par le patient et la recherche d'aide médicale serait liée à des tumeurs diagnostiquées à des stades avancés. L'autre serait le temps passé entre la première consultation et le diagnostic. En Argentine, au Japon et au Royaume-Uni et au Brésil on n'a pas observé de rapport significatif entre les délais plus étendus et les cas diagnostiqués à des stades avancés (Abdo et al, 2007; Morelato et al, 2007; Onizawa et al, 2003; Rogers et al, 2007). Plusieurs études ont mis en évidence que les responsables pour les délais de diagnostic étaient majoritairement les patients (McGurk et al, 2005; McLeod et al, 2005; Morelato et al, 2007) et une autre étude les a associé à une consommation excessive d'alcool (Brouha et al, 2005a). Les hypothèses sur la consommation d'alcool et son association à des délais plus importants se trouvent dans le fait que les patients ayant une consommation excessive d'alcool peuvent avoir peur de consulter un médecin généraliste ou qu'ils peuvent supprimer les symptômes en augmentant cette consommation (Brouha et al, 2005a). En Thaïlande, le fait d'avoir recours à la médecine traditionnelle était un facteur lié au délai du diagnostic (Kerdpon et al, 2001). Les patients peuvent aussi minimiser leur symptômes et imaginer qu'il ne s'agit pas d'une condition grave (Rogers et al, 2010). Une étude menée en Angleterre a trouvé que approximativement 30% de patients atteints des symptômes potentiellement liés à un cancer oral mettent 3 mois ou plus entre la découverte des premiers symptômes et la première consultation (Scott et al, 2008). Dans cette étude, 70% des participants étaient des femmes (Scott et al, 2008), ce qui laisse supposer qu'elles vont plus facilement chercher de l'aide médicale.

Des associations significatives entre le délai et le stade avancé de cancers de l'oropharynx ont été observées (Allison et al, 1998a; Brouha et al, 2005b; Gomez et al, 2009), mais cette

affirmation reste controversée (Brouha et al, 2007; Petti, 2010). Dans une étude américaine, le facteur le plus intensément associé aux diagnostics tardifs était la non-couverture par une assurance ou être couvert par Medicaid (Chen et al, 2007). Cette même étude, mentionne les difficultés d'accès aux soins dentaires.

Comme pour d'autres sujets de recherche concernant les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, l'étude des délais de diagnostic présente beaucoup d'inconsistances dues au manque de comparabilité méthodologique entre les études (Scott et al, 2006). Dans la majorité des études le principal cancer concerné était défini comme « oral cancer » ; certaines études fournissaient une définition avec les sous-localisations impliquées, mais certains n'expliquaient pas quelles étaient ces sous-localisations. Peu d'études ont inclus les cancers de l'oropharynx, qui s'est avéré plus avancé au diagnostic. La rapidité avec laquelle un diagnostic est établi n'assure pas un stade précoce de la tumeur, cela renforce la nécessité de diagnostiquer ces cancers pendant qu'ils sont asymptomatiques (Seoane et al, 2010).

La question du dépistage au sein de la population générale reste controversée, et pour l'instant il n'existe pas de directive générale qui le recommande. Le seul essai randomisé qui a évalué le dépistage a été mené en Inde. Cet essai a constaté une réduction de la mortalité dans le groupe à haut risque, les consommateurs de tabac et d'alcool (Sankaranarayanan et al, 2005). En France, une étude est en train d'être menée pour vérifier si le dépistage des sujets à risque par un ORL peut diminuer la mortalité par ces cancers (Service de Biostatistique et d'Epidémiologie IGR, 2008). Dans la majorité des pays l'incidence est faible, le dépistage de

toute la population ne serait pas avantageux d'un point de vue des coûts et d'efficacité (Mashberg et al, 1989). En Inde, il s'avère avantageux et la meilleure stratégie est de cibler la population à risque et faire que l'inspection visuelle soit effectuée par des agents de santé communautaire (Subramanian et al, 2009).

Il existe aussi le dépistage sous la forme de journées, qui doivent être planifiées de façon très rigoureuse, avec l'adéquation formation des examinateurs, la possibilité d'accès à un diagnostic fiable pour les cas suspects, l'accès aux traitements pour les lésions précancéreuses et les cancers (Antunes et al, 2007). Il est aussi nécessaire de prévoir un système d'information très efficient, ce qui permettra de mesurer l'impact (Antunes et al, 2007). Les programmes communautaires réussissent à avoir une participation plus importante pour les femmes que pour les hommes, il est donc nécessaire de prévoir que le dépistage ait lieu en dehors des horaires de travail (Ramadas et al, 2008). Ce genre de programme peut cibler certaines populations à risque lors des événements sportifs, par exemple (Hapner et al, 2010). Le point en commun de ces études qui décrivent ces activités est l'absence d'information sur le suivi et le pronostic des personnes dépistées.

Les patients à haut risque sont en contact plus fréquemment avec les professionnels des soins primaires (médecins généralistes, infirmières, pharmaciens communautaires) que les chirurgiens-dentistes (Conway et al, 2002; Mignogna et al, 2001b). Dans certains cas, les travailleurs sociaux sont la porte d'entrée du système public. Il est donc nécessaire d'améliorer leur conscientisation et promouvoir des changements d'habitude, pour inclure

l'examen de la cavité buccale et de l'oropharynx dans le protocole d'examen clinique pour la prévention secondaire de ces cancers.

6.4.3. L'efficacité des systèmes de santé

En observant nos résultats, il est clair que concernant le cancer de la cavité buccale aux Etats-Unis, il existe des progrès en relation aux autres territoires couverts par des registres inclus dans cette étude. La majorité des cancers de la cavité buccale est diagnostiqué précocement dans les trois états Américains analysés. Aux Etats-Unis on a réussi à diagnostiquer précocement 33% plus de cas par rapport aux pays ayant les systèmes de santé considérés comme les plus efficaces. Dans les pays ayant les systèmes de santé classés comme moins efficaces le risque d'avoir un cancer de la cavité buccale diagnostiqué à un stade avancé était 2 fois plus important qu'aux Etats-Unis.

Aux Etats-Unis, apparemment, la conscientisation sur le dépistage des cancers de la cavité buccale serait plus développée qu'ailleurs, selon les documents et sociétés que nous avons pu facilement retrouver. L'*American Cancer Society*, le *National Cancer Institute* et la *American Dental Association* conseillent vivement la pratique du dépistage du cancer de la cavité buccale (Lingen, 2010), le contenu est largement disponible en ligne sous la forme de directives. L'*Oral Cancer Foundation* recommande des examens annuels, lors des « check-up » dentaires, dans un site accessible et tourné vers le grand public (Oral Cancer Foundation, 2010). L'*American Cancer Society* recommande de dépister des patients asymptomatiques pour les cancers de la cavité buccale à partir de 20 ans lors des visites de « check-up » chez le

médecin généraliste (Smith et al, 2010). Cela pourrait expliquer la quantité plus importante des cancers de la cavité buccale qui sont dépistés précocement aux Etats-Unis par rapport aux autres pays. Néanmoins, des études doivent être menées afin d'expliquer ces différences et clarifier quels sont les facteurs responsables pour les taux de détection précoce de cancer de la cavité buccale observé dans ces trois états américains, afin de pouvoir les adapter et appliquer dans d'autres contextes.

Les systèmes de santé sont responsables pour l'accès aux soins, or il est difficile d'expliquer pourquoi le système Américain, où il y a beaucoup d'exclus, réussi à diagnostiquer plus précocement des cancers de la cavité buccale que les systèmes le plus efficaces. Il est connu qu'aux Etats-Unis il existe de problèmes d'accès aux soins, principalement concernant les plus démunis, n'ayant pas d'assurance santé. Si nous avons des variables socio-économiques à analyser, probablement des différences concernant le stade de la maladie seraient observées parmi les différents groupes sociaux (Arbes et al, 1996).

Apparemment, les systèmes de santé sont capables de contrôler la mortalité par cancer oral (Petti et al, 2010). Pour cela, il faut que des stratégies soient mises en place afin de faciliter l'identification précoce des cancers avant qu'ils se manifestent par des symptômes, même si l'incidence de ces cancers dans la majorité des pays ne justifie pas de dépistage organisé dans la population générale. Le travail avec la porte d'entrée du système de santé (travailleurs en santé communautaire, infirmiers, médecins généralistes) est très important et l'amélioration de la conscience et des connaissances de la population est fondamentale. Dans les systèmes

permettant des consultations en soins dentaires primaires, les omnipraticiens ont un important rôle à jouer. Encore, il est nécessaire que les consultations soient accessibles aux plus vulnérables et plus à risque, ce qui est loin d'être la règle dans beaucoup des pays, même développés (Netuveli et al, 2006).

6.4.4. Les topographies et ses sous-localisations

Les cancers de la cavité buccale se trouvent à des localisations qui peuvent être identifiées par les patients, soit par inspection visuelle ou par la perception des changements intra oraux, comme des gonflements ou des ulcérations, ce qui les amènera à chercher un professionnel de santé, normalement un chirurgien dentiste. Ces cancers, sont asymptomatiques à des stades précoces, donc le diagnostic des tumeurs initiales est majoritairement occasionnel et se fait au cabinet dentaire à travers d'un examen par inspection visuelle, en absence de symptômes (Holmes et al, 2003).

Pour les cancers de l'oropharynx, le diagnostic est majoritairement fait quand il y a des symptômes comme les maux de gorge ou des otalgies ; et les patients ont plus tendance à chercher un médecin généraliste ou ORL. Les symptômes les plus courants concernant les cancers de l'oropharynx et qui peuvent mener à sa détection sont : l'enrouement, la dysphagie, l'otalgie et l'odynophagie (Chen et al, 2007). Toutefois, quand les patients présentent des symptômes, normalement elles se trouvent déjà à des stades avancées. Aucun symptôme a été significativement lié au diagnostic précoce (Dolan et al, 1998), tant pour les cancers de la cavité buccale que pour ceux de l'oropharynx. Le profil des patients est

également un facteur qui peut retarder la recherche d'aide médicale, spécialement pour ceux considérés comme étant «non à risque», car non-fumeurs et non-buveurs. Le patient du fait d'avoir un mode de vie sain ne va jamais envisager l'hypothèse d'avoir un cancer, et aura tendance à minimiser les symptômes. En outre, tant que le patient n'a pas présenté un cou suspect, les professionnels de santé non-spécialistes n'iront pas se méfier et chercher des tumeurs sur l'oropharynx.

Cliniquement, pour les deux localisations, la manifestation la plus précoce et la plus consistante dans les pays occidentaux est l'érythroplasie, qui se présente asymptomatique, d'apparence inoffensive, principalement chez les buveurs et les fumeurs (Mashberg et al, 1995). Dans une étude américaine, parmi 222 lésions érythroplasiques asymptomatiques localisées dans la cavité buccale, la majorité se localisait sur la région antérieure du plancher buccal (Mashberg et al, 1976). La présence de douleur comme symptôme principal de cancer de la cavité buccale est associée à des stades avancés des cancers de la langue et du plancher buccal (Cuffari et al, 2006). Dans les pays où la chique de bétel est courante, la majorité des tumeurs se trouve sur les muqueuses des joues (de Camargo Cancela et al, 2010b) et la principale lésion précancéreuse observée est la fibrose buccale sous-muqueuse (IARC Screening Group, 2010). Mais avec les migrations et la persistance des habitudes provenant du pays natal, des telles lésions peuvent être observées dans des pays occidentaux (Gupta et al, 2004; IARC Screening Group, 2010; Shetty et al, 1999).

En réalisant cette recherche bibliographique nous avons pu noter que le cancer de l'oropharynx est encore plus négligé que celui de la cavité buccale. Il est vrai que les conditions d'accès à l'oropharynx ne sont pas optimales comme celles pour la cavité buccale. En plus, la majorité des protocoles d'examen ne prévoit pas un regard plus détaillé sur l'oropharynx. Il est nécessaire de développer des techniques accessibles principalement aux médecins généralistes et infirmiers de soins primaires, pour essayer de repérer ces tumeurs le plus rapidement possible, avant que l'envahissement ganglionnaire ait lieu. Les sous-localisations de l'oropharynx se sont montrées beaucoup plus lymphophiles que celles de la cavité buccale. Selon nos données 55,8% de cancers de l'oropharynx classés comme T1 (moins de 2 cm) présentent des adénopathies. Un autre facteur aggravant pour l'oropharynx est l'émergence des cancers liés au VPH, qui a complètement changé le profil des patients. Il n'existe plus seulement les patients à risque « classique », mais aussi des patients qui seraient classés hors risque, donc très difficiles à être identifiés dans la pratique quotidienne. Dans des pays à bas taux d'incidence, on estime qu'un médecin généraliste, en soins primaires, diagnostiquerait en moyenne 2 nouveaux cas pendant sa carrière, pendant que 11% des patients consultent dû aux mêmes symptômes que pour les cancers ORL (Alho et al, 2006). Comme aucun des symptômes des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx n'est pathognomonique, il faut que le professionnel des soins primaires ait la suspicion diagnostique. La majorité des fumeurs et des consommateurs réguliers d'alcool n'ont jamais eu un examen de dépistage de cancer oral, même si ils consultent dans des institutions de santé (Oh et al, 2008). Ces individus sont plus susceptibles de chercher les soins primaires

quand ils présentent des symptômes, les plus fréquents étant des ulcérations ou irritations, pour la cavité buccale et des otalgies ou maux de gorge pour l'oropharynx.

Notre étude présente comme limitation la proportion de cas qui n'avaient pas de stade attribué, mais comme il s'agit d'une étude basée sur des données émanant des populations il est normal que les informations soient moins complètes que celles provenant des registres nosocomiaux. Nous avons préalablement effectué des analyses de la qualité des données et elles ont été satisfaisantes. Le fait que l'étude soit basée sur le stade clinique peut avoir sous-estimé l'impact de la maladie. Il est courant que les tumeurs soient surclassées en taille après leur excision chirurgicale et que un cou qui a priori était N0 soit classé comme N+ après avoir été soumis à la technique du ganglion sentinelle.

Encore une fois la problématique de mieux définir « oral cancer » se pose. Les cancers de l'oropharynx se sont avérés avancés au diagnostic, dans tous les registres sans différence significative entre eux. Mais les données bibliographiques concernant son dépistage sont rares, et encore une fois quand on les retrouve, fréquemment ils sont groupés avec la cavité buccale. Alors cela produit de l'information anarchique et incomparable (Khan et al, 2007). Il est nécessaire que le cancer de l'oropharynx soit moins négligé, cette maladie doit être traitée comme une maladie distincte des cancers de la cavité buccale. Cela peut être attesté par nos résultats où on voit que les tumeurs localisées sur les amygdales, l'oropharynx et la base de la langue sont plus enclins à présenter des envahissements ganglionnaires et des métastases à distance.

Il existe le besoin de faire plus d'efforts pour détecter les cancers de l'oropharynx précocement et de mieux impliquer les professionnels des soins primaires, dans tous les territoires concernés par notre étude. Les lignes directives de dépistage doivent être adaptées selon le contexte et les caractéristiques de la maladie dans chaque pays, principalement concernant les sous-localisations les plus courantes pour orienter le dépistage (Uti et al, 2006). Ces sous-localisations sont très variables selon la localisation géographique (de Camargo Cancela et al, 2010b). Il est donc nécessaire de revoir les protocoles, principalement dans les pays où l'incidence des cancers de l'oropharynx est aussi ou plus importante que celle des cancers de la cavité buccale. L'éducation de professionnels de soins primaires se fait nécessaire en ce qui concerne les facteurs de risque classiques de la maladie et le profil des patients qui ne les présentent pas, qui seraient plus sujet à avoir des cancers de l'oropharynx.

7. Considérations finales

Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx se retrouvent dans des localisations contiguës et partagent des facteurs de risque communs. Cela a justifié pendant longtemps le rassemblement des cas, du fait que l'incidence de ces deux localisations prises séparément n'est pas suffisamment élevée par rapport à d'autres cancers. Donc, les données publiées sont difficilement comparables et pour la majorité des études épidémiologiques elles ne correspondent pas à la réalité clinique. Cette situation commence à changer du fait de la reconnaissance du VPH comme un facteur de risque aux cancers de l'oropharynx, ce qui oblige les études à mieux définir le site anatomique et empêche le rassemblement des cas. Donc on est face à des études qui présentent une meilleure définition anatomique et qui fournissent des données plus détaillées et plus fiables. Dans la première partie de cette étude nous avons réorganisé les données d'incidence, en fournissant des taux séparément pour la cavité buccale (de Camargo Cancela et al, 2010b) et l'oropharynx afin de défaire les *misclassifications* et de fournir des taux d'incidence détaillés. Il est important de connaître ces taux afin de savoir où sont localisés les carcinomes dans les régions du monde. Pour l'instant nous ne disposons pas d'éléments pour classer les carcinomes de l'oropharynx en VPH + ou – dans les registres du cancer, mais dans le futur cette information sera indispensable car elle permettra de mieux identifier les populations à risque. Actuellement des discussions sont en cours pour arriver à un consensus pour définir les critères de positivité ou négativité pour le VPH (Robinson et al, 2010). Par ailleurs, cette information aidera à définir les besoins de vaccination, y compris les adolescents de sexe masculin. Comme le besoin dépend directement de l'incidence, cette vaccination ne serait probablement pas cout-effective dans tous les pays pour effectuer la prévention primaire du cancer de l'oropharynx.

La standardisation des méthodes de détection du VPH afin de définir le statut de la tumeur comme positive ou négative aurait aussi des implications cliniques dues au meilleur pronostic des tumeurs VPH+ et permettra une évaluation systématique de la survie des patients par rapport à leur statut sérologique.

Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont des cancers très sensibles aux facteurs de risque et leur modèle d'incidence change beaucoup sur le plan géographique. Ces différences sont observées concernant le taux d'incidence, la sous-localisation et aussi les taux d'incidence spécifiques par âge.

La deuxième partie, effectuée avec les données des registres du cancer montre qu'il reste encore beaucoup des difficultés à surmonter concernant le recueil du stade TNM. Un nombre important de données manquantes et incomplètes a été observé. Il est important de rappeler que nous avons utilisé un système de classification plus complexe mais qui possède des avantages quand on le compare aux autres systèmes plus sommaires. Le système TNM constitue un très bon indicateur d'état diagnostic dans une population notamment en fournissant la taille approximative de la tumeur. Le fait d'avoir les données d'envahissement ganglionnaire constitue également une source d'information qui permet d'évaluer le comportement de la maladie selon les topographies, la morphologie et la taille des tumeurs. D'où l'importance de changer le statut de l'information de stade de variable optionnelle à variable standard, comme c'est déjà le cas aux Etats-Unis depuis 2004. Le stade sert aussi à catégoriser les malades en groupes comparables et il serait utile pour des comparaisons

internationales et pour le contrôle de qualité des systèmes de soins. L'inclusion de cette variable comme standard dans les registres du cancer pourrait être viabilisée par la formation du personnel et par le renforcement de son rôle dans la mesure de l'impact du cancer dans la société (de Camargo Cancela et al, 2010a).

Finalement, la dernière partie de cette thèse a permis de mieux distinguer et clarifier les différences entre les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. Nous avons constaté qu'aux États-Unis, le diagnostic des cancers de la cavité buccale se faisait plus précocement dans les trois états étudiés que dans les autres pays/régions participant à cette étude. Dans la région Nord-Est des Pays-Bas et à Munich nous avons observé que les taux de diagnostic précoce du cancer de la cavité buccale chez les hommes sont de l'ordre de 50%. Cela ouvre une ligne de recherche pour investiguer quels seraient les facteurs liés à ces faits, une fois que le système de santé américain est connu pour ses inégalités d'accès. Nous n'avons pas exploité les différences ethniques ou socio-économiques, mais probablement les plus vulnérables présenteraient des indicateurs moins favorables que ceux observés dans la population générale. Dans les pays comme la Bulgarie et la Biélorussie, on peut imaginer comme hypothèse les difficultés d'accès aux soins, particulièrement chez les populations rurales. Au Brésil, le diagnostic tardif est probablement dû au caractère socio-économique du cancer de la cavité buccale qui peuvent être liés au retard du patient en consulter un professionnel de santé. Enfin, il est nécessaire de penser à des stratégies de prévention primaire et secondaire des cancers de la cavité orale et de l'oropharynx.

Cette étude présente comme limite, l'importante proportion de cas présentant des données manquantes et incomplètes. Cependant, aucune autre étude comparative similaire n'a été identifiée. L'information la plus pertinente concerne les différences entre les cancers de la cavité buccale et l'oropharynx. Les cancers de l'oropharynx se sont présentés à des stades beaucoup plus avancés que ceux de la cavité buccale et nous n'avons pas observé de différences entre les pays/registres étudiés, ainsi que entre les hommes et les femmes. Certes, cette situation est en rapport avec l'histoire naturelle de la maladie, qui est asymptomatique à des stades précoces et que produit l'envahissement ganglionnaire plus rapidement que les tumeurs localisées dans la cavité buccale. D'où l'intérêt de détecter les tumeurs avant les symptômes.

Le dépistage organisé de la population générale n'est pas recommandé car le seul essai randomisé, conduit en Inde, a permis la diminution de la mortalité par cancer de la cavité buccale chez les sujets à risque. La majorité des associations d'odontologues recommande un examen de dépistage à chaque visite initiale du patient au cabinet, idéalement une fois par an. Or les protocoles pour l'examen de la cavité buccale sont bien établis, et en général ils ne prévoient pas de regarder plus en détail la partie visible de l'oropharynx. Ces résultats attestent qu'il serait nécessaire de prendre en compte cette région anatomique dans les examens de dépistage, effectués par le chirurgien-dentiste, le médecin généraliste ou les infirmiers, et ajouter la palpation des régions où l'inspection visuelle ne peut pas être effectuée. L'important à ce stade serait la détection des anomalies sur la muqueuse afin d'adresser le patient à un spécialiste ORL.

Le modèle d'incidence change beaucoup selon les habitudes locales, donc ces recommandations ne sont pas applicables partout. Il est important de bien connaître le comportement de la maladie dans la région où la pratique clinique se déroule. Ce travail de recherche, malgré les limitations, apporte comme nouvelle information l'égalité des pays étudiés face au diagnostic du cancer de l'oropharynx. Probablement, pour le cancer de la cavité buccale, aux Etats-Unis les chirurgiens-dentistes et la conscientisation du grand public seraient les responsables de cette détection précoce. L'*American Dental Association* diffuse au public des campagnes informatives par la télévision, la radio, internet et *outdoors*, fait qui n'est pas observé dans d'autres pays inclus dans cette étude. Il y existe aussi la diffusion des aides diagnostiques, à l'usage du chirurgien dentiste, mais cette étude n'est pas capable d'évaluer l'impact de ces produits ainsi que de ces campagnes de conscientisation. Mais, ces démarches ne s'appliquent pas aux cancers de l'oropharynx. Le dépistage du cancer de l'oropharynx reste un défi et il n'existe pas encore de stratégie définie pour améliorer cette situation.

Dans le futur, la validation des tests salivaires de marqueurs tumoraux pourrait constituer un outil pour aider à diagnostiquer plus précocement ces tumeurs ainsi qu'assurer le suivi des lésions précancéreuses par des médecins généralistes, mais à ce jour aucun test biologique n'est validé. Toutefois il est encore nécessaire d'améliorer les informations concernant le stade par les registres du cancer afin de pouvoir évaluer l'impact des nouvelles technologies et des interventions. Egalement, les professionnels des soins primaires doivent être plus

conscients des facteurs de risque et de l'existence d'une classe des patients qui ne correspond pas à ces facteurs classiques. L'agressivité biologique des cancers de l'oropharynx mérite d'être étudiée plus profondément, car ces tumeurs n'ont pas présenté de diagnostic précoce dans aucun des registres du cancer étudiés, malgré les différences entre les niveaux socio-économique des pays. La situation réelle est probablement encore plus dramatique car nous avons évalué le stade clinique qui parfois sous-estime le niveau d'envahissement des cancers

8. Références

STATA software [computer program]. Version 11.0. College Station, Texas 77845 USA, Stata Corp.: 2009.

ABDO EN, GARROCHO AA, BARBOSA AA, et al. Time elapsed between the first symptoms, diagnosis and treatment of oral cancer patients in Belo Horizonte, Brazil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 Dec;12(7):E469-E473.

ADAMI HO, MCLAUGHLIN JK, HSING AW, et al. Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992 Sep;3(5):419-25.

ADAMS J, AUDISIO RA, WHITE M, et al. Age-related variations in progression of cancer at diagnosis and completeness of cancer registry data. *Surg Oncol* 2004 Dec;13(4):175-9.

ADAMS J, WHITE M, FORMAN D. Are there socioeconomic gradients in stage and grade of breast cancer at diagnosis? Cross sectional analysis of UK cancer registry data. *BMJ* 2004 Jul 17;329(7458):142.

ALHO OP, TEPPU H, MANTYSELKA P, et al. Head and neck cancer in primary care: presenting symptoms and the effect of delayed diagnosis of cancer cases. *CMAJ* 2006 Mar 14;174(6):779-84.

ALLISON P. Effectiveness of screening for oral cancer not proven. *Evid Based Dent* 2004;5(2):40-1.

ALLISON P, FRANCO E, BLACK M, et al. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* 1998 Mar;34(2):147-53.

ALLISON P, FRANCO E, FEINE J. Predictors of professional diagnostic delays for upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* 1998 Mar;34(2):127-32.

ALTIERI A, BOSETTI C, GALLUS S, et al. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol* 2004 Oct;40(9):904-9.

ANG KK, HARRIS J, WHEELER R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010 Jul 1;363(1):24-35.

ANTUNES JL, TOPORCOV TN, WUNSCH-FILHO V. [The effectiveness of the oral cancer prevention and early diagnosis program in Sao Paulo, Brazil]. *Rev Panam Salud Publica* 2007 Jan;21(1):30-6.

ARBES SJ, SLADE GD. Racial differences in stage at diagnosis of screenable oral cancers in North Carolina. *J Public Health Dent* 1996;56(6):352-4.

ARGIRIS A, KARAMOUZIS MV, RABEN D, et al. Head and neck cancer. *Lancet* 2008 May 17;371(9625):1695-709.

ARIYAWARDANA A, VITHANAARACHCHI N. Awareness of oral cancer and precancer among patients attending a hospital in Sri Lanka. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005 Jan;6(1):58-61.

ARMSTRONG BK. The role of the cancer registry in cancer control. *Cancer Causes Control* 1992 Nov;3(6):569-79.

ATTNER P, DU J, NASMAN A, et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer* 2010 Jun 15;126(12):2879-84.

AULUCK A, HISLOP G, BAJDIK C, et al. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer* 2010 Mar 24.

AULUCK A, ROSIN MP, HISLOP G. Oral cancer awareness among immigrant Indo-Canadian community of Vancouver, BC. *Rural Remote Health* 2008 Apr;8(2):1004.

BAAN R, STRAIF K, GROSSE Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007 Apr;8(4):292-3.

BABOR TF, CAETANO R. Evidence-based alcohol policy in the Americas: strengths, weaknesses, and future challenges. *Rev Panam Salud Publica* 2005 Oct;18(4-5):327-37.

BAGNARDI V, BLANGIARDO M, LA VECCHIA C, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001 Nov 30;85(11):1700-5.

BALARAM P, SRIDHAR H, RAJKUMAR T, et al. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer* 2002 Mar 20;98(3):440-5.

BARNES L, FAN C-Y. Pathology of the Head and Neck: Basic considerations and New Concepts. In: Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EYN, editors. *Cancer of the Head and Neck*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 29-48.

BARRA S, FRANCESCHI S, NEGRI E, et al. Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus in an Italian area with high wine consumption. *Int J Cancer* 1990 Dec 15;46(6):1017-20.

BEAGLEHOLE R, YACH D. Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. *Lancet* 2003 Sep 13;362(9387):903-8.

BENARD VB, JOHNSON CJ, THOMPSON TD, et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer* 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2910-8.

BENATEAU H, BABIN E, SOUBEYRAND E, et al. [Detection of the sentinel node in squamous-cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Preliminary study]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2005 Nov;106(5):281-6.

BENEGAL V. India: alcohol and public health. *Addiction* 2005 Aug;100(8):1051-6.

BERRINO F, GATTA G. Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. *Eur J Cancer* 1998 Dec 1;34(14):2154-61.

BETTENDORF O, PIFFKO J, BANKFALVI A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol* 2004 Feb;40(2):110-9.

BHURGRI Y. Cancer of the oral cavity - trends in Karachi South (1995-2002). *Asian Pac J Cancer Prev* 2005 Jan;6(1):22-6.

BHURGRI Y, BHURGRI A, HUSSAINY AS, et al. Cancer of the oral cavity and pharynx in Karachi--identification of potential risk factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003 Apr;4(2):125-30.

BLOT WJ, MCLAUGHLIN JK, WINN DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988 Jun 1;48(11):3282-7.

BOFFETTA P, HECHT S, GRAY N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008 Jul;9(7):667-75.

BOFFETTA P, YE W, ADAMI HO, et al. Risk of cancers of the lung, head and neck in patients hospitalized for alcoholism in Sweden. *Br J Cancer* 2001 Sep 1;85(5):678-82.

BONIOL M, HEANUE M. Age-standardisation and Denominators. In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., editors. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. Lyon: IARC; 2008. p. 111-5.

BOSETTI C, FRANCESCHI S, NEGRI E, et al. Changing socioeconomic correlates for cancers of the upper digestive tract. *Ann Oncol* 2001 Mar;12(3):327-30.

BOY S, VAN RENSBURG EJ, ENGELBRECHT S, et al. HPV detection in primary intra-oral squamous cell carcinomas--commensal, aetiological agent or contamination? *J Oral Pathol Med* 2006 Feb;35(2):86-90.

BOYLE P, LEVIN B. *World Cancer Report 2008*. Lyon: IARC Press; 2008.

BRAAKHUIS BJ, VISSER O, RENE LC. Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults. *Oral Oncol* 2009 May 18.

BRAND DA, SAISANA M, RYNN LA, et al. Comparative analysis of alcohol control policies in 30 countries. *PLoS Med* 2007 Apr;4(4):e151.

BRAY F, PARKIN DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009 Mar;45(5):747-55.

BRAY I, BRENNAN P, BOFFETTA P. Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer* 2000 Jul 1;87(1):122-8.

BRENNAN P, BOFFETTA P. Mechanistic Considerations in the Molecular Epidemiology of Head and Neck Cancer. In: Buffler P, Rice J, Baan R, Bird M, Boffetta P, editors. *Mechanisms of Carcinogenesis - Contributions of Molecular Epidemiology*. Lyon: IARC; 2004. p. 393-411.

BROCKLEHURST P, KUJAN O, GLENNY AM, et al. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD004150.

BROUHA X, TROMP D, HORDIJK GJ, et al. Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2005 May;125(5):552-6.

BROUHA XD, TROMP DM, HORDIJK GJ, et al. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck* 2005 Nov;27(11):939-45.

BROUHA XD, TROMP DM, KOOLE R, et al. Professional delay in head and neck cancer patients: analysis of the diagnostic pathway. *Oral Oncol* 2007 Jul;43(6):551-6.

BROWN LM, GRIDLEY G, DIEHL SR, et al. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. *Cancer* 2001 Oct 15;92(8):2102-8.

BSOUL SA, HUBER MA, TEREZHALMY GT. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: a comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pract* 2005 Nov 15;6(4):1-16.

CALIFORNIA CANCER REGISTRY. Cancer Reporting in California: Abstracting and Coding Procedures for Hospitals. California Cancer Reporting System Standards. 8th ed. Sacramento: California Department of Health Services, Cancer Surveillance Section; 2007.

CAMPISI G, PANZARELLA V, GIULIANI M, et al. Human papillomavirus: its identity and controversial role in oral oncogenesis, premalignant and malignant lesions (review). *Int J Oncol* 2007 Apr;30(4):813-23.

CANCELA MC, RAMADAS K, FAYETTE JM, et al. Alcohol intake and oral cavity cancer risk among men in a prospective study in Kerala, India. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009 Aug;37(4):342-9.

CAPASSO LL. Antiquity of cancer. *Int J Cancer* 2005 Jan 1;113(1):2-13.

CAPLAN DJ, WEINTRAUB JA. The oral health burden in the United States: a summary of recent epidemiologic studies. *J Dent Educ* 1993 Dec;57(12):853-62.

CARINCI F, PELUCCHI S, FARINA A, et al. Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998 Dec;36(6):440-5.

CARLOS DE VICENTE J, JUNQUERA GUTIERREZ LM, ZAPATERO AH, et al. Prognostic significance of p53 expression in oral squamous cell carcinoma without neck node metastases. *Head Neck* 2004 Jan;26(1):22-30.

CARTER LM, HARRIS AT, KAVI VP, et al. Oral cancer awareness amongst hospital nursing staff: a pilot study. *BMC Oral Health* 2009;9:4.

CARTER LM, OGDEN GR. Oral cancer awareness of undergraduate medical and dental students. *BMC Med Educ* 2007;7:44.

CARVALHO AL, NISHIMOTO IN, CALIFANO JA, et al. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005 May 1;114(5):806-16.

CASTELLSAGUE X, QUINTANA MJ, MARTINEZ MC, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2004 Feb 20;108(5):741-9.

CHATURVEDI AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health* 2010 Apr;46(4 Suppl):S20-S26.

CHATURVEDI AK, ENGELS EA, ANDERSON WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008 Feb 1;26(4):612-9.

CHEN AY. Quality initiatives in head and neck cancer. *Curr Oncol Rep* 2010 Mar;12(2):109-14.

CHEN AY, SCHRAG NM, HALPERN MT, et al. The impact of health insurance status on stage at diagnosis of oropharyngeal cancer. *Cancer* 2007 Jul 15;110(2):395-402.

CHOI SY, KAHYO H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Epidemiol* 1991 Dec;20(4):878-85.

COJOCARIU OM, HUGUET F, LEFEVRE M, et al. [Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers]. *Bull Cancer* 2009 Apr;96(4):369-78.

COLE P, RODU B, MATHISEN A. Alcohol-containing mouthwash and oropharyngeal cancer: a review of the epidemiology. *J Am Dent Assoc* 2003 Aug;134(8):1079-87.

CONWAY DI, BREWSTER DH, MCKINNEY PA, et al. Widening socio-economic inequalities in oral cancer incidence in Scotland, 1976-2002. *Br J Cancer* 2007 Mar 12;96(5):818-20.

CONWAY DI, MACPHERSON LM, GIBSON J, et al. Oral cancer: prevention and detection in primary dental healthcare. *Prim Dent Care* 2002 Oct;9(4):119-23.

CONWAY DI, PETTICREW M, MARLBOROUGH H, et al. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2008 Jun 15;122(12):2811-9.

CUFFARI L, TESSEROLI DE SIQUEIRA JT, NEMR K, et al. Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 Jul;102(1):56-61.

CURADO MP. Techniques of registration. In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., editors. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. Lyon: IARC; 2007. p. 73-101.

CURADO MP, EDWARDS B, FERLAY J, et al. Comparability and quality of data. In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IX. Lyon: IARC; 2008a. p. 73-101.

CURADO MP, EDWARDS B, SHIN HR, et al. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IX. Lyon: 2008b.

CURADO MP, VOTI L, SORTINO-RACHOU AM. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for the improvement of cancer care. *Cancer Causes Control* 2008 Dec 28c.

CUTLER DM, GLAESER EL. Why do Europeans smoke more than Americans? National Bureau of Economic Research 2006. Working Paper 12124 Available from: <http://www.nber.org/papers/w12124>. Accessed 2009 Mar 31.

D'SOUZA G, KREIMER AR, VISCIDI R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1944-56.

DAHLGREN L, DAHLSTRAND HM, LINDQUIST D, et al. Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. *Int J Cancer* 2004 Dec 20;112(6):1015-9.

DAHLSTROM KR, LITTLE JA, ZAFEREO ME, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smoker-never drinkers: a descriptive epidemiologic study. *Head Neck* 2008 Jan;30(1):75-84.

DAL ML, LA VC, POLESEL J, et al. Alcohol drinking outside meals and cancers of the upper aero-digestive tract. *Int J Cancer* 2002 Dec 1;102(4):435-7.

DASANAYAKE AP, SILVERMAN AJ, WARNAKULASURIYA S. Mate drinking and oral and oro-pharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2010 Feb;46(2):82-6.

DE CAMARGO CANCELA M, CHAPUIS F, CURADO MP. Abstracting stage in population-based cancer registries: the example of oral cavity and oropharynx cancers. *Cancer Epidemiol* 2010 Aug;34(4):501-6.

DE CAMARGO CANCELA M, VOTI L, GUERRA-YI M, et al. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. *Head Neck* 2010 Mar;32(3):357-67.

DE CARVALHO JA, GARCIA RA. [The aging process in the Brazilian population: a demographic approach]. *Cad Saude Publica* 2003 May;19(3):725-33.

DE OLIVEIRA LR, RIBEIRO-SILVA A, ZUCOLOTO S. Prognostic impact of p53 and p63 immunoexpression in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2007 Apr;36(4):191-7.

DE RIJKE JM, SCHOUTEN LJ, SCHOUTEN HC, et al. Age-specific differences in the diagnostics and treatment of cancer patients aged 50 years and older in the province of Limburg, The Netherlands. *Ann Oncol* 1996 Sep;7(7):677-85.

DE VRIES E, BRAY FI, EGGERMONT AM, et al. Monitoring stage-specific trends in melanoma incidence across Europe reveals the need for more complete information on diagnostic characteristics. *Eur J Cancer Prev* 2004 Oct;13(5):387-95.

DELEYIANNIS FW, THOMAS DB, VAUGHAN TL, et al. Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 Apr 17;88(8):542-9.

DIAZ EM, KIES MS, STURGIS EM, et al. Head and Neck. In: Kufe D W, Bast R C, Hait W N, Hong W K, Pollock R E, Weichselbaum R R, et al., editors. *Cancer Medicine*. 7 ed. Hamilton: BC Decker; 2006. p. 1131-78.

DIAZ EM, STURGIS EM, LARAMORE GE, et al. Neoplasms of the Head and Neck. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, et al., editors. *Cancer Medicine* 6. 6th ed. Hamilton, London: BC Decker Inc.; 2003.

DIKSHIT RP, KANHERE S. Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer: a population-based case-control study in Bhopal, India. *Int J Epidemiol* 2000 Aug;29(4):609-14.

DOLAN RW, VAUGHAN CW, FULEIHAN N. Symptoms in early head and neck cancer: an inadequate indicator. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998 Nov;119(5):463-7.

DOMANOWSKI G, VAUGHAN CW. Pathology: Squamous Cell Carcinoma. *eMedicine* 2007 February 14. Available from: <http://www.emedicine.com/ent/topic671.htm>. Accessed 2007 Aug 27.

DOOBAREE IU, LANDIS SH, LINKLATER KM, et al. Head and neck cancer in South East England between 1995-1999 and 2000-2004: An estimation of incidence and distribution by site, stage and histological type. *Oral Oncol* 2009 Feb 27.

DOS SANTOS SILVA I. Mesures de la survenue des maladies et d'autres événements de santé. *Epidémiologie du Cancer: Principes et Méthodes*. Lyon: Organisation Mondiale de la Santé, Centre International de Recherche sur le Cancer; 1999. p. 61-88.

EDWARDS DM, JONES J. Incidence of and survival from upper aerodigestive tract cancers in the U.K.: the influence of deprivation. *Eur J Cancer* 1999 Jun;35(6):968-72.

ELANGO JK, GANGADHARAN P, SUMITHRA S, et al. Trends of head and neck cancers in urban and rural India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006 Jan;7(1):108-12.

ENGEL J, LUDWIG MS, SCHUBERT-FRITSCHLE G, et al. Cancer prevention and the contribution of cancer registries. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(6):331-9.

ENGSTROM PF, CLAPPER ML, SCHNOLL RA. Prevention of Tobacco Related Cancers. In: Kufe D W, Bast R C, Hait W N, Hong W K, Pollock R E, Weichselbaum R R, et al., editors. *Cancer Medicine*. Hamilton: BC Decker; 2006. p. 354-62.

EVANS DB, TANDON A, MURRAY CJ, et al. Comparative efficiency of national health systems: cross national econometric analysis. *BMJ* 2001 Aug 11;323(7308):307-10.

FAKHRY C, GILLISON ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006 Jun 10;24(17):2606-11.

FERLAY J, BRAY F, PISANI P, et al. Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No 5 2004. (2.0) Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>. Accessed 2009 Mar 31.

FERLAY J, PARKIN DM, CURADO MP, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I to IX: IARC CancerBase No. 9 [Internet]. Lyon, France: International Agency for

Research on Cancer 2010a. Available from: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/ci5plus.htm>. Accessed 2010 Aug 31a.

FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Jun 17b.

FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, et al. Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. IARC 2010c. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 2010 Jul 23c.

FIORETTI F, BOSETTI C, TAVANI A, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncol* 1999 Jul;35(4):375-8.

FRANCESCHI S, BIDOLI E, HERRERO R, et al. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* 2000 Jan;36(1):106-15.

FRANCESCHI S, FAVERO A, CONTI E, et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer* 1999 May;80(3-4):614-20.

FRANCESCHI S, LEVI F, LA VC, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1999 Sep 24b;83(1):1-4.

FRANCESCHI S, TALAMINI R, BARRA S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990 Oct 15;50(20):6502-7.

FRITZ A, PERCY C, JACK A, et al. Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie. 3ème ed. Geneva: World Health Organization; 2008.

GALDAS PM, CHEATER F, MARSHALL P. Men and health help-seeking behaviour: literature review. *J Adv Nurs* 2005 Mar;49(6):616-23.

GARAVELLO W, BERTUCCIO P, LEVI F, et al. The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Int J Cancer* 2010 Jul 1;127(1):160-71.

GARAVELLO W, FOSCHI R, TALAMINI R, et al. Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2008 Apr 15;122(8):1827-31.

GARROTE LF, HERRERO R, REYES RM, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* 2001 Jul 6;85(1):46-54.

GENDEN EM, FERLITO A, SILVER CE, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010 Jul;267(7):1001-17.

GHOSHAL S, MALLICK I, PANDA N, et al. Carcinoma of the buccal mucosa: analysis of clinical presentation, outcome and prognostic factors. *Oral Oncol* 2006 May;42(5):533-9.

GILLISON ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007 Aug;29(8):779-92.

GILLISON ML, D'SOUZA G, WESTRA W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008 Mar 19;100(6):407-20.

GILMORE A, POMERLEAU J, MCKEE M, et al. Prevalence of smoking in 8 countries of the former Soviet Union: results from the living conditions, lifestyles and health study. *Am J Public Health* 2004 Dec;94(12):2177-87.

GIROD A, MOSSERI V, JOUFFROY T, et al. Women and squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: is there something new? *J Oral Maxillofac Surg* 2009 Sep;67(9):1914-20.

GOLDENBERG D. Mate: a risk factor for oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2002 Oct;38(7):646-9.

GOMEZ I, SEOANE J, VARELA-CENTELLES P, et al. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci* 2009 Oct;117(5):541-6.

GOMEZ I, WARNAKULASURIYA S, VARELA-CENTELLES PI, et al. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral Dis* 2010 May;16(4):333-42.

GOSPODAROWICZ MK, MILLER D, GROOME PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004 Jan 1;100(1):1-5.

GOURIN CG, PODOLSKY RH. Racial disparities in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2006 Jul;116(7):1093-106.

GREENE FL, BALCH CM, HALLER DG, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. American Joint Committee on Cancer; 2002.

GREENE FL, BRIERLEY J, O'SULLIVAN B, et al. On the use and abuse of X in the TNM classification. *Cancer* 2005 Feb 1;103(3):647-9.

GREENE FL, SOBIN LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin* 2008 May;58(3):180-90.

GUHA N, BOFFETTA P, WUNSCH-FILHO V, et al. Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Esophagus: Results of Two Multicentric Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* 2007 Aug 30;166(10):1159-73.

GUNERI P, CANKAYA H, YAVUZER A, et al. Primary oral cancer in a Turkish population sample: association with sociodemographic features, smoking, alcohol, diet and dentition. *Oral Oncol* 2005 Nov;41(10):1005-12.

GUNTINAS-LICHIUS O, WENDT T, BUENTZEL J, et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 Jul 1.

GUPTA PC, RAY CS. Epidemiology of betel quid usage. *Ann Acad Med Singapore* 2004 Jul;33(4 Suppl):31-6.

HAMMARSTEDT L, LINDQUIST D, DAHLSTRAND H, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006 Dec 1;119(11):2620-3.

HANNISDAL K, BOYSEN M, EVENSEN JF. Different prognostic indices in 310 patients with tonsillar carcinomas. *Head Neck* 2003 Feb;25(2):123-31.

HANS S, BRASNU D. Signes cliniques et bilan d'extension des cancers des voies aéro-digestives supérieures. *Réflexions en Médecine Oncologique* 2009;37(7):4-8.

HAPNER ER, WISE JC. Results of a Large-Scale Head and Neck Cancer Screening of an At-Risk Population. *J Voice* 2010 Mar 24.

HASHIBE M, BRENNAN P, BENHAMOU S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007 May 16;99(10):777-89.

HAYES RB, BRAVO-OTERO E, KLEINMAN DV, et al. Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes Control* 1999 Feb;10(1):27-33.

HECK JE, BERTHILLER J, VACCARELLA S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010 Feb;39(1):166-81.

HERRERO R, CASTELLSAGUE X, PAWLITA M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003 Dec 3;95(23):1772-83.

HINDLE I, DOWNER MC, MOLES DR, et al. Is alcohol responsible for more intra-oral cancer? *Oral Oncol* 2000 Jul;36(4):328-33.

HOBBS CG, STERNE JA, BAILEY M, et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2006 Aug;31(4):259-66.

HOFFMAN HT, KARNELL LH, FUNK GF, et al. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998 Sep;124(9):951-62.

HOLMES JD, DIERKS EJ, HOMER LD, et al. Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Mar;61(3):285-91.

HOMANN N, TILLONEN J, RINTAMAKI H, et al. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol* 2001 Feb;37(2):153-8.

HONG A, GRULICH A, JONES D, et al. Oropharyngeal cancer. Australian data show increase. *BMJ* 2010;340:c2518.

IARC SCREENING GROUP. Oral Submucous Fibrosis. IARC 2010. Available from: http://screening.iarc.fr/atlasoral_list.php?cat=A5&lang=1. Accessed 2010 Aug 18.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Alcohol Drinking. Lyon: IARC Press; 1988.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines. Lyon: IARC Press; 2004a.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Tobacco Smoking and Involuntary Smoking. Lyon: IARC Press; 2004b.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Human Papillomaviruses. Lyon: IARC Press; 2007a.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines. Lyon: IARC Press; 2007b.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol Drinking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. In press 2010.

IARC WORKING GROUP REPORTS 3. Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000. Lyon: IARC; 2007.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC website. IARC 2010. Available from: <http://www.iarc.fr/fr/about/index.php>. Accessed 2010 Aug 24.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. IACR Newsletter No 33. IACR 2008 April. Available from: http://www.iacr.com.fr/IACR_Newsletter_Apr2008.pdf. Accessed 2010 Apr 15.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. Outline of changes between 6th and 7th editions. TNM Classification of Malignant Tumours - 7th edition 2010. Available from: http://www.uicc.org/sites/clonesource.agenceinovae.com/files/091209_tnm_7th_edition_summary.pdf. Accessed 2010 Jun 6.

IOKA A, TSUKUMA H, AJIKI W, et al. Trends in head and neck cancer incidence in Japan during 1965-1999. *Jpn J Clin Oncol* 2005 Jan;35(1):45-7.

IZQUIERDO JN, SCHOENBACH VJ. The potential and limitations of data from population-based state cancer registries. *Am J Public Health* 2000 May;90(5):695-8.

JENSEN OM, STORM H. Purposes and uses of cancer registration. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Cancer Registration: Principles and Methods. Lyon: IARC; 1991. p. 7-21.

JENSEN OM, WHELAN S. Création d'un registre de cancers. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Enregistrement des cancers: principes et méthodes. Lyon: IARC; 1996. p. 29-37.

JOHNSON N, FRANCESCHI S, FERLAY J, et al. Tumours of the oral cavity and oropharynx - Squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: World Health Organization; IARC Press; 2005. p. 168-75.

JOHNSON N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ* 2001 Apr;65(4):328-39.

JOHNSON S, CORSTEN MJ, MCDONALD JT, et al. Socio-economic factors and stage at presentation of head and neck cancer patients in Ottawa, Canada: a logistic regression analysis. *Oral Oncol* 2010 May;46(5):366-8.

JONES BA, LIU WL, ARAUJO AB, et al. Explaining the race difference in prostate cancer stage at diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Oct;17(10):2825-34.

JUNOR EJ, KERR GR, BREWSTER DH. Oropharyngeal cancer. Fastest increasing cancer in Scotland, especially in men. *BMJ* 2010;340:c2512.

KABAT GC, CHANG CJ, WYNDER EL. The role of tobacco, alcohol use, and body mass index in oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol* 1994 Dec;23(6):1137-44.

KERDPON D, SRIPLUNG H. Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncol* 2001 Feb;37(2):127-31.

KHAN AM, TOMKINSON A. Value of head and neck cancer incidence data on UK cancer registry websites: a comparison. *J Laryngol Otol* 2007 Nov;121(11):1079-82.

KIES MS, ANG K, CLAYMAN GL. Cancer of the oropharynx. In: Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EYN, editors. *Cancer of the Head and Neck*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 321-32.

KJAERHEIM K, GAARD M, ANDERSEN A. The role of alcohol, tobacco, and dietary factors in upper aerogastric tract cancers: a prospective study of 10,900 Norwegian men. *Cancer Causes Control* 1998 Jan;9(1):99-108.

KLASSEN AC, CURRIERO F, KULLDORFF M, et al. Missing stage and grade in Maryland prostate cancer surveillance data, 1992-1997. *Am J Prev Med* 2006 Feb;30(2 Suppl):S77-S87.

KOROUKIAN SM, XU F, BEAIRD H, et al. Complexity of care needs and unstaged cancer in elders: a population-based study. *Cancer Detect Prev* 2007;31(3):199-206.

KREIMER AR, CLIFFORD GM, BOYLE P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Feb;14(2):467-75.

KUJAN O, GLENNY AM, OLIVER RJ, et al. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004150.

KURKURE A.P., YEOLE B.B. Social Inequalities in cancer. In: Dinshaw K A, Shatri S S, Kurkure A P, Nandakumar A, editors. *Cancer Awareness, Prevention and Control: Strategies for South Asia*. Geneva: International Union Against Cancer; 2006. p. 26-39.

LA VECCHIA C, LUCCHINI F, NEGRI E, et al. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* 2004 Apr;40(4):433-9.

LACHENMEIER DW, GUMBEL-MAKO S, SOHNIUS EM, et al. Salivary acetaldehyde increase due to alcohol-containing mouthwash use: a risk factor for oral cancer. *Int J Cancer* 2009 Aug 1;125(3):730-5.

LAVECCHIA C. Mouthwash and oral cancer risk: an update. *Oral Oncol* 2009 Mar;45(3):198-200.

LEVI F, PASCHE C, LA VC, et al. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1998 Aug 31;77(5):705-9.

LEWIN F, NORELL SE, JOHANSSON H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998 Apr 1;82(7):1367-75.

LI W, TRAN N, LEE SC, et al. New evidence for geographic variation in the role of human papillomavirus in tonsillar carcinogenesis. *Pathology* 2007 Apr;39(2):217-22.

LINGEN MW. Pragmatics versus contrarians: how does one resolve their differences with respect to oral cancer screening? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010 Mar;109(3):325-6.

LIU L, KUMAR SK, SEDGHIZADEH PP, et al. Oral squamous cell carcinoma incidence by subsite among diverse racial and ethnic populations in California. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 Apr;105(4):470-80.

LLEWELLYN CD, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA KA. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* 2004 Octa;33(9):525-32.

LLEWELLYN CD, LINKLATER K, BELL J, et al. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol* 2004 Marb;40(3):304-13.

LORIA D, BARRIOS E, ZANETTI R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. *Rev Panam Salud Publica* 2009 Jun;25(6):530-9.

LUCENTEFORTE E, GARAVELLO W, BOSETTI C, et al. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol* 2009 Jun;45(6):461-7.

MACFARLANE GJ, MACFARLANE TV, LOWENFELS AB. The influence of alcohol consumption on worldwide trends in mortality from upper aerodigestive tract cancers in men. *J Epidemiol Community Health* 1996 Dec;50(6):636-9.

MACHADO J, REIS PP, ZHANG T, et al. Low prevalence of Human Papillomavirus in oral cavity carcinomas. *Head Neck Oncol* 2010;2:6.

MACKAY J, ERIKSEN M. The Tobacco Atlas. Geneva: Worl Health Organization; 2002.

MACLENNAN R. Items of patient information which may be collected by registries. In: Jensen OM, Parkin DM, MacleNNan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Cancer registration principles and methods. Lyon: IARC; 1991. p. 43-63.

MACLENNAN R. Informations concernant le patient, qui doivent être collectées par les registres. In: Jensen OM, Parkin DM, MacleNNan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Enregistrement des cancers: principes et méthodes. Lyon: IARC; 1996. p. 59-86.

MAIER H, DIETZ A, GEWELKE U, et al. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig* 1992 Mar;70(3-4):320-7.

MAMELLE G, TEMAM S, CASIRAGHI O, et al. [Role and perspectives of sentinel node biopsy in head and neck tumors]. *Cancer Radiother* 2006 Nov;10(6-7):349-53.

MARCHIONI DL, FISBERG RM, DO ROSARIO M, et al. Diet and Cancer of the Oral Cavity and Pharynx: a Case-Control Study in São Paulo, Brazil. In: Riboli E, Lambert R, editors. Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention. Lyon: IARC Press; 2002. p. 559-61.

MARCHIONI DM, FISBERG RM, FRANCISCO DE GOIS FILHO J, et al. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica* 2007 Feb;41(1):19-26.

MARSHALL JR, GRAHAM S, HAUGHEY BP, et al. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992 Jul;28B(1):9-15.

MASHBERG A, BOFFETTA P, WINKELMAN R, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 1993 Aug 15;72(4):1369-75.

MASHBERG A, MEYERS H. Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas: a continuing prospective study of oral cancer. II. *Cancer* 1976 May;37(5):2149-57.

MASHBERG A, SAMIT A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 1995 Nov;45(6):328-51.

MASHBERG A, SAMIT AM. Early detection, diagnosis, and management of oral and oropharyngeal cancer. *CA Cancer J Clin* 1989 Mar;39(2):67-88.

MASSANO J, REGATEIRO FS, JANUARIO G, et al. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 Jul;102(1):67-76.

MAYNE ST, MORSE DE, WINN DM. Cancers of the Oral Cavity and Pharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 674-96.

MCDOWELL JD. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006 Apr;39(2):277-94.

MCGURK M, CHAN C, JONES J, et al. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005 Aug;43(4):281-4.

MCLEOD NM, SAEED NR, ALI EA. Oral cancer: delays in referral and diagnosis persist. *Br Dent J* 2005 Jun 11;198(11):681-4.

MCNEIL C. Human papillomavirus and oral cancer: looking toward the clinic. *J Natl Cancer Inst* 2008 Jun 18;100(12):840-2.

MEDOW MA, WEED HG, SCHULLER DE. Simple predictors of survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Nov;128(11):1282-6.

MENVIELLE G, LUCE D, GEOFFROY-PEREZ B, et al. Social inequalities and cancer mortality in France, 1975-1990. *Cancer Causes Control* 2005 Jun;16(5):501-13.

MERCHANT A, HUSAIN SS, HOSAIN M, et al. Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. *Int J Cancer* 2000 Apr 1;86(1):128-31.

MERLETTI F, BOFFETTA P, CICCONE G, et al. Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res* 1989 Sep 1;49(17):4919-24.

MESSADI DV, WILDER-SMITH P, WOLINSKY L. Improving oral cancer survival: the role of dental providers. *J Calif Dent Assoc* 2009 Nov;37(11):789-98.

MIGNOGNA MD, FEDELE S, LO RL, et al. Lack of public awareness toward alcohol consumption as risk factor for oral and pharyngeal cancers. *Prev Med* 2001 Aug;33(2 Pt 1):137-9.

MIGNOGNA MD, FEDELE S, LO RL, et al. Oral and pharyngeal cancer: lack of prevention and early detection by health care providers. *Eur J Cancer Prev* 2001 Aug;10(4):381-3.

MOHANTI BK, NACHIAPPAN P, PANDEY RM, et al. Analysis of 2167 head and neck cancer patients' management, treatment compliance and outcomes from a regional cancer centre, Delhi, India. *J Laryngol Otol* 2007 Jan;121(1):49-56.

MOHYUDDIN N, LANGERMAN A, LEHEW C, et al. Knowledge of head and neck cancer among medical students at 2 Chicago universities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Dec;134(12):1294-8.

MONTEIRO CA, CAVALCANTE TM, MOURA EC, et al. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ* 2007 Jul;85(7):527-34.

MOORE SR, PIERCE AM, WILSON DF. 'Oral cancer'--the terminology dilemma. *Oral Dis* 2000 May;6(3):191-3.

MORELATTO RA, HERRERA MC, FERNANDEZ EN, et al. Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Cordoba Argentina. *J Oral Pathol Med* 2007 Aug;36(7):405-8.

MORENO-LOPEZ LA, ESPARZA-GOMEZ GC, GONZALEZ-NAVARRO A, et al. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol* 2000 Mar;36(2):170-4.

MUIR CS, DEMARET E, BOYLE P. The cancer registry in cancer control: an overview. In: Parkin DM, Wagner G, Muir CS, editors. The role of the registry in cancer control. Lyon: IARC; 1985. p. 13-26.

Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, et al. Role of Tobacco Smoking, Chewing and Alcohol Drinking in the Risk of Oral Cancer in Trivandrum, India: a Nested Case-Control Design Using Incident Cancer Cases. *Oral Oncol*. In press 2007.

MUWONGE R, RAMADAS K, SANKILA R, et al. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol* 2008 May;44(5):446-54.

MYERS EN, SIMENTAL JR AA. Cancer of the Oral Cavity. In: Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EYN, editors. Cancer of the Head and Neck. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 279-319.

NAIR U, BARTSCH H, NAIR J. Alert for an epidemic of oral cancer due to use of the betel quid substitutes gutkha and pan masala: a review of agents and causative mechanisms. *Mutagenesis* 2004 Jul;19(4):251-62.

NASMAN A, ATTNER P, HAMMARSTEDT L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009 Jul 15;125(2):362-6.

NATIONAL INSTITUTE OF DENTAL AND CRANIOFACIAL RESEARCH. NIDCR Strategic Plan - The burden of oral diseases. National Institute of Dental and Craniofacial Research 2008 August 6. Available from: <http://www.nidcr.nih.gov/Research/ResearchPriorities/StrategicPlan/BurdenOralDiseases.htm>. Accessed 2009 Apr 27.

NATIONAL PROGRAM OF CANCER REGISTRIES. Cancer Registries: The Foundation for Cancer Prevention and Control. Cancer Registries Fact Sheet (2003). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2010.

NEGRI E, BOFFETTA P, BERTHILLER J, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 2009 Jan 15;124(2):394-401.

NEGRI E, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S, et al. Attributable risk for oral cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 May;2(3):189-93.

NETUVELI G, SHEIHAM A, WATT RG. Does the 'inverse screening law' apply to oral cancer screening and regular dental check-ups? *J Med Screen* 2006;13(1):47-50.

NEVILLE BW, DAY TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002 Jul;52(4):195-215.

NGOMA T. World Health Organization cancer priorities in developing countries. *Ann Oncol* 2006 Jun;17 Suppl 8:viii9-viii14.

OH J, KUMAR J, CRUZ G. Racial and ethnic disparity in oral cancer awareness and examination: 2003 New York state BRFSS. *J Public Health Dent* 2008;68(1):30-8.

ONIZAWA K, NISHIHARA K, YAMAGATA K, et al. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003 Dec;39(8):781-8.

ORAL CANCER FOUNDATION. The Oral Cancer Foundation website. Oral Cancer Foundation 2010. Available from: <http://oralcancerfoundation.org/>. Accessed 2010 Aug 18.

PAKILIT AT, KAHN BA, PETERSEN L, et al. Making effective use of tumor registries for cancer survivorship research. *Cancer* 2001 Sep 1;92(5):1305-14.

PARKIN DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer* 2006 Aug;6(8):603-12.

PARKIN DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol* 2008 Apr;13(2):102-11.

PARKIN DM, BRAY F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer* 2009 Mar;45(5):756-64.

PARKIN DM, PLUMMER M. Comparability and quality of data. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII*. Lyon: IARC; 2002. p. 57-73.

PATEL SG, SHAH JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 2005 Jul;55(4):242-58.

PAVIA M, PILEGGI C, NOBILE CG, et al. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2006 May;83(5):1126-34.

PEACOCK ZS, POGREL MA, SCHMIDT BL. Exploring the reasons for delay in treatment of oral cancer. *J Am Dent Assoc* 2008 Oct;139(10):1346-52.

PEARCE N. Why Study Socioeconomic Factors and Cancer? In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P, editors. *Social Inequalities and Cancer*. Lyon: IARC Press; 1997. p. 17-23.

PEDRUZZI PAG, TOMASICH FDS, SILVA RCA, et al. [Classification of Oral Cavity and Oropharynx Tumors According to the Anatomic Description - Cancer Hospitalization Records of Hospital Erasto Gaertner Between 2000 and 2004]. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2006 Oct;35(4):230-5.

PEKER I, ALKURT MT. Public awareness level of oral cancer in a group of dental patients. *J Contemp Dent Pract* 2010;11(2):049-56.

PEREIRA MC, OLIVEIRA DT, LANDMAN G, et al. Histologic subtypes of oral squamous cell carcinoma: prognostic relevance. *J Can Dent Assoc* 2007 May;73(4):339-44.

PÉRUSSE R. Clinical Manifestations of Oral Cancer. *Journal Dentaire du Québec* 2004 Feb;**Supplément**:16-21.

PETTI S. Diagnostic delay is not associated with advanced-stage oro-pharyngeal cancer. *Eur J Oral Sci* 2010 Apr;118(2):210-1.

PETTI S, SCULLY C. Oral cancer knowledge and awareness: primary and secondary effects of an information leaflet. *Oral Oncol* 2007 Apr;43(4):408-15.

PETTI S, SCULLY C. Determinants of oral cancer at the national level: just a question of smoking and alcohol drinking prevalence? *Odontology* 2010 Jul;98(2):144-52.

PINKHASOV RM, WONG J, KASHANIAN J, et al. Are men shortchanged on health? Perspective on health care utilization and health risk behavior in men and women in the United States. *Int J Clin Pract* 2010 Mar;64(4):475-87.

PINTOS J, BLACK MJ, SADEGHI N, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: A case-control study in Montreal, Canada. *Oral Oncol* 2007 Apr 26;44(3):242-50.

POISSONNET G, SUDAKA A, BOZEC A, et al. Le ganglion sentinelle dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. *Oncologie* 2009;11:123-7.

POSCHL G, SEITZ HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004 May;39(3):155-65.

POWELL J. Sources de données et notifications. In: Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Enregistrement des cancers: principes et méthodes. Lyon: IARC; 1996. p. 39-58.

PROIA NK, PASZKIEWICZ GM, NASCA MA, et al. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer--a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Jun;15(6):1061-77.

RAGIN CC, TAIOLI E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007 Oct 15;121(8):1813-20.

RAHMAN M, SAKAMOTO J, FUKUI T. Calculation of population attributable risk for bidi smoking and oral cancer in south Asia. *Prev Med* 2005 May;40(5):510-4.

RAMADAS K, ARROSSI S, THARA S, et al. Which socio-demographic factors are associated with participation in oral cancer screening in the developing world? Results from a population-based screening project in India. *Cancer Detect Prev* 2008;32(2):109-15.

RAMADAS K, LUCAS E, THOMAS G, et al. A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia. Screening Group, International Agency for Research on Cancer 2010. Accessed 2010 Oct 6.

RAMANAKUMAR AV. Need for epidemiological evidence from the developing world to know the cancer-related risk factors. *J Cancer Res Ther* 2007 Jan;3(1):29-33.

RAO DN, DESAI PB. Risk assessment of tobacco, alcohol and diet in cancers of base tongue and oral tongue--a case control study. *Indian J Cancer* 1998 Jun;35(2):65-72.

RAO DN, SHROFF PD, CHATTOPADHYAY G, et al. Survival analysis of 5595 head and neck cancers--results of conventional treatment in a high-risk population. *Br J Cancer* 1998 May;77(9):1514-8.

RASTOGI T, HILDESHEIM A, SINHA R. Opportunities for cancer epidemiology in developing countries. *Nat Rev Cancer* 2004 Nov;4(11):909-17.

RAZA SA, FRANCESCHI S, PALLARDY S, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Karachi, Pakistan. *Br J Cancer* 2010 May 25;102(11):1657-60.

REID BC, ROZIER RG. Continuity of care and early diagnosis of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2006 May;42(5):510-6.

REIS SR, SADIGURSKY M, ANDRADE MG, et al. [Genotoxic effect of ethanol on oral mucosa cells]. *Pesqui Odontol Bras* 2002 Jul;16(3):221-5.

RENNER GJ, ZITSCH-III RP. Cancer of the Lip. In: Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EYN, editors. *Cancer of the Head and Neck*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 251-77.

RIBEIRO KC, KOWALSKI LP, LATORRE MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Sep;126(9):1079-85.

RIVERA H, NIKITAKIS NG, CORRENTI M, et al. Oral and oropharyngeal cancer in a Venezuelan population. *Acta Odontol Latinoam* 2008;21(2):175-80.

ROBINSON M, SLOAN P, SHAW R. Refining the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma using human papillomavirus testing. *Oral Oncol* 2010 Jul;46(7):492-6.

RODRIGUEZ T, ALTIERI A, CHATENOU D L, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 2004 Feb;40(2):207-13.

RODU B, JANSSON C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(5):252-63.

ROGERS SN, PABLA R, MCSORLEY A, et al. An assessment of deprivation as a factor in the delays in presentation, diagnosis and treatment in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007 Aug;43(7):648-55.

ROGERS SN, VEDPATHAK SV, LOWE D. Reasons for delayed presentation in oral and oropharyngeal cancer: the patients perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010 Jul 29.

ROSENQUIST K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl* 2005;(179):1-66.

RUIZ E F, PELAEZ M A, LAPIEDRA R C, et al. Efectos del consumo de alcohol étílico en la cavidad oral: Relación con el cáncer oral. *Med Oral* 2004;9:14-23.

RYERSON AB, PETERS ES, COUGHLIN SS, et al. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer* 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2901-9.

SANDERSON RJ, DE BOER MF, DAMHUIS RA, et al. The influence of alcohol and smoking on the incidence of oral and oropharyngeal cancer in women. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997 Oct;22(5):444-8.

SANDERSON RJ, IRONSIDE JA. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ* 2002 Oct 12;325(7368):822-7.

SANKARANARAYANAN R, RAMADAS K, THOMAS G, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Jun 4;365(9475):1927-33.

SANKARANARAYANAN R, SWAMINATHAN R, BRENNER H, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):165-73.

SAPKOTA A, HSU CC, ZARIDZE D, et al. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control* 2008 Dec;19(10):1161-70.

SCHLECHT NF, FRANCO EL, PINTOS J, et al. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol* 1999 Dec 1;150(11):1129-37.

SCHLECHT NF, PINTOS J, KOWALSKI LP, et al. Effect of type of alcoholic beverage on the risks of upper aerodigestive tract cancers in Brazil. *Cancer Causes Control* 2001 Sep;12(7):579-87.

SCOTT S, MCGURK M, GRUNFELD E. Patient delay for potentially malignant oral symptoms. *Eur J Oral Sci* 2008 Apr;116(2):141-7.

SCOTT SE, GRUNFELD EA, MCGURK M. Patient's delay in oral cancer: A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006 Oct;34(5):337-43.

SCULLY C, BAGAN JV, HOPPER C, et al. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent* 2008 Aug;21(4):199-209.

SEER. SEER Required Data Items. Abstracted from NAACCR Vol II 2004 April. Available from: <http://seer.cancer.gov/tools/seer04.dataitems.naacr10.pdf>. Accessed 2010 Apr 6.

SEOANE J, PITA-FERNANDEZ S, GOMEZ I, et al. Proliferative activity and diagnostic delay in oral cancer. *Head Neck* 2010 Jan 20.

SEPPANEN J, HEINAVAARA S, HOLLI K, et al. Comparison of cancer registry and clinical data as predictors for breast cancer survival. *Cancer Causes Control* 2008 Dec;19(10):1299-304.

SERVICE DE BIOSTATISTIQUE ET D'ÉPIDÉMIOLOGIE IGR. DepistORL. Institut Gustave Roussy 2008. Available from: http://www.igr.fr/?p_m=depistorl. Accessed 2010 Aug 12.

SHAH JP, SINGH B. Keynote comment: why the lack of progress for oral cancer? *Lancet Oncol* 2006 May;7(5):356-7.

SHETTY KV, JOHNSON NW. Knowledge, attitudes and beliefs of adult South Asians living in London regarding risk factors and signs for oral cancer. *Community Dent Health* 1999 Dec;16(4):227-31.

SHILLITOE EJ. The role of viruses in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal mucosa. *Oral Oncol* 2009 Apr;45(4-5):351-5.

SIEBERS TJ, MERKX MA, SLOOTWEG PJ, et al. No high-risk HPV detected in SCC of the oral tongue in the absolute absence of tobacco and alcohol--a case study of seven patients. *Oral Maxillofac Surg* 2008 Dec;12(4):185-8.

SIGVARDSSON S, HARDELL L, PRZYBECK TR, et al. Increased cancer risk among Swedish female alcoholics. *Epidemiology* 1996 Mar;7(2):140-3.

SLOOTWEG PJ, EVESON JW. Tumours of the oral cavity and oropharynx: Introduction. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 166-7.

SMITH RA, COKKINIDES V, BROOKS D, et al. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010 Mar;60(2):99-119.

SOARES DE LIMA AA, SOTILLE FRANÇA BH, IGNACIO SA, et al. Conhecimento de alunos universitários sobre câncer bucal. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005;51(4):283-8.

SOBIN LH. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer* 2001 Apr 15;91(8 Suppl):1589-92.

SOERJOMATARAM I, DE VE, PUKKALA E, et al. Excess of cancers in Europe: a study of eleven major cancers amenable to lifestyle change. *Int J Cancer* 2007 Mar 15;120(6):1336-43.

SQUIER CA, KREMER MJ, WERTZ PW. Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat. *J Oral Pathol Med* 2003 Nov;32(10):595-9.

STEWART BW, KLEIHUES P. Human cancers by organ site - Head and Neck Cancer. In: Stewart BW, Kleihues P, editors. World Cancer Report. Lyon: IARC Press; 2003. p. 232-6.

STURGIS EM, CINCIRIPINI PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007 Oct 1;110(7):1429-35.

SUBAPRIYA R, THANGAVELU A, MATHAVAN B, et al. Assessment of risk factors for oral squamous cell carcinoma in Chidambaram, Southern India: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2007 Jun;16(3):251-6.

SUBRAMANIAN S, SANKARANARAYANAN R, BAPAT B, et al. Cost-effectiveness of oral cancer screening: results from a cluster randomized controlled trial in India. *Bull World Health Organ* 2009 Mar;87(3):200-6.

TAKEZAKI T, HIROSE K, INOUE M, et al. Tobacco, alcohol and dietary factors associated with the risk of oral cancer among Japanese. *Jpn J Cancer Res* 1996 Jun;87(6):555-62.

TALAMINI R, VACCARELLA S, BARBONE F, et al. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Br J Cancer* 2000 Nov;83(9):1238-42.

TARVAINEN L, SUURONEN R, LINDQVIST C, et al. Is the incidence of oral and pharyngeal cancer increasing in Finland? An epidemiological study of 17,383 cases in 1953-1999. *Oral Dis* 2004 May;10(3):167-72.

TEZAL M, SULLIVAN MA, HYLAND A, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Sep;18(9):2406-12.

TEZAL M, SULLIVAN NM, STOLER DL, et al. Chronic periodontitis-human papillomavirus synergy in base of tongue cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 Apr;135(4):391-6.

THE WORLD BANK. Country Classification. The World Bank 2007. Available from: <http://go.worldbank.org/K2CKM78CC0>. Accessed 2008 Jun 30.

THOMAS SJ, BAIN CJ, BATTISTUTTA D, et al. Betel quid not containing tobacco and oral cancer: a report on a case-control study in Papua New Guinea and a meta-analysis of current evidence. *Int J Cancer* 2007 Mar 15;120(6):1318-23.

THRELFALL T, WITTORFF J, BOUTDARA P, et al. Collection of population-based cancer staging information in Western Australia--a feasibility study. *Popul Health Metr* 2005 Aug 17;3:9.

TILAKARATNE WM. Oral Cavity and Major and Minor Salivary Glands. In: Alison MA, editor. *The Cancer Handbook*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd.; 2007.

TOMATIS L. Poverty and Cancer. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P, editors. *Social Inequalities and Cancer*. Lyon: IARC Press; 1997. p. 25-39.

TOPORCOV TN, ANTUNES JL, TAVARES MR. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncol* 2004 Oct;40(9):925-31.

UICC. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 5th ed. Geneva: Wiley-Liss; 1997.

UN. World Macro Regions and Components. United Nations 2008. Available from: <http://www.un.org/depts/dhl/maplib/worldregions.htm>. Accessed 2009 Mar 31.

UN. World Population Prospects: The 2008 Revision. United Nations Population Division 2010. Available from: <http://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3a12>. Accessed 2010 Feb 25.

UTI OG, FASHINA AA. Oral cancer education in dental schools: knowledge and experience of Nigerian undergraduate students. *J Dent Educ* 2006 Jun;70(6):676-80.

VAN DER SCHROEFF MP, BAATENBURG DE JONG RJ. Staging and prognosis in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2009 Apr;45(4-5):356-60.

WAGNER G. Histoire des registres de cancers. In: Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Enregistrement des cancers: principes et méthodes. Lyon: IARC; 1996. p. 5-9.

WARNAKULASURIYA KA, HARRIS CK, SCARROTT DM, et al. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *Br Dent J* 1999 Sep 25;187(6):319-22.

WARNAKULASURIYA KA, RALHAN R. Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco--a review. *J Oral Pathol Med* 2007 Feb;36(2):63-77.

WARNAKULASURIYA S, TRIVEDY C, PETERS TJ. Areca nut use: an independent risk factor for oral cancer. *BMJ* 2002 Apr 6;324(7341):799-800.

WATSON JM, LOGAN HL, TOMAR SL, et al. Factors associated with early-stage diagnosis of oral and pharyngeal cancer. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009 Aug;37(4):333-41.

WHO. World Cancer Report. Lyon: IARC Press; 2003.

WHO. WHO classification of tumors of the oral cavity and oropharynx. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 164.

WHO. Reducing deaths from tobacco. World Health Statistics 2008. Geneva: World Health Organization; 2008. p. 18-20.

WILKINSON R, MARMOT M. The Solid Facts - Social Determinants of Health. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2003.

WORLD CANCER RESEARCH FUND, AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR: 2007. p. 245-321.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Information System on Alcohol and Health (GISAH). WHO 2007a. Available from: <http://apps.who.int/globalatlas/DataQuery/default.asp>. Accessed 2010 Jul 12a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Mortality database. 2007b.
Ref Type: Data File

WORLD HEALTH ORGANIZATION, DEPARTMENT OF MENTAL HEALTH AND SUBSTANCE ABUSE. Global Status Report on Alcohol 2004. Geneva: World Health Organization; 2004.

WORTHINGTON JL, KOROUKIAN SM, COOPER GS. Examining the characteristics of unstaged colon and rectal cancer cases. *Cancer Detect Prev* 2008;32(3):251-8.

ZAIN RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer--a brief overview. *Oral Oncol* 2001 Apr;37(3):205-10.

ZAVRAS AI, DOUGLASS CW, JOSHIPURA K, et al. Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. *Oral Oncol* 2001 Jan;37(1):28-35.

ZHENG T, HOLFORD T, CHEN Y, et al. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption: a case-control study. *Oral Oncol* 1997 Mar;33(2):82-5.

ZHENG TZ, BOYLE P, HU HF, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1990 Sep;1(2):173-9.

ZIGON G, BERRINO F, GATTA G, et al. Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995-1999: a population-based study. *Ann Oncol* 2010 Jun 29.

ZNAOR A, BRENNAN P, GAJALAKSHMI V, et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer* 2003 Jul 10;105(5):681-6.

ANNEXES

Annexe 1 : Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx²⁰

²⁰ Graphiques extraites du site web de la Section Données du Cancer (CIRC). *CI5 I-IX (Cancer Incidence in 5 Continents I to IX)*. Site web : <http://ci5.iarc.fr/CI5i-ix/ci5i-ix.htm>

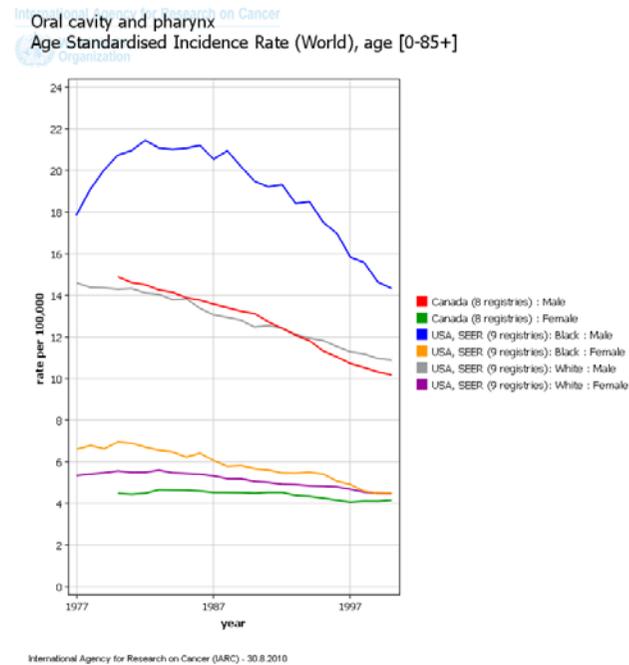
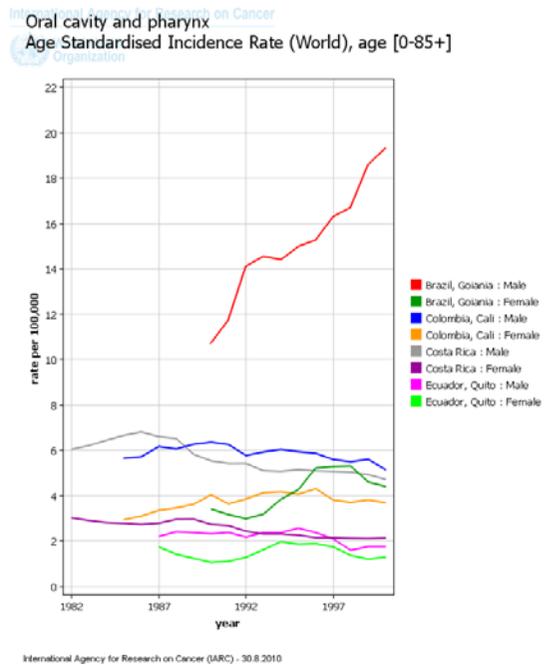
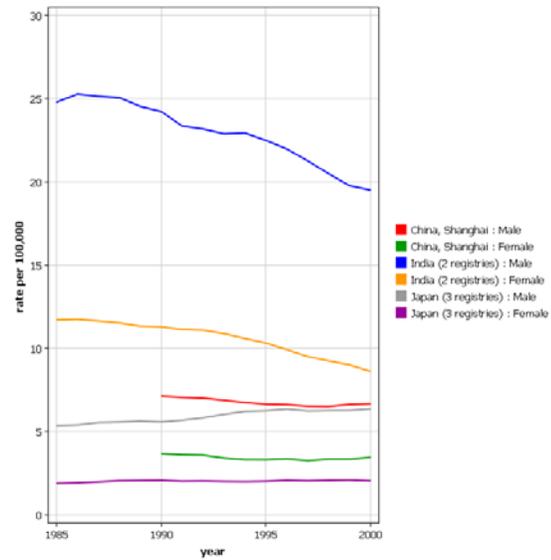


Figure A-1.1. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en Amérique Latine (populations sélectionnées²¹).

Figure A-1.2. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en Amérique du Nord.

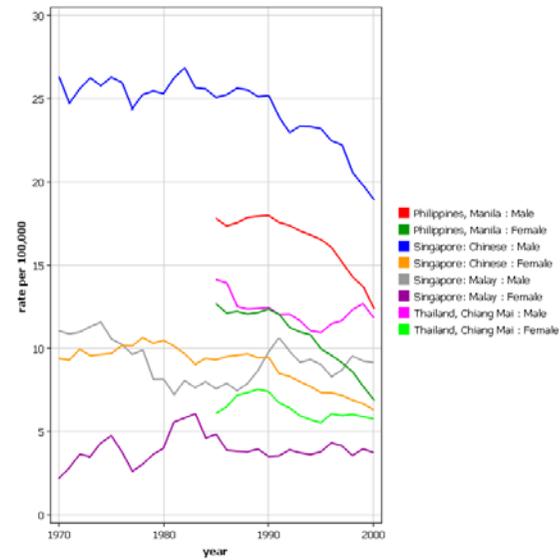
²¹ Les registres ont été sélectionnés en fonction de la continuité de leurs activités et disponibilité des données.

International Agency for Research on Cancer
 Oral cavity and pharynx
 Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-85+]
 Organization



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 30.8.2010

International Agency for Research on Cancer
 Oral cavity and pharynx
 Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-85+]
 Organization

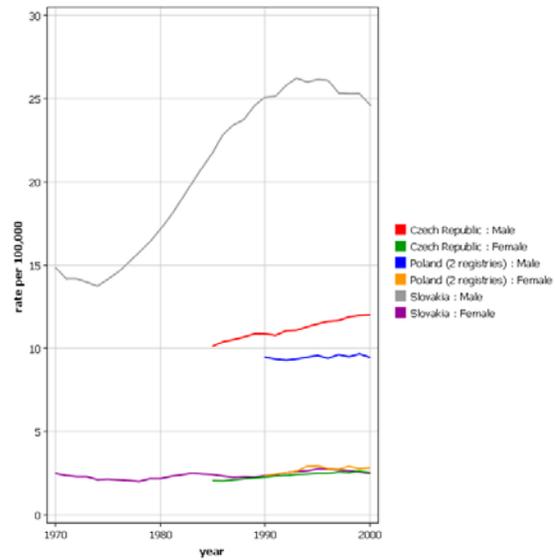


International Agency for Research on Cancer (IARC) - 30.8.2010

Figure A-1.3. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en Chine, Inde et Japon.

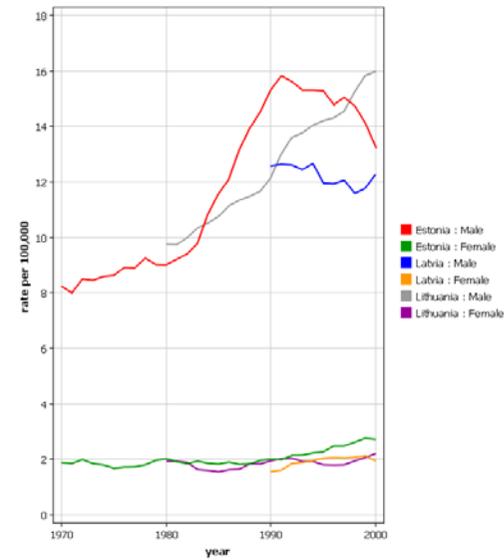
Figure A-1.4. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx Sud-est Asiatique (registres sélectionnés).

International Agency for Research on Cancer
 Oral cavity and pharynx
 Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-85+]
 Organization



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 30.8.2010

International Agency for Research on Cancer
 Oral cavity and pharynx
 Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-85+]
 Organization

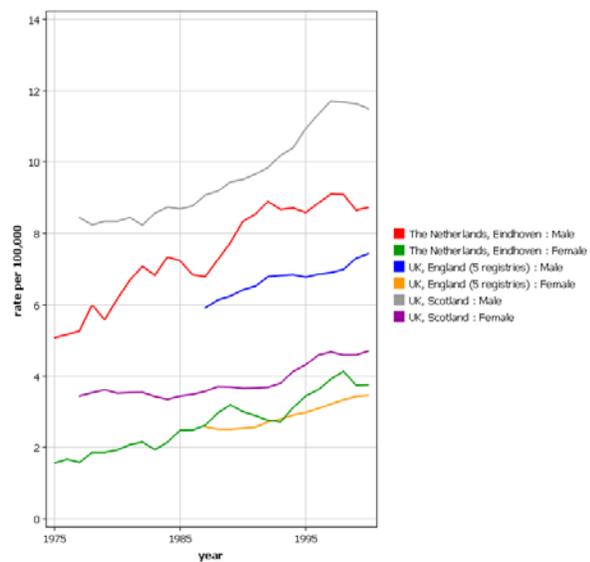


International Agency for Research on Cancer (IARC) - 30.8.2010

Figure A-1.5. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en République Tchèque, Pologne (registres sélectionnés) et République Slovaque.

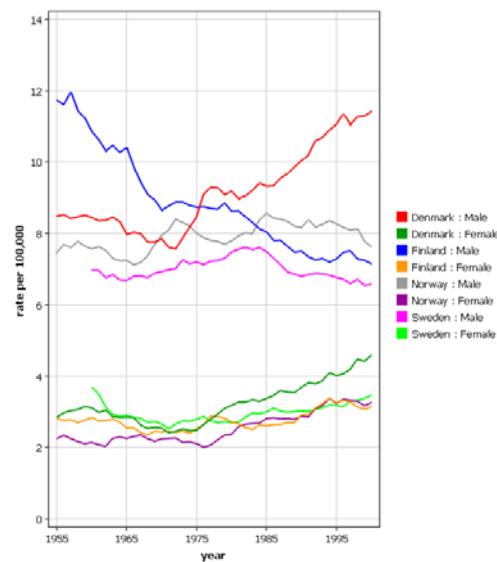
Figure A-1.6. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx Estonie, Lituanie et Lettonie (registres nationaux).

International Agency for Research on Cancer
 Oral cavity and pharynx
 Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-85+]
 Organization



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 30.8.2010

International Agency for Research on Cancer
 Oral cavity and pharynx
 Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-85+]
 Organization

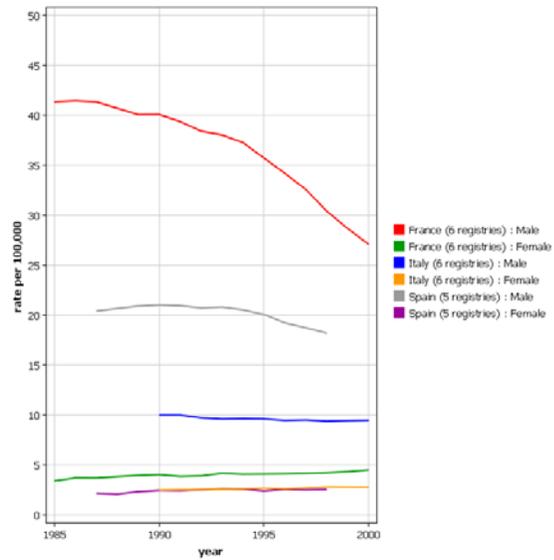


International Agency for Research on Cancer (IARC) - 30.8.2010

Figure A-1.7. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx à Eindhoven (Pays-Bas), Angleterre (registres sélectionnés) et Ecosse.

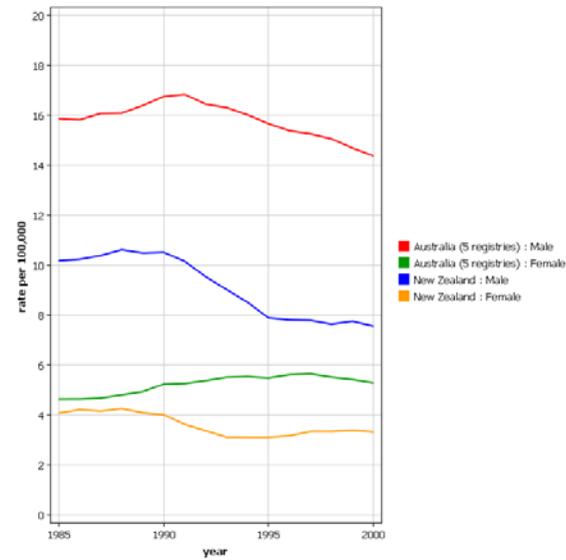
Figure A-1.8. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx dans les pays Scandinaves.

International Agency for Research on Cancer
 Oral cavity and pharynx
 Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-85+]
 Organization



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 31.8.2010

International Agency for Research on Cancer
 Oral cavity and pharynx
 Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-85+]
 Organization



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 30.8.2010

Figure A-1.9. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en France, Italie et Espagne (registres sélectionnés).

Figure A-1.10. Tendances d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx en Australie (registres sélectionnés) et Nouvelle Zelande.

Annexe 2 : Couverture populationnelle par continent²²

²² Extrait de CI5, volume IX (Curado et al, 2008b), contient les registres du cancer de base populationnelle ayant les données acceptées et publiées.



Figure A2.1.Registres du cancer populationnels en Afrique.



Figure A2.2. Registres du cancer populationnels en Amérique Centrale et du Sud.



Figure A-2.3. Registres du cancer populationnels au Canada.

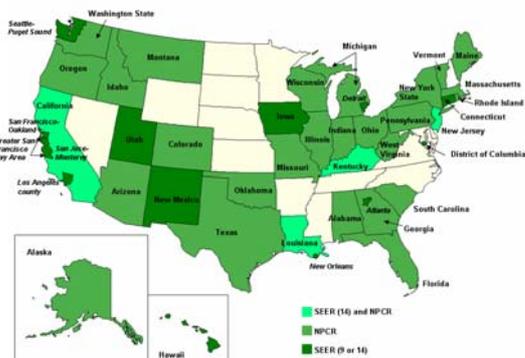


Figure A-2.4. Registres du cancer populationnels aux Etats-Unis de l'Amérique.



Figure A-2.5. Registres du cancer populationnels en Chine.



Figure A-2.6. Registres du cancer populationnels en Inde.

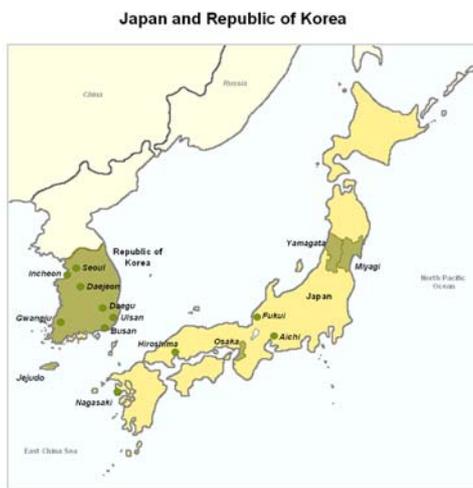


Figure A-2.7. Registres du cancer populationnels au Japon et en Corée.



Figure A-2.8. Registres du cancer populationnels en Asie du Sud-est.

Europe



Figure A-2.9. Pays Européens dont toute la population est couverte par des registres du cancer.

Central and Western Europe



Figure A-2.10. Registres du cancer populationnels en Europe Centrale et de l'Est.

United Kingdom and Ireland



Figure A-2.11. Registres du cancer populationnels au Royaume-Uni et en Irlande.

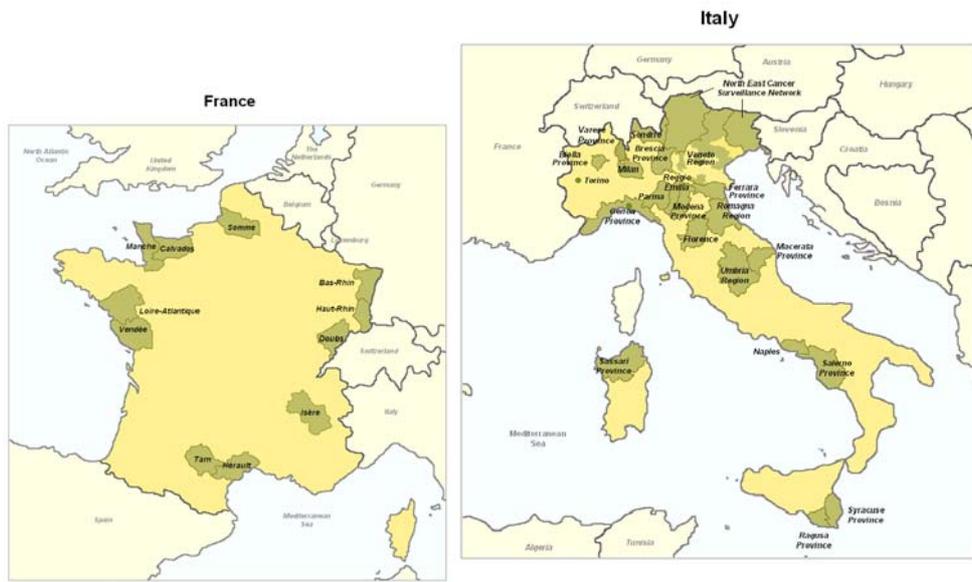


Figure A-2.12. Registres du cancer populationnels en France.

Figure A-2.13. Registres du cancer populationnels en Italie.

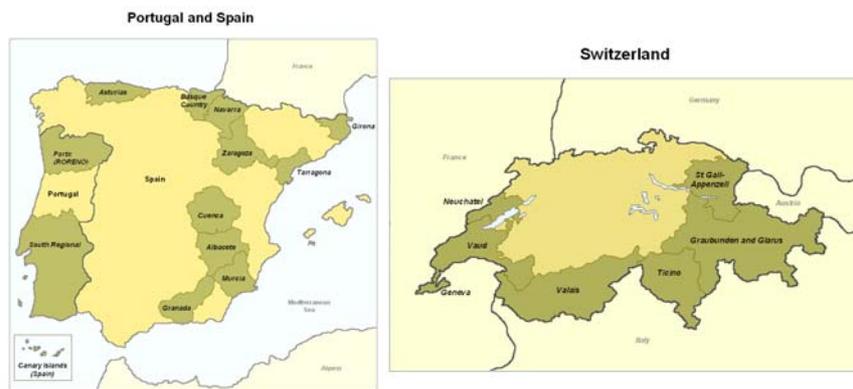


Figure A-2.14. Registres du cancer populationnels au Portugal et en Espagne.

Figure A-2.15. Registres du cancer populationnels en Suisse.

Oceania



Figure A-2.16. Registres du cancer populationnels en Oceanie.

Annexe 3 : Informations recueillies par les registres du cancer²³

²³ Tableau 2.3, extrait de CI5-IX (Curado et al, 2008b).

Table 2.3 Information recorded

	Basic	Date of birth	ID no.	Ethnic group/race/colour	Incidence date	Stage of the disease	Nature of 1st treatment	Brain and nervous system	Follow-up for vital status: all/selected/none	Death certificates used to update vital status	Active follow-up of alive cases
Africa											
Algeria, Setif	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	Sel	Y	Y
Egypt, Gharbiah	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Sel	Y	Y
Tunisia, Central Region	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Sel	N	N
Uganda, Kyadondo County	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	Sel	N	Y
Zimbabwe, Harare	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Sel	Y	N
South America											
Argentina, Bahia Blanca	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	N
Brazil, Brasilia	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	None	Y	N
Brazil, Cuiaba	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	None	Y	N
Brazil, Goiânia	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Sel	Y	Y
Brazil, São Paulo	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	None	Y	N
Chile, Valdivia	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Colombia, Cali	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	None	Y	N
Costa Rica	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	All	Y	N
Ecuador, Quito	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	N
France, Martinique	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Peru, Trujillo	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	Sel	Y	N
North America											
Canada	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	N
Canada, Alberta	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Canada, British Columbia	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	All	Y	N
Canada, Manitoba	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Canada, New Brunswick	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	N
Canada, Newfoundland and Labrador	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	None	N	N
Canada, Northwest Territories	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	All	Y	N
Canada, Nova Scotia	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	All	Y	Y
Canada, Ontario	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	All	Y	N
Canada, Prince Edward Island	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Canada, Saskatchewan	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, Alabama	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	N
USA, Alaska	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Arizona	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, California	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, California, Los Angeles County	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, California, Greater San Francisco Bay Area	Y	NS	Y	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
USA, Colorado	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Connecticut	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, District of Columbia	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	All	Y	N
USA, Florida	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Georgia	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Georgia, Atlanta	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
USA, Idaho	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Illinois	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	None	Y	N
USA, Indiana	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	All	Y	N
USA, Iowa	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, Kentucky	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, Louisiana	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, Louisiana, New Orleans	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, Maine	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Massachusetts	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	N
USA, Michigan	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	N
USA, Michigan, Detroit	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, Missouri	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	Y
USA, Montana	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, New Jersey	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, New Mexico	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, New York State	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Ohio	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Oklahoma	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	None	Y	N
USA, Oregon	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Pennsylvania	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Rhode Island	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, South Carolina	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
USA, Texas	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	N
USA, Utah	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, Vermont	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Washington	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	Y
USA, Washington, Seattle	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
USA, West Virginia	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, Wisconsin	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
USA, NPCR											
USA, SEER	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y

Table 2.3 Information recorded

	Basic	Date of birth	ID no.	Ethnic group/race/colour	Incidence date	Stage of the disease	Nature of 1st treatment	Brain and nervous system	Follow-up for vital status: all/selected/none	Death certificates used to update vital status	Active follow-up of alive cases
Asia											
Bahrain	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	N
China, Guangzhou	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Sel	Y	N
China, Hong Kong	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
China, Jiashan	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
China, Nangang District, Harbin City	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	All	Y	N
China, Shanghai	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
China, Zhongshan	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Cyprus	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	None	N	N
India, Chennai (Madras)	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	Sel	Y	Y
India, New Delhi	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N	All	Y	N
India, Karunagappally	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
India, Mumbai (Bombay)	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	N	Sel	Y	Y
India, Nagpur	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	N	None	Y	NS
India, Poona	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	N	None	Y	N
India, Trivandrum	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N	Sel	Y	Y
Israel	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Japan, Aichi Prefecture	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	None	Y	N
Japan, Fuku Prefecture	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Japan, Hiroshima	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	None	N	N
Japan, Miyagi Prefecture	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Japan, Nagasaki Prefecture	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Japan, Osaka Prefecture	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Japan, Yamagata Prefecture	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Korea	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Korea, Busan	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Korea, Daegu	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	All	Y	N
Korea, Daejeon	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	All	Y	N
Korea, Gwangju	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	All	Y	N
Korea, Incheon	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Korea, Jeju	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Korea, Seoul	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	All	Y	N
Korea, Ulsan	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	All	Y	N
Kuwait	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Malaysia, Penang	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	N
Malaysia, Sarawak	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Sel	Y	Y
Oman	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	None	N	N
Pakistan, South Karachi	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	Y
Philippines, Manila	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	Y
Singapore	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	All	Y	N
Thailand, Chiang Mai	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Thailand, Lampang	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Thailand, Songkhla	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Turkey, Antalya	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	N
Turkey, Izmir	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	N
Europe											
Austria	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	NS	All	Y	N
Austria, Tyrol	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	All	Y	N
Austria, Vorarlberg	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	None	Y	Y
Belarus	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Belgium, Antwerp	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	N	N
Belgium, Flanders	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	N	Y
Bulgaria	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Croatia	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	None	Y	N
Czech Republic	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Denmark	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Estonia	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Finland	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
France, Bas-Rhin	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	All	Y	Y
France, Calvados (general)	Y	Y	N	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
France, Doubs	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	Sel	N	Y
France, Haut-Rhin	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Y	N	Y
France, Hérault	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	N	N
France, Isère	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	N
France, Loire Atlantique	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	All	N	Y
France, Manche	Y	Y	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y
France, Somme	Y	Y	N	N	Y	N	Y	N	Sel	Y	Y
France, Tarn	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Sel	N	Y
France, Vendée	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	All	N	Y
Germany, Brandenburg	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Germany, Free State of Saxony	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Germany, Hamburg	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Germany, Mecklenburg-Western Pomerania	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Germany, Munich	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y

Table 2.3 Information recorded

	Basic	Date of birth	ID no.	Ethnic group/race/colour	Incidence date	Stage of the disease	Nature of 1st treatment	Brain and nervous system	Follow-up for vital status: all/selected/none	Death certificates used to update vital status	Active follow-up of alive cases
Germany, Northrhine-Westphalia: Münster	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Germany, Saarland	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	None	Y	N
Iceland	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Sel	Y	Y
Ireland	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Italy, Biella Province	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Italy, Brescia Province	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Italy, Ferrara Province	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Italy, Florence and Prato	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	Y
Italy, Genoa Province	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Italy, Macerata Province	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	All	Y	N
Italy, Milan	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Italy, Modena Province	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	All	Y	Y
Italy, Naples	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Italy, North East	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	N
Italy, Parma Province	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Italy, Ragusa Province	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Italy, Reggio Emilia Province	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Italy, Romagna Region	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Italy, Salerno Province	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	All	Y	Y
Italy, Sassari Province	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Italy, Sondrio	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Italy, Syracuse Province	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	All	Y	Y
Italy, Torino	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Italy, Umbria Region	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Italy, Varese Province	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Italy, Veneto Region	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Latvia	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	NS	All	NS	Y
Lithuania	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Malta	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
The Netherlands	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
The Netherlands, Eindhoven	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	N	Y
The Netherlands, Maastricht	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Norway	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Poland, Cracow	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Poland, Kielce	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Sel	Y	N
Poland, Warsaw City	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	N	N
Portugal, Porto	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Sel	N	Y
Portugal, South Regional	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Russia, St Petersburg	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Serbia	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Sel	Y	N
Slovak Republic	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Slovenia	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	N	Y
Spain, Albacete	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Sel	Y	N
Spain, Asturias	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	N
Spain, Basque Country	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	All	Y	Y
Spain, Canary Islands	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	None	Y	N
Spain, Cuenca	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Sel	Y	N
Spain, Girona	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Spain, Granada	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	All	N	Y
Spain, Murcia	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Spain, Navarra	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Spain, Tarragona	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	Y
Spain, Zaragoza	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Sweden	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Switzerland, Geneva	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Switzerland, Graubünden and Glarus	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Switzerland, Neuchâtel	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
Switzerland, St Gall-Appenzell	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Switzerland, Ticino	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Switzerland, Valais	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
Switzerland, Vaud	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
UK, England, East of England Region	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
UK, England, Merseyside and Cheshire	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	All	Y	N
UK, England, North Western	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
UK, England, Northern and Yorkshire	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	None	Y	N
UK, England, Oxford Region	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
UK, England, South & Western Regions	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
UK, England, Thames	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
UK, England, Trent	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	None	Y	N
UK, England, West Midlands	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
UK, Northern Ireland	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y
UK, Scotland	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	N
Oceania											
Australia, New South Wales	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	All	Y	N
Australia, Northern Territory	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	All	Y	N
Australia, Queensland	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	All	Y	N
Australia, Tasmania	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	All	Y	Y
Australia, Victoria	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	None	Y	N
Australian Capital Territory	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	All	Y	N
South Australia	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	All	Y	Y
Western Australia	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	All	Y	N
French Polynesia	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	All	Y	Y
New Zealand	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Sel	Y	N
USA, Hawaii	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	All	Y	Y

NS, not stated

Annexe 4 : Questionnaire CI5-IX

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000



IARC - DEP



IACR

Cancer Incidence in Five Continents

QUESTIONNAIRE

Volume IX

Index

Registry identification.....	2
1. Background data and description of the registry.....	3
2. Case finding and data abstraction.....	5
3. Comparability of data.....	6
4. Classification and coding.....	15
5. Data requirements.....	18
Annex 1: Outline of registry description.....	24
Annex 2: Electronic data submission.....	26

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

Name of the registry:

Address as you wish it to appear in Volume IX:

Tel:

Fax:

E-mail:

Names of authors, as they should appear in the list of contributors:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

1. BACKGROUND DATA AND DESCRIPTION OF THE REGISTRY

The information from this section will be published in tables similar to those which appeared in Chapter 2 of Volume VIII of Cancer Incidence in Five Continents (CI5) (pp 14-33).

Where appropriate, answers should correspond to the time-period for which data will be provided. The years to be covered in Volume IX (i.e. the Volume IX **reference period**) are 1998-2002, and your data may be for the whole or a part of that period. If a point estimate is provided, the time of that point estimate should be indicated. The Editors suggest that, for example, mid-year 2000 would be appropriate for registries sending aggregate data for the full five-year period.

You may also include years beyond the reference period if completed these will be included in the electronic version.

1.1 Registry background

Size of population covered by the registry at mid-year 2000

Former contributors:

Has the population covered by the registry changed since Vol. VIII? YES NO

Surface area km²

Latitude. Try to indicate the line of latitude which bisects the registry population (not area), i.e. with 50% of the population covered to the north and 50% to the south.

This information is often sought for ecological studies.

Year registry began operation

Year from which population-based data started

Is cancer a reportable disease?

Yes, by legislation (a law exists).....

Yes, by administrative order (without a specific by law).....

No.....

A combination of the above

Describe:

Has any of the above information changed since previous submissions? E.g. the definition of the population covered, legislation, administrative/policy, continuity of registry operation? Please describe:

No changes

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

Former contributors:

We request you to correct and update your previous submission published in volume VIII as necessary.

New contributors:

Please provide a description of the registry following the outline in Annex 1. The objective is to give the reader a clear idea of where the registry is located, the nature of the population covered, how the registry works, and of any features that may help to interpret the incidence rates.

In this section, you need not re-state the quantitative data from Sections 1.1, which will appear in a table in CI5 (see, for example, Tables 2.1, 2.2, and 2.3 in volume VIII). An example text is given in Annex 1.

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

2. CASE-FINDING AND DATA ABSTRACTION

2.1 Data sources

Do you use the following sources of data:

<u>Hospital</u>			
Hospital in-patient records.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Radiotherapy departments	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Public hospital in-patient facilities.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Private hospital/clinic in-patient facilities.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Public hospital out-patient facilities.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Private hospital/clinic out-patient facilities.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Computerized hospital discharge recording systems covering all hospitals and clinics in the area covered.....			
	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Other: _____			
<u>Laboratory</u>			
Pathology laboratories.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
If yes,.....	all	<input checked="" type="checkbox"/>	most <input type="checkbox"/> some <input type="checkbox"/>
Autopsy services	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
If yes,.....	all	<input type="checkbox"/>	most <input checked="" type="checkbox"/> some <input type="checkbox"/>
Haematology laboratories	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
If yes,.....	all	<input type="checkbox"/>	most <input checked="" type="checkbox"/> some <input type="checkbox"/>
Death certificates mentioning cancer.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
All death certificates.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
<u>Other</u> (e.g. general practitioners, health insurance, workers' compensation funds, etc.) _____			

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

Screening programmes

Cervix.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Breast.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Prostate.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Colorectal.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Melanoma.....	YES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Lung.....	YES	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Mouth.....	YES	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

Other specify:

Can you estimate the percentage of cases treated outside the registry area? YES NO

If yes, specify:..... 5 %

Approximately what percentage of cancer cases treated in your registration area are non-residents who come into the area for treatment? 7 %

Would you be able to retrieve medical records of the case from the original source of information e.g. hospital record, if necessary? YES NO

If No, is it because of data confidentiality legislation? YES NO

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

2.2 Items recorded for each tumour

2.2.1 The person

Personal identification: The minimum collected is that which ensures that if the same individuals are reported again to the registry, they will be recognized as being the same person. This could also be a unique personal identification number.

Personal identity number, e.g. national identity, social security, health insurance.....	YES <input type="checkbox"/>	NO <input checked="" type="checkbox"/>
Name (according to local usage).....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Sex.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Date of birth.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Age.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Address.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Place of birth.....	YES <input type="checkbox"/>	NO <input checked="" type="checkbox"/>
Ethnic group/race/colour.....	YES <input type="checkbox"/>	NO <input checked="" type="checkbox"/>

Is recorded address same as permanent place of residence? YES NO

If no, please explain: _____

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

2.2.2 The tumour

- Incidence date..... YES NO
- Most valid basis of diagnosis..... YES NO
- Topography (site)..... YES NO
- Morphology (histology)..... YES NO
- Behaviour..... YES NO
- Grade..... YES NO
- Laterality..... YES NO
- Stage of the disease..... YES NO
- Nature of initial treatment..... YES NO

Do you record benign and/or *in situ* cases for the following sites?

- Brain and nervous system..... YES NO
- Urinary bladder..... YES NO
- Cervix..... YES NO
- Breast..... YES NO
- Other..... YES NO

If yes, which sites?

All sites (in situ cases), but NMSC, brain/nervous system and lymphomas/leukaemias

Increasingly, data are received from these sources on electronic media. We are therefore interested to know, approximately, what percentage of your cases are:

- Abstracted by registry personnel (registry staff
consults medical records and abstract coded
or uncoded information)..... 40 %
- Coded by registry personnel..... 100 %

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

2.2.3 Follow-up for vital status

Methods of follow-up have been broadly classified into active (when the registry obtains information on the patient by contacting the hospital, medical adviser or the patients themselves) and passive (which most often means that the registry matches registrations with notifications of death).

Does your registry undertake follow-up for vital status?

YES for all cases YES for selected cases NO not at all

Do you use death certificates to update the vital status of registered cases?

YES NO

Do you have an active system for following people not known to be dead via the death certificates?

YES NO

If yes, please describe what you do:

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

2.2.4 Stage and treatment

Do you record stage at presentation for the following sites? If yes, indicate the classification system used.

Cancer site	Yes	No	Classification system
Breast	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TNM
Cervix	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FIGO/TNM
Melanoma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CLARK/TNM
Prostate	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TNM
Colon & rectum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TNM
Other specify:			
CLL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RAI
lymphomas	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ann Arbor
mult. myeloma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Durie/Salomon
ovary	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FIGO/TNM
corpus uteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FIGO/TNM
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Do you record initial treatment for the following sites?

Cancer site	Yes	No
Breast	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cervix	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melanoma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prostate	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colon & rectum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Every site	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

Other sites, specify:

3. COMPARABILITY OF DATA

This information will be used to update the chapter on Comparability and Quality of Data (pp.57-73 in Volume VIII).

3.1 Incidence date

Please give your definition of incidence date:

According to the recommendations of the ENCR:

- 1) Date of first histological or cytological confirmation of this malignancy
- 2.) Date of admission to the hospital because of this malignancy
- 3.) date of first consultation at the outpatient clinic because of this malignancy
4. Date of diagnosis, other than 1, 2 or 3 (i.e. surgery date).
5. Date of death, if no information is available other than the fact that the patient has died because of a malignancy.
6. Date of death, if the malignancy is discovered at autopsy.

3.2 Multiple primaries

What set of rules do you use to generate two separate tumour records occurring in one person and for which incidence years these rules apply?

Rules	applied to incidence period	
	from year	to year
ICDO-1 (IARC-rules).....	1998	1999
ICDO-2 (1990)	_____	_____
ICDO-3 (2000) (IARC-rules).....	2000	2002
ICDO-3 IACR/IARC/ENCR Recommendations published in 2004.....	_____	_____

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

3.2 (continued)

Rules	applied to incidence period	
	from year	to year
Other (1), describe.....	___ -	___

Other (2), describe.....	___ -	___

Other (3), describe.....	___ -	___

Other (4), describe.....	___ -	___

3.3 Necropsy diagnosis

Do you register and include in your data cancer discovered as an unsuspected incidental finding at necropsy? YES NO

Can cases of cancer found incidentally at necropsy be identified separately in the registry? YES NO

What is the approximate percentage of cancer deaths necropsied in your registration area? Unknown
Or 15 %

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

3.4 Histological verification

The percentage of registered cases for which the diagnosis was established using histological or microscopic methods will be used in the tables on 'Indices of Data Quality' (pp.706-771 in Volume VIII).

Does the code you have used for cytology refer to cytology only or is cytology included in histology? Cytology only
Included in histology

For leukaemias, how do you code basis of diagnosis for cases diagnosed from:

- | | | | |
|---------------------------|---|--|--------------------------------|
| (i) Peripheral blood film | Histology <input type="checkbox"/> | Cytology <input checked="" type="checkbox"/> | Other <input type="checkbox"/> |
| (ii) Bone marrow aspirate | Histology <input type="checkbox"/> | Cytology <input checked="" type="checkbox"/> | Other <input type="checkbox"/> |
| (iii) Bone marrow biopsy | Histology <input checked="" type="checkbox"/> | Cytology <input type="checkbox"/> | Other <input type="checkbox"/> |

Solid tumours: how do you code basis of diagnosis for tumours diagnosed by fine needle aspiration biopsy Histology Cytology

3.5 Mortality data

Cancer registries may have access to both the official mortality statistics ("vital statistics") for the registration area, and to individual death certificates mentioning cancer. Neither will be available in countries without adequate death registration systems, and sometimes, even when they are, access to individual death certificates may be denied for reasons of confidentiality.

Mortality data (where available) will be used in Volume IX, as in previous volumes, to calculate the ratios of mortality to incidence by site.

The mortality data should consist of all deaths from cancer occurring in the registration area during the same period as that covered by the incidence data. They must be the official cancer mortality data (using cause of death given on the death certificate), and the source of data should be given below.

DO NOT SEND MORTALITY DATA GENERATED BY THE REGISTRY, e.g. CANCER CASES DYING DURING THE PERIOD.

Can you provide official mortality statistics? YES NO

If yes provide the source of official mortality data (with reference to publication(s) if applicable):

Statistics Austria (Austrian Federal Bureau of Statistics)

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

3.6 Death certificate only

By 'death certificate only' (DCO) we mean those cancers for which no other information than a death certificate mentioning cancer could be obtained. This must not be confused with the cases first notified by a death certificate (death certificate notification - DCN).

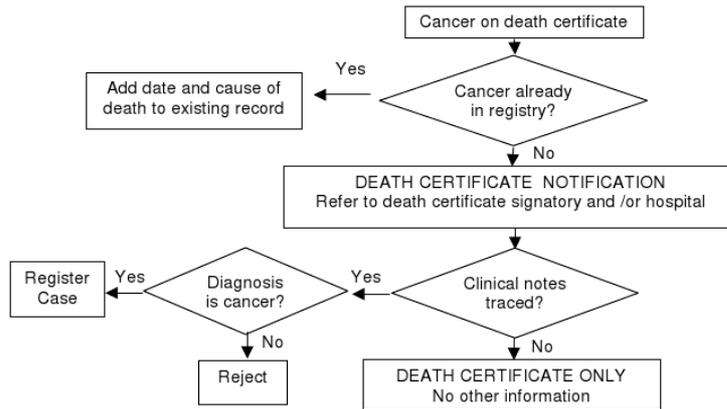
Do you have access to death certificates for patients dying in the registration area ? YES NO

If you do, do you follow trace-back procedures (see Fig. 1 below) before registering the case as a DCO notification? YES NO

If you do, Do you distinguish DCN?..... YES NO

Can you give the percentage of DCN cases in the period?4%

Figure 1



Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

4. CLASSIFICATION AND CODING

The purpose of Cancer Incidence in Five Continents is to present cancer incidence data which are as comparable as possible. We intend to publish data according to ICD-10 categories and for selected sites according to histological subtypes described in volume VIII (pp 45-55 of) and revised in 2005 in accordance with ICD-O 3rd revision and according to the WHO Classification of tumours: (<http://www.iarc.fr/WHO-BlueBooks/>).

4.1 Site of primary tumour

What coding system is used for topography in the cancer registry database?

	From year	to year
ICD-9 used for calendar years	___ - ___	
ICD-10 used for calendar years	___ - ___	
ICD-O (1) for calendar years	1998 - 1999	
ICD-O Field Trial Edition for calendar years	___ - ___	
ICD-O (2) for calendar years	___ - ___	
ICD-O (3) for calendar years	2000 - 2002	

Have you modified the above coding systems in any way?..... YES NO

If yes, please attach coding keys.

Other (please specify):

___ - ___

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

4.2 Morphology and behaviour

What coding system is used for histology in the registry database?

	From year		to year
ICD-O M-code (1) used for year(s):	1998	-	1999
ICD-O Field Trial Edition for years:	_____	-	_____
ICD-O M code (2) used for year(s):	_____	-	_____
ICD-O M code (3) used for year(s):	2000	-	2002
MOTNAC used for year(s):	_____	-	_____
SNOMED used for year(s):	_____	-	_____

Have you modified the above coding systems in any way?..... YES NO

If yes, please attach coding keys.

Other, specify and attach keys

particularly haematopetic diseases (See Annex) 1998 - 1999

4.3 Basis of diagnosis

Do you distinguish the following diagnostic modalities?

Histology.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Cytology/haematology.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Clinical investigation with X-ray, ultrasound, MRI, autopsy, etc., without tissue diagnosis.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Clinical diagnosis only.....	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
DCO (the only source for the case was a death certificate)...	YES <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Unknown.....	YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

4.4 Tumour Coding

Do you record and how do you code the following diagnoses in the registry database?

	Recorded		Recoded to behaviour/3	
	Yes	No	Yes	No
Carcinoma of Bladder, <i>in situ</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carcinoma of bladder not otherwise specified (remark: we try to find out whether the Carcinoma is <i>in situ</i> or not)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benign tumours of brain and nervous system	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Borderline tumour, uncertain and unknown behaviour of:				
ovary (Date of Diagnosis 1998/1999)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
endometrium (Date of Diag. 1998/1999)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
brain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
other, specify	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ovary (Date of Diagnosis 2000 - 2002)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ductal carcinoma <i>in situ</i> of breast	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Intraduct carcinoma NOS of breast	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lobular carcinoma <i>in situ</i> of breast	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Other, specify: -----			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: -----			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: -----			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: -----			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Exclusions

Please specify any malignant diagnoses which are excluded from your data, such as basal or squamous cell carcinoma of skin.

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

5. DATA REQUIREMENTS

5.1 Information on cases

5.1.1 Variables required

The following variables should be submitted for each case:

1. *REGISTRY/POPULATION IDENTIFICATION* (refer to section 1.1)

If the population covered by the registry changed over time give codes that permit to distinguish cases belonging to the populations described in volumes VIII and IX from those who belong to only one and which one.

For example, if the registry was expanded to cover a larger population in 1998-2002 possible codes would be:

- 1 = case belonging to both populations described in volumes VIII and IX
- 2 = case belonging to population described in vol. IX but NOT in vol. VIII

2. *CASE IDENTIFICATION*

The registry allocates this number. This variable permits the identification of records pertaining to the same patient within the file and not to the identification of a person in real life. It allows the editors to recognize multiple tumours as registered by the registry. **Names are not needed.**

3. *TUMOUR IDENTIFICATION*

The registry allocates this number. It permits to distinguish different tumours registered for the same case.

4. *SEX*

The recommended codes are: Male = 1, Female = 2, Unknown = 9

Do you use these codes in your dataset? YES NO

If no, please specify the codes used:

Male	1
Female	0
Unknown	_____

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

5. *DATE OF BIRTH OR AGE*

Indicate in the accompanying documentation which of the two variables has been used. Cases less than one year of age should be coded as age 0. Do **not** use the same code for cases aged under 1 year and over 99 years. If sending date of birth, please include century.

Do you record date of birth (DoB)? YES NO

If Yes, what code do you use for unknown DoB? no unknown DoB

Do you record age in years?..... YES NO

If yes, what code do you use for cases of unknown age? no unknown age

How do you code cases aged over 99 years?.....

6. *INCIDENCE DATE*

The date which the registry uses for calculation of incidence, e.g. date of diagnosis, or date of first consultation. We require month and year as a minimum. Please include century.

7. *ETHNIC GROUP*

Have you recorded ethnic group of the registered patients? YES NO

If yes, what are the criteria used (e.g. race, birthplace, religion, language, migration)?

Please attach list of codes and corresponding descriptions as used in your dataset.

8. *HOSPITAL OF DIAGNOSIS*

Code of the hospital/clinic where clinical information on diagnosis can be consulted.

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

5.1.2 Case selection

Cancer registries are invited to submit data from all available years. This will allow the editors to calculate multiple tumours and to examine trends that could indicate changes in registration rates.

5.1.3 Data format, checking and submission

We request that the tumour definition in the data submitted is coded to the ICD-O system, 2nd or 3rd revision. Internal validity must be checked by means of the IARC software program *DEPedit*s downloadable from <http://www.iacr.com.fr>. The package also permits the systematic recoding from ICDs systems to ICD-O(2) and (3).

Note that for some combinations of site/morphology/behaviour accurate recoding requires active decisions.

The program allows the user to flag unusual combinations as confirmed.

Data must be provided in the form of a case listing. They should be sent on computer medium.

When the data are sent, they should be accompanied by documentation specifying:

1. The layout and format of the file
2. Definitions for variables 4 to 7 (see page 18-19)

One record should be supplied for each new case of cancer occurring in the period of time for which data are submitted. More details in Annex 2.

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

5.2 Information of deaths (MORTALITY DATA)

The mortality data should consist of all deaths from cancer among residents of the registration area during the same period as that covered by the incidence data to be published, i.e. 1998-2002 or part thereof, and should be the official cancer mortality data for this period (obtained from the Vital Statistics Department and based on death certificates).

If possible, aggregate data should be provided on computer medium (see technical specifications in Annex 2), accompanied by documentation specifying the layout and format of the file.

The mortality data are the official mortality data for the registration area YES NO

If no, please explain

Is mortality data available for the full period? YES NO

The mortality data are for the years: 1998 - 2002

Are there problems with the mortality data you have sent us? It would be of great help to the Editors if you could let us know when this is so. The problems might concern completeness, e.g. the mortality statistics only cover deaths occurring in hospitals, or quality, e.g. non-medical certification of cause of death.

The variables required are:

1. Year of death
2. Sex
3. Age-group (0, 1-4, 5-9, ... **OR** 0-4, 5-9, ...) or age in years
4. Underlying cause of death by site, 3-character ICD-9 or ICD-10 code or corresponding special tabulations.
5. Ethnic group if you are sending data on cancer cases by ethnic group and the same information is available in the mortality statistics. NB: the codes for ethnic group with a corresponding label must be given.

Please specify carefully the layout and format of the file. You may supply the data either as records of deaths for individuals, with information coded for each of the four/five variables, or as the number of deaths in each category (Year/Sex/Age-group/Site/Ethnic group). In the latter instance (excluding ethnic group), there would normally be a maximum of 5 (years) x 2 (sexes) x 17 (age-groups) x 63 (sites) = about 10,000 categories. You need not include a line of data for categories which contain zero deaths.

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

5.3 INFORMATION ON THE POPULATION AT RISK

5.3.1 Sources

Population data should be provided for the reference period, ideally for each calendar year. The possible sources of population data are censuses, or intercensal/postcensal estimates. Data from censuses should be supplied during, just before or just after the years covered in your dataset including the date of the census. Any official estimates of the population made during the period should also be sent. Give the reference to any census or other publication, and state exactly how any estimates were made or attach official description of the methodology used (e.g. 'The estimate of the population-at-risk is based on the 1990 census, making allowance for births and deaths, but it was not possible to estimate migration into and out of the registration area'). If no population data are available for this period, send whatever data you have, before or after the period.

Years from	to	Type (census, estimate or projection)
____ - ____	____	____
Reference/description of methodology: ____		

____ - ____	____	____
Reference/description of methodology: ____		

____ - ____	____	____
Reference/description of methodology: ____		

____ - ____	____	____
Reference/description of methodology: ____		

____ - ____	____	____
Reference/description of methodology: ____		

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

5.3.2 Format

If possible, data should be provided on computer medium (see technical specifications in Annex 2), accompanied by documentation specifying the layout and format of the file.

5.3.3 Variables

1. *ETHNIC GROUP*

If you are sending data on cases by ethnic group please try to obtain the corresponding population-at-risk data.

If the definitions or coding of ethnic group differ from those for cases please give details.

2. *SEX*

3. *YEARS OF AGE OR FIVE-YEAR AGE GROUPS: 0, 1-4, 5-9, 10-14,... OR 0-4, 5-9, 10-14.....*

The numbers of persons of **unknown age** are required, as they are used in the calculation of summary rates.

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

ANNEX 1

Outline for registry description

Registration area

Define the area covered by population based registration. Nature of population (urban/rural, ethnic/racial composition, religion etc.)

Cancer care facilities

Availability of diagnostic and treatment services for cancer (especially developing countries).

Registry structure and methods

- Administrative framework (physical and financial support)
- Number and type of staff.
- Methods of data collection: active search, passive notification, automated (receiving pre-coded data).
- Principal sources of information on cancer cases.
- Access to death certificates (with personal identifiers).
- Legal framework for registration: is cancer notifiable? Problems of 'confidentiality' (e.g. personal identifying data).
- Quality control procedures: formal studies/evaluations carried out.

Interpreting the results

Factors which influence incidence rates:

- Changes in the area covered, or the population within the area
- Changes in availability of diagnostic and /or treatment services
- Changes in case definition and coding
- Screening programmes for cancer (organised, opportunistic)
- PSA testing
- Unusual environmental, occupational exposures which may influence incidence.
- Other

Use of the data

- Reporting of incidence, extent of disease, survival
- Research use
- Planning and evaluation of health services

Example:**XYZ CANCER REGISTRY, GANDWANA****Registration area**

The XYZ registry covers the population of four districts (A, B, C and D) within the state of Middling, in central Gandwana. The population at the most recent census (1991) was 560,024. About 40% of the population lives in urban areas (>5,000 inhabitants); 95% are Christians, the remainder mainly Moslem.

Cancer care facilities

General health care in the region is provided predominantly by the Middling state health services department, through the district hospitals and a network of primary health centres. This is supplemented by private practitioners and hospitals. The Middling State Cancer Centre (MSCC) is located in Maintown, the capital of B district and provides radiotherapy, cancer surgery and chemotherapy services. Patients suspected to have cancer in the primary and secondary care facilities in the registry area are mostly referred to MSCC, or to one of the four hospitals with comprehensive cancer services within a 100 km radius, or occasionally to one of the hospitals in Bigcity (450 km distant).

Registry structure and methods

The registry is located within MSCC, and is funded partly by the hospital, and partly by the state health department. The Gandwana anti-cancer society provides equipment. The registry is staffed by a part-time medical officer, a full-time registrar and three part-time health workers.

The XYZ registry uses active case finding from 26 sources of data consisting of cancer hospitals, general hospitals, teaching hospitals, pathology laboratories and the district death registration offices. The death registration system is very inadequate and incomplete; the cause of death is often not mentioned or given as cardio-respiratory arrest. The registry staff visit these sources, where they scrutinize the records kept in medical records departments, and registers of individual departments concerned with diagnosis and treatment of cancers, to identify and abstract information on cases of cancer, diagnosed by all methods, among residents of the registry region. Although cancer is not a notifiable disease, a few registration forms are received from private practitioners. Arrangements have been made with the hospitals outside the registration area to notify the registry of resident cancer cases which are diagnosed and treated in them; they are visited once a year to review these procedures

Interpreting the results

It is not possible to estimate how many cancer cases remain undiagnosed, but it probably occurs for elderly subjects in rural areas. MSCC has a full range of diagnostic facilities, so that it is unlikely that cases referred will be missed. An opportunistic screening service for cervical cancer is operated by the cancer society.

Uses of the data

The registry prepares an annual report of cancer incidence, highlighting trends and changes. Some special studies of survival of registered cancer cases (breast and cervix cancer) have been carried out.

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

ELECTRONIC DATA SUBMISSION

ANNEX 2

i) CASES FILE SPECIFICATION

Cases should be provided as case listing. Accompanying documentation should specify:

1. the layout and format of the file;
2. the key for any registry-specific codes used for variables (as described in section 4.

Use one line per case. The variables required are described fully in the questionnaire. They are:

1. Case number
2. Sex
3. Age and/or date of birth
4. Incidence date
5. Site code of the primary
6. Histology
7. Behaviour code
8. Most valid basis of diagnosis
9. Ethnic group (optional)

ii) MORTALITY DATA FILE SPECIFICATION

Documentation should specify:

- a) the layout and format of the file;
- b) the key for any specific codes used for variables

The variables required are described fully in the questionnaire. They are:

1. Year
2. Sex
3. Age-group or age in years
4. Site
5. Ethnic group (if you have data on cases by ethnic group)

Reference period 1998-2002 and later years or mid-year 2000

ANNEX 2 (cont)

iii) POPULATION-AT-RISK FILE SPECIFICATION

Documentation should specify:

- a) the layout and format of the file;
- b) the key for any specific codes used for variables.

Each line of the population file should include population figures for the combination of calendar year, sex, age (and ethnic group). Ideally, the codes for these variables should be the same as for the cancer cases.

1. Calendar year
2. Ethnic group (if relevant)
3. Sex
4. Age-group

COMPUTER MEDIA SPECIFICATION

- ◆ Include a list of the file(s) (and the format of records in each file).
- ◆ All files should be ASCII files.
- ◆ Use fixed length records or tab- or comma-separated records.
- ◆ Zipped files submitted by e-mail to the address: C15-IX@iarc.fr. However, we can only receive files of maximum 10Mb in size by e-mail. If you submit files of larger size use:
- ◆ Standard CD-ROM
- ◆ Or contact the Secretariat at C15-IX@iarc.fr

Annexe 5 : Variable stade dans les registres du cancer

Tableau A-5.1. Recueil de la variable stade dans les registres Africains.

Africa	Stage (yes/no)	Sites	Classification system	Breast	Cervix	Melanoma	Prostate	Colon & rectum
Algeria, Setif	No	X	X	X	X	X	X	X
Egypt, Gharbiah*	Yes	X	X	X	X	X	X	X
Tunisia, Sousse	Yes	All sites (80%)	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Uganda, Kyadondo	No	X	X	X	X	X	X	X
Zimbabwe, Harare	Yes	No	X	X	FIGO/TNM	X	X	X

Tableau A-5.2. Recueil de la variable stade dans les registres Latino-Américains.

Latin America	Stage (yes/no)	Sites	Classification system	Breast	Cervix	Melanoma	Prostate	Colon & rectum
Argentina, Bahia Blanca	no	X	X	X	X	X	X	X
Brazil, Brasilia	no	X	X	X	X	X	X	X
Brazil, Cuiaba	no	X	X	X	X	X	X	X
Brazil, Goiania	yes	no		TNM	TNM	TNM	X	X
Brazil, Sao Paulo	no	X	X	X	X	X	X	X
Chile, Valdivia	no	X	X	X	X	X	X	X
Colombia, Cali	no	X	X	X	X	X	X	X
Costa Rica	no	X	X	X	X	X	X	X
Ecuador, Quito	yes	All	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
France, Martinique	yes	no		TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Peru, Trujillo	no	X	X	X	X	X	X	X

Tableau A-5.3. Recueil de la variable stade dans les registres Nord-Américains.

North America	Stage (yes/no)	Sites	Classification system	Breast	Cervix	Melanoma	Prostate	Colon & rectum
Canada								
Alberta	Yes	no	X	TNM	TNM	X	X	X
British Columbia	no	X	X	X	X	X	X	X
Manitoba	yes	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
New Brunswick	yes	no	X	CS	CS	X	CS	CS
New Foundland	yes	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Northwest Territories	no	X	X	X	X	X	X	X
Nova Scotia	no	X	X	X	X	X	X	X
Ontario	no	X	X	X	X	X	X	X
Prince Edward Island	no	X	X	X	X	X	X	X
Quebec	no	X	X	X	X	X	X	X
Saskatchewan	Yes	Oral cavity	TNM	X	X	X	X	X
	–	Bladder	Urology stage (rarely used)	TNM	TNM	Clark's level and/or TNM	TNM	TNM, Astler Collier
	–	Hodgkin's lymphoma	TNM	X	X	X	X	X
United States								
USA, Alabama	Yes	All applicable sites	CS	CS	CS	CS	CS	CS
USA, Alaska	Yes	All sites	SEER SS and TNM	SEER SS and TNM				
USA, Arizona	Yes	All sites	SEER SS and AJCC	SEER SS and AJCC				
USA, California	Yes	All sites	AJCC	SEER EOD	SEER EOD, FIGO	SEER EOD, Breslow	SEER EOD, American Urological Association	SEER EOD, Duke
USA, Colorado	Yes	All sites	TNM, SS, CS	TNM, SS, CS				
USA, Connecticut	Yes	All sites	SEER EOD and SS, Historical stage	SEER EOD and SS, Historical stage				
USA, District of Columbia	Yes	All sites	not informed	not informed				
USA, Florida	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				
USA, Georgia	Yes	not informed	X	SEER EOD and SS	SEER EOD and SS			
USA, Idaho	Yes	All sites	SEER SS and AJCC	SEER SS and AJCC				
USA, Illinois	Yes	All sites	SEER SS, EOD and TNM	SEER SS, EOD and TNM				
USA, Indiana	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				
USA, Kentucky	Yes	not informed	x	not informed	not informed	not informed	not informed	not informed
USA, Maine	Yes	Eligible sites	SEER SS and AJCC	SEER SS and AJCC				
USA, Massachusetts	Yes	not informed	X	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS
USA, Michigan	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				
USA, Missouri	Yes	not informed	X	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS
USA, Montana	Yes	All sites	SEER SS, AJCC	SEER SS, AJCC				
USA, New Jersey	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				
USA, New Mexico	Yes	not informed	X	not informed	not informed	not informed	not informed	not informed
USA, New York State	Yes	X	X	X	X	X	X	X
USA, Ohio	Yes	not informed	X	not informed	not informed	not informed	not informed	not informed
USA, Oklahoma	Yes	not informed	X	not informed	not informed	not informed	not informed	not informed
USA, Oregon	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				
USA, Pennsylvania	Yes	not informed	X	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS
USA, Rhode Island	Yes	not informed	X	AJCC	AJCC	AJCC	AJCC	AJCC
USA, South Carolina	Yes	All sites	X	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS
USA, Texas	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				
USA, Utah	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				
USA, Washington	Yes	not informed	SEER SS	SEER SS				
USA, West Virginia	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				
USA, Wisconsin	Yes	All sites	SEER SS	SEER SS				

CS: collaborative stage

SS: Summary Stage

EOD: extent of disease

Tableau A-5.4. Recueil de la variable stade dans les registres Asiatiques.

Asia	Stage (yes/no)	Sites	Classification system	Breast	Cervix	Melanoma	Prostate	Colon & rectum
Bahrain: Bahraini	yes	Lung	Not informed	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS
		Bladder	Not informed	X	X	X	X	X
China, Guangzhou	no	X	X	X	X	X	X	X
China, Harbin	no	X	X	X	X	X	X	X
China, Hong Kong	yes	Corpus uteri	FIGO/TNM	TNM	TNM, FIGO	X	AUA/TNM	TNM
		Ovary	FIGO/TNM	X	X	X	X	X
China, Jiashan	no	X	X	X	X	X	X	X
China, Shanghai	yes	not informed	X	X	X	X	X	X
China, Zhongshan	no	X	X	X	X	X	X	X
Cyprus	yes	All sites	Not informed	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS
India, Chennai	yes	Oral	TNM	TNM	FIGO	X	X	X
		Ovary	FIGO	X	X	X	X	X
		Pharynx	TNM	X	X	X	X	X
India, Karunagappally	yes	Oral cavity	TNM	TNM	FIGO	X	X	X
		Pharynx	TNM	X	X	X	X	X
		Larynx	TNM	X	X	X	X	X
India, Mumbai	Not informed	X	X	X	X	X	X	X
India, Nagpur	Not informed	X	X	X	X	X	X	X
India, New Delhi	yes	No	X	not informed	not informed	X	X	X
India, Poona	Not informed	X	X	X	X	X	X	X
India, Trivandrum	yes	Lymphoma	Ann Arbor	TNM	FIGO	TNM	TNM	TNM
Israel	yes	All sites	MECC staging (same as SEER)	MECC	MECC	MECC	MECC	MECC
Japan, Aichi	yes	All sites	Not informed	not informed	not informed	not informed	not informed	not informed
Japan, Fukui	yes	All sites	Not informed	not informed	not informed	not informed	not informed	not informed
Japan, Hiroshima	yes	Solid tumors (non-lymphomas)	Original code	Original code	Original code	Original code	Original code	Original code
Japan, Miyagi	yes	All sites	Original code	Original code	Original code	Original code	Original code	Original code
Japan, Nagasaki	yes	All sites	Original code	Original code	Original code	Original code	Original code	Original code
	X	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Japan, Osaka	yes	All sites	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS	SEER SS
Japan, Yamagata	yes	All sites	Not informed	not informed	not informed	not informed	not informed	not informed
Korea	yes	Ovary	FIGO system	TNM	FIGO	X	X	Duke system
	X	Corpus uteri	FIGO system	X	X	X	X	X
Korea, Busan	yes	Ovary	FIGO system	TNM	FIGO	X	X	Duke system
	X	Corpus uteri	FIGO system	X	X	X	X	X
Korea, Daegu	no	X	X	X	X	X	X	X
Korea, Daejeon	no	X	X	X	X	X	X	X
Korea, Gwangju	no	X	X	X	X	X	X	X
Korea, Incheon	yes	no	X	TNM	FIGO	TNM	TNM	TNM
Korea, Jeju	yes	Bladder	SEER SS, TNM and Jawett	SEER SS and TNM	SEER SS, TNM and FIGO	SEER SS, TNM and Clark	SEER SS, TNM and AUA	SEER SS, TNM and Dukes
	X	Lymphoma	SEER SS, TNM and Ann Arbor	X	X	X	X	X
Korea, Seoul	no	X	X	X	X	X	X	X
Korea, Ulsan	no	X	X	X	X	X	X	X
Kwait	yes	not informed	X	X	X	X	X	X
Malaysia, Penang	yes	Brain	Clinical staging at time of diagnosis	Same code	Same code	Same code	Same code	Same code
	X	Bladder	same as above	X	X	X	X	X
	X	Stomach	same as above	X	X	X	X	X
	X	Nasopharynx	same as above	X	X	X	X	X
	X	liver	same as above	X	X	X	X	X
	X	Ovary	same as above	X	X	X	X	X
Malaysia, Sarawak	yes	No	X	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Oman	yes	No	X	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Pakistan, South karachi	yes	Oral cavity	TNM	TNM, Bloom Richardson	TNM, FIGO	TNM, Clark	TNM, Gleason	TNM, Dukes
Philippines, Manila	yes	All sites	Not informed	TNM and EOD	TNM and EOD	X	TNM and EOD	TNM and EOD
Singapore	yes	not informed	X	X	X	X	X	X
Thailand, Chiang Mai	yes	Tongue	TNM classification	TNM	FIGO	X	X	X
	X	Oropharynx	TNM classification	X	X	X	X	X
	X	Nasopharynx	TNM classification	X	X	X	X	X
	X	Hypopharynx	TNM classification	X	X	X	X	X
Thailand, Lampang	yes	No	X	TNM	FIGO	TNM	TNM	TNM
Thailand, Shongkhla	yes	No	X	TNM	FIGO	X	X	Duke
Turkey, Antalya	yes	No	X	TNM, SEER SS	TNM, SEER SS	TNM, SEER SS	TNM, SEER SS	TNM, SEER SS
Turkey, Izmir	yes	No	X	TNM, SEER SS	TNM, SEER SS	TNM, SEER SS	TNM, SEER SS	TNM, SEER SS

AUA: American Urological Association

Original code: 1-localized, 2-Regional, direct extension to proximal organs or tissues, 3-Regional, nodes only, 4-regional, direct extension and nodes, 5-Regional, NOS, 6-Non-localized, NOS, 7-Distant, 9-unstaged, unknown.

Tableau A-5.5. Recueil de la variable stade dans les registres Européens.

	Stage (yes/no)	Sites	Classification system	Breast	Cervix	Melanoma	Prostate	Colon & rectum
Austria	yes	All sites	TNM, SS	X	X	X	X	X
Austria, Tyrol	yes	CLL	RAI	TNM	FIGO/TNM	CLARK/TNM	TNM	TNM
		Lymphomas	Ann Arbor	-	-	-	-	-
		Multiple myeloma	Durie/Salomon	-	-	-	-	-
		Ovary	FIGO/TNM	-	-	-	-	-
		Corpus uteri	FIGO/TNM	-	-	-	-	-
Austria, Voralberg	yes	No	No	TNM	FIGO/TNM	CLARK/TNM	TNM	TNM
Belarus	yes	All except leukemia, brain, CNS, mesothelioma, placenta, Kaposi's sarcoma	TNM and local staging system	TNM and local staging system	TNM and local staging system	TNM and local staging system	TNM and local staging system	TNM and local staging system
Belgium, Antwerp	yes	All sites	cTNM and pTNM when appropriate	X	X	X	X	X
Belgium, Flanders	yes	Malignant lymphoma	Ann Arbor	TNM	FIGO/TNM	Clark-Breslow/TNM	TNM	TNM
		Lung	TNM	X	X	X	X	X
Bulgaria	yes	All cancers excluding leukemia	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
		Hodgkin's disease and NHL	Ann Arbor	X	X	X	X	X
Croatia	yes	NHL	Ann Arbor	Summary stage	FIGO	Summary stage	Summary stage	Summary stage
		Gynecological cancer	FIGO	X	X	X	X	X
		Leukemias	Acute-5, chronic-6	X	X	X	X	X
		All others	SS	X	X	X	X	X
Czech Republic	yes	All cancer sites	TNM (3-5)	TNM (3-5)	TNM (3-5)	TNM (3-5)	TNM (3-5)	TNM (3-5)
Denmark	yes	All cancer sites	local (local, regional, distant, unk)	local	FIGO and local	local	local	Duke & local
Estonia*	yes	All solid tumors	Extent of disease	Extent of disease	Extent of disease	Extent of disease	Extent of disease	Extent of disease
Finland**	yes	All sites	TNM collected but not coded	Stage	Stage	Stage	Stage	Stage
Germany (common cancer registry)	yes	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Germany, Hamburg	yes	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Germany, Munich	yes	not informed	not informed	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Iceland	No	X	X	X	X	X	X	X
Italy, Brescia	No	X	X	X	X	X	X	X
Italy, Genoa	yes	Lymphomas	working formulation	pTNM, grading	pTNM, FIGO, grading	pTNM, Clark, Breslow	pTNM, Gleason	pTNM, Duke, grading
Italy, Varese	yes	not informed	X	not informed	X	not informed	not informed	not informed
Italy, Macerata	yes	not informed	X	not informed		not informed	not informed	not informed
Italy, Milan	yes	not informed	X	TNM				
Italy, Napoli	yes	not informed	X	TNM	TNM	Clark-Breslow	Gleason	Duke
France, Bas-Rhin	yes, when available							
France, Calvados	No	X	X	X	X	X	X	X
France, Doubs	No	X	X	X	X	X	X	X
France, Haut-Rhin	yes, when available	not informed	X	Scarf Bloom, récepteurs hormonaux	X	Clark Mihm-Breslow	Gleason	Glunderson Sobin-Dukes
France, Hérault	yes	Lip, tongue, mouth, tonsil	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
		Pharynx, Larynx	TNM					
		Corpus uteri	TNM					
		Bladder	TNM					
		Thyroid	TNM					
		Lymphoma	TNM					
		Testis	TNM					
		Kidney	TNM					
France, Isère	yes	X	X	TNM	TNM	Breslow	X	TNM
France, Loire-Atlantique et Vendée	No	X	X	X	X	X	X	X
France, Manche	No	X	X	X	X	X	X	X
France, Somme	No	X	X	X	X	X	X	X
France, Tarn	yes	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM

*Extent of disease (Estonia) : 1-in situ; 2-localized; 3- regional, nodes only; 4-regional, direct extension; 5-distant; 6-non-localized, NOS, 9-unstaged
 **Stage (Finland) : localized; regional nodes; distant metast; non-localized, NOS; unk.

Tableau A-5.5.(suite) Recueil de la variable stade dans les registres Européens.

	Stage (yes/no)	Sites	Classification system	Breast	Cervix	Melanoma	Prostate	Colon & rectum
Italy, Parma	yes	not informed	X	TNM	FIGO or TNM	Clark's level and Breslow thickness	X	TNM or Astler-Coller
Italy, Ragusa	yes	X	X	TNM	TNM	Thickness and Clerk grade	X	X
Italy, Reggio-Emilia	yes	Lung	TNM	X	X	X	X	X
		Thyroid	TNM	TNM	X	TNM	TNM	TNM
Italy, Romagna	yes	Ovary	TNM	TNM, grading	TNM, FIGO, grading	X	X	TNM, Dukes, grading
		Thyroid	TNM	-	-	-	-	-
		NHL	Ann Arbor	-	-	-	-	-
Italy, Salerno	yes	X	X	TNM	X	X	X	X
Italy, Sondrio	yes	No		TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Italy, Syracuse	No	X	X	X	X	X	X	X
Italy, Torino	yes	No		TNM	TNM	Clark-Breslow	TNM	TNM
Italy, Tuscany	yes	Yes	TNM, when available	TNM	TNM	Breslow, Clark	TNM	TNM, Dukes, Astler-Colles
Italy, Umbria	yes	X	X	TNM	X	X	X	TNM
Italy, Veneto	No	X	X	X	X	X	X	X
Latvia	yes	Uterus	TNM, FIGO	X	X	X	X	X
		Ovary	TNM, FIGO	X	X	X	X	X
		All sites	TNM	TNM	TNM	TNM, Clark	TNM	TNM
Lithuania	yes	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Malta	yes	Endometrium	TNM, FIGO	TNM	TNM	Breslow		TNM
The Netherlands	yes	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
		Lymphoma	Ann Arbor	-	-	-	-	-
		Small cell lung cancer	Extent of disease	-	-	-	-	-
		Neuroblastoma	TNM	-	-	-	-	-
The Netherlands, Eindhoven	yes	X	X	X	X	X	X	X
Norway	yes	Lymphoma	Ann Arbor	pTNM	TNM, FIGO	X	X	X
Poland, Kielce	yes	X	X	X	X	X	X	X
Poland, Warsaw	yes	X	X	TNM (full)	TNM	TNM	TNM	TNM
Portugal, Porto	yes	X	X	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Portugal, South Regional	yes	X	X	TNM	FIGO	Breslow e Clark	Gleason	TNM
Serbia	yes	TNM system is recommended but data are of insufficient quality	X	X	X	X	X	X
Slovak republic	yes	All sites	TNM	TNM	TNM	TNM, Clark, Breslow	TNM, Gleason	TNM
Slovenia	yes	Lymphomas	Ann Arbor					
		Gynecological cancer	FIGO	TNM, simplified stages	TNM, simplified stages	Clark, Breslow, simplified stages	TNM, simplified stages	Dukes, TNM, simplified stages
Spain, Albacete	No	X	X	X	X	X	X	X
Spain, Asturias	No	X	X	X	X	X	X	X
Spain, Basque country*	yes	All sites	SS	SS	SS	SS	SS	SS
Spain, Canary Island	No	X	X	X	X	X	X	X
Spain, Cantabria**	yes	X	X	SS	SS	SS	SS	SS
		Other specify	Classification system	Classification system	Classification system	Classification system	Classification system	Classification system
Spain, Cuenca	yes	Urinary bladder	Jewett	SBR	Betheda	Breslow, Clark	Gleason	Dukes
		All sites	TNM	-	-	-	-	-
Spain, Girona	yes	Ovary	TNM	TNM	TNM	Clark	TNM	Dukes modified
		NHL	Ann Arbor	-	-	-	-	-
		Hodgkin lymphoma	Ann Arbor	-	-	-	-	-
		Lung	TNM	-	-	-	-	-
		Uterus	TNM	-	-	-	-	-
Spain, Granada	No	X	X	X	X	X	X	X
Spain, Murcia	No	X	X	X	X	X	X	X
Spain, Navarra	yes	no		TNM	X	TNM	X	Dukes
Spain, Tarragona	yes	All	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Spain, Zaragoza	No	X	X	X	X	X	X	X

*SS (Basque country) : localized, regional, disseminated and unknown

**SS (Cantabria) : In situ, local, regional, metastasis

Tableau A-5.5.(suite) Recueil de la variable stade dans les registres Européens.

	Stage (yes/no)	Sites		Classification system		Breast	Cervix	Melanoma	Prostate	Colon & rectum
Switzerland, Basel	yes	Lymphoma	Ann Arbor	TNM		TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Switzerland, Geneva	yes	All sites	SEER and TNM	SEER and TNM		SEER and TNM	SEER and TNM	SEER and TNM	SEER and TNM	SEER and TNM
Switzerland, Graubunden-Glarus	yes	All sites	TNM	TNM		TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Switzerland, Neuchatel	yes	All sites, when available	Not informed	pTNM		FIGO + pTNM	Breslow, Clark	pTNM	Duke, pTNM	
Switzerland, St Gall-Appenzell	yes	All sites	TNM	TNM		TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Switzerland, Ticino	yes	All sites	Not informed	TNM		TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Switzerland, Valais	yes	All sites	TNM	TNM		TNM	TNM	TNM	TNM	TNM
Switzerland, Vaud	no	X	X	X		X	X	X	X	X
Switzerland, Zurich	no	X	X	X		X	X	X	X	X
Sweden	No	X	X	X		X	X	X	X	X
UK, East of England Region	yes	Lung	Not informed	X		X	X	X	X	X
		Haematology	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Oesophagus	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Kidney and renal pelvis	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Bladder	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Testis	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Endometrium	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Penis	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Vulva	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Ovary	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Head & neck	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Ureter	Not informed	-		-	-	-	-	-
		Small intestine	Not informed	-		-	-	-	-	-
UK, Merseyside and Cheshire	yes	Not informed	X	TNM		TNM	TNM, Breslow	X	TNM, Dukes	
UK, North Western	yes	Not informed	X	TNM, SS		TNM, SS	TNM, SS	X	Duke, SS	
UK, Northern and Yorkshire	yes	Not informed	X	TNM		TNM, FIGO	Clark, Breslow	X	Dukes, TNM	
UK, Oxford Region	yes	Not informed	X	TNM		TNM	Clark, Breslow	X	Dukes, TNM	
UK, South and Western Regions	yes	All sites	TNM	TNM (UICC)		TNM, FIGO	not informed	Gleason and TNM	Dukes, TNM	
UK, Trent	when available	Not informed	X	X		X	X	X	X	
				Grade (modified Bloom and Richardson) is recorded in preference to stage. Any reported stage is recorded if grade is unavailable		FIGO takes precedence, any reported stage is recorded	Breslow thickness takes precedence, any reported stage is recorded if grade is unavailable	Gleason grade is recorded in preference to stage. Any reported stage is recorded if grade is unavailable	Dukes takes precedence. Any reported stage is recorded.	
UK, Thames	yes	All sites								
UK, West Midlands	yes	Bladder	TNM, WHO	TNM, NPI		TNM, FIGO	TNM, Clarkes, Breslow	TNM, Gleason	TNM, Dukes	
		Brain	TNM, WHO	-		-	-	-	-	
		Kidney	TNM, Fuhrman grade	-		-	-	-	-	
		SCC skin	TNM, Clarkes, Breslow	-		-	-	-	-	
		All sites	TNM	-		-	-	-	-	
UK, Northern Ireland	yes	Ovary	TNM and FIGO	TNM and Nottingham prognostic indicator		TNM, FIGO	Breslow depth and Clark level	Gleason score recorded	TNM, Dukes	
		Bladder	TNM	-		-	-	-	-	
UK, Scotland	yes	Not informed	X	TNM		FIGO	Clark's level and Breslow thickness (2005 onwards)	X	Dukes	
UK, Wales	yes	Not informed	X	TNM		TNM, FIGO	TNM	X	TNM, Dukes	

Tableau A-5.6. Recueil de la variable stade dans les registres en Oceanie.

	Stage (yes/no)	Sites	Classification system	Breast	Cervix	Melanoma	Prostate	Colon & rectum
Australia, New South Wales*	yes	Not informed	X	EOD	EOD	EOD	EOD	EOD
Australia, Northern Territory	no	X	X	X	X	X	X	X
Australia, Queensland	no	X	X	X	X	X	X	X
Australia, South Australia	no	X	X	X	X	X	X	X
Australia, Tasmania	no	X	X	X	X	X	X	X
Australia, Victoria	yes	No	X	TNM	X	Clarkes level and Breslow thickness	TNM and Gleason score	Dukes stage
Australia, Western Australia	no	X	X	X	X	X	X	X
French Polynesia	yes	No	X	TNM	X	Clark & Mihm and Breslow	Gleason	X
New Zealand	yes	SEER SS for all cancers	X	TNM and SEER SS	FIGO and SEER SS	Breslow's level, Clark's and SEER SS	Gleason's score, and SEER SS	TNM, AJCC, Dukes and SEER SS

*Extent of disease (New South Wales) : localized, regional, distant metastasis and unk.

Annexe 6 : Courriel envoyé aux registres

The IARC Descriptive Epidemiology Production Group (Group Head: Dr Maria-Paula Curado) is currently conducting a study on the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers (study abstract annexed), based on CI5-IX data, and the aim is to:

- Analyze stage data collected by cancer registries;
- Describe the stage collected by cancer registries and the system used;
- Evaluate the stage of oral cavity and oropharyngeal cancer data collected.

We hope that you can contribute to our study by sending us your dataset with stage for oral cavity and oropharyngeal cancer cases, for the period 1998-2002, in the following format (a model in Excel is annexed):

Please note that your collaboration will be duly referred, both in the thesis and in the publications deriving from this work. If you do not use these codes, you are welcome to collaborate to this study with the stage information available at your database (extent of disease, summary stage).

We would therefore be grateful if you would agree to send your data by 15th February 2009 at the latest. We thank you in advance for your cooperation and look forward to hearing from you.

Marianna de Camargo Cancela, DDS, PhD student
Descriptive Epidemiology Production Group (DEP)
International Agency for Research on Cancer

The instructions to fill each field in the database model and how to send data are below:

INSTRUCTIONS FOR DATA SUBMISSION

The period requested for the analysis is 1998-2002, corresponding to CIX, volume IX data. The data requirements are the same as those for CI5-IX, with **additional variables concerning stage.**

The dataset should contain the following ICD-O codes:

- **Lip:** C00,C00.1, C00.2, C00.3, C00.4, C00.5, C00.6, C00.8, C00.9;
- **Base of tongue:** C01.9
- **Other and unspecified parts of tongue:** C02,C02.0, C02.1, C02.3, C02.4, C02.8, C02.9
- **Gum:** C03,C03.0, C03.1, C03.9
- **Floor of mouth:** C04,C04.0, C04.1, C04.8, C04.9
- **Palate:** C05,C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9
- **Other and unspecified parts of mouth:** C06,C06.0, C06.1, C06.2, C06.8, C06.9
- **Tonsil:** C09,C09.0, C09.1, C09.8, C09.9
- **Oropharynx, C10 ,**C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9

Variables required:

Please send us (instructions for data submission: see “ELECTRONIC DATA SUBMISSION”) individual data, and also include the cases with missing information on staging.

List of variables:

- 1. Identification number** used by the registry.
- 2. Sex:** please specify if you use any other code than 1= male and 2= female.

3. Age: in years

4. Birth date: please use the format dd/mm/yyyy

5. Year of incidence: 4-digit.

6. Topography: ICD-O3 codes for topography. If you use another ICD edition, please specify.

7. Morphology: ICD-O3 codes for morphology. If you use another ICD edition, please specify.

8. Behavior: please send us all cases, with behavior and 3.

9. Basis of diagnosis: this variable is the main basis of diagnosis; please send it as you record it, with your own codes, with a data dictionary. (ex. 1=clinical, 2=histology, 3=....)

10. Clinical stage: Which staging system do you use to collect your cases?

Please specify:

SEER

TNM

12. T: please provide the size of the tumor in centimeters,

13. N: please provide this variable as it is at the TNM classification.

14. M: please provide this variable as it is at the TNM classification.

15. Distant metastases: if available, please provide information on distant metastases, with a data dictionary (ex: bone, lung.)

ELECTRONIC DATA SUBMISSION

CASES FILE SPECIFICATION

Cases should be provided as case listing. Accompanying documentation should specify:

1. the layout and format of the file;
2. the key for any registry-specific codes used for variables.

Use one line per case. The variables required are:

1. Identification number
2. Sex
3. Age
4. Birth date
5. Year of incidence
6. Topography
7. Morphology
8. Behaviour
9. Basis of diagnosis
10. Clinical stage
11. T
12. N
13. M
14. Distant metastases

COMPUTER MEDIA SPECIFICATION

- ◆ Include a list of the file(s) (and the format of records in each file).
- ◆ You can just fill the database model in Excel attached, or
- ◆ Use can use fixed length records or tab- or comma-separated records.

- ◆ Zipped files submitted by e-mail to the address: cancelam@students.iarc.fr.
However, we can only receive files of maximum 10Mb in size by e-mail. If you submit files of larger size use:
- ◆ Standard CD-ROM to

Marianna de Camargo Cancela, DDS, PhD student
Descriptive Epidemiology Production Group (DEP)
International Agency for Research on Cancer
150, cours Albert Thomas
69372 Lyon Cedex 08
France
Tel.: [+33] (0)472 73 84 00
Fax: [+33] (0)4 72 73 86 96

Or contact me at cancelam@students.iarc.fr

Annexe 7 : Description de la base des données

Ce document a été élaboré pour l'uniformisation des jeux des données de façon à créer une nouvelle base, avec la définition des étiquettes également uniformes. Seulement les registres qui ont envoyé des données contenant le stade enregistré avec le système TNM y sont inclus.

La base de données principale est composée des variables suivantes :

1 - Code du registre : définition des étiquettes

Nom de la variable : registry_code

4000 = Austria

11200 = Belarus

7602 = Brazil, Goiania

10000 = Bulgaria

12403 = Canada, Manitoba

27602 = Germany, Hamburg

27605 = Germany, Munich

60802 = Phillipines, Manila

75611 = Switzerland Graubunden

75610 = Switzerland, Ticino

75608 = Switzerland, Valais

84058 = USA, Illinois

84053 = USA, Colorado

84025 = USA, California

2 - Sexe : définition des étiquettes

Nom de la variable : sex

1 = Male

2 = Female

3- Age : cette variable a été reçue sous forme continue et elle a été catégorisée de la façon suivante :

Nom de la variable originale : age

Nom de la variable catégorisée : age_group_4

Age_group_4 : 4 catégories
<50 ; 50-59 ; 60-69 ; 70+.

4- Année d'incidence
Nom de la variable : year_of_incidence

5- Topographie : définition de variables :

Variable originale : « topography » – à été travaillée de façon à uniformiser les codes, donnant origine à une autre variable nommée « topography2 », « topography_icd » et topo3.

- topography2 – contient les codes détaillés avec 4 digits de la CIM-10, seulement les chiffres (000 à 100).

- topography_icd : codes de 3 digits de la CIM-10, regroupés dans les catégories suivantes avec les codes :

- Internal lip (topography_icd==003| topography_icd==004| topography_icd==005|
topography_icd==008| topography_icd==009)

- Base of tongue (topography_icd==019| topography_icd==024)

- Tongue (topography_icd==020| topography_icd==021| topography_icd==022|
topography_icd==023| topography_icd==028| topography_icd==029)

- Gum (topography_icd==030| topography_icd==031| topography_icd==039)

- Floor of mouth (topography_icd==040| topography_icd==041| topography_icd==048|
topography_icd==049)

- Hard palate (topography_icd==050| topography_icd==058| topography_icd==059)

- Soft palate (topography_icd==051| topography_icd==052)

- Other and unsp parts of mouth (topography_icd==060| topography_icd==061|
topography_icd==062| topography_icd==068| topography_icd==069)

- Tonsil (topography_icd==090| topography_icd==091| topography_icd==098|
topography_icd==099)

- Oropharynx (topography_icd==100|topography_icd==101|topography_icd==102|
topography_icd==103|topography_icd==104|topography_icd==108|topography_icd==109)

- topo3 : sépare cavité buccale et oropharynx.

- Oral cavity (topography_icd==003|topography_icd==004|topography_icd==005|
topography_icd==008|topography_icd==009) + (topography_icd==020|topography_icd==021|
topography_icd==022|topography_icd==023|topography_icd==028|topography_icd==029) +
(topography_icd==030|topography_icd==031|topography_icd==039) + (topography_icd==040|
topography_icd==041|topography_icd==048|topography_icd==049) + (topography_icd==050|
topography_icd==058|topography_icd==059) + (topography_icd==060|topography_icd==061|
topography_icd==062|topography_icd==068|topography_icd==069)
- Oropharynx (topography_icd==019) + (topography_icd==024) + (topography_icd==051|
topography_icd==052) + (topography_icd==090|topography_icd==091|topography_icd==098|
topography_icd==099) + (topography_icd==100|topography_icd==101|topography_icd==102|
topography_icd==103|topography_icd==104|topography_icd==108|topography_icd==109)

6-Morphologie : les caractères alphabétiques ont été enlevés (tous comportaient la lettre « M » devant les codes numériques).

Nom de la variable : morphology

7-Comportement : tous les cas contenaient le code 3.

Nom de la variable : behavior

8-Base de diagnostic de cancer la plus valide : cette variable (« basis_diagnosis ») a été catégorisée selon les recommandations de l'Association Internationale des Registres du Cancer (*IACR*) :

Nom de la variable : basis3

0 = DCO (death certificate only) = DCO case

1= Non-microscopic = clinical only, clinical investigation (X-ray, ultrasound, etc),
exploratory surgery/autopsy, Specific biochemical and/or immunological tests

2= Microscopic verification : cytology or haematology, histology of metastasis,
histology of primary, autopsy with concurrent or previous histology.

9 = unknown

10 - TNM : les variables T, N et M ont été recodées à des fins pratiques d'uniformisation.

T – recode T1=1 T2=2 T3=3 T4=4 T4a=41 T4b=42 TX=8

N – recode N0=0 N1=1 N2=2 N2a=21 N2b=22 N2c=23 N3=3 NX=8

M – recode M0=0 M1=1 MX=8

Pour les données manquantes le code est 9.

Stade clinique TNM:

Nom de la variable : stage_group

Les stades ont été strictement regroupés comme préconisé par la UICC dans le manuel TNM, 5^{ème} édition (I, II, III, IVa, IVb, IVc). Les combinaisons contenant TX ou NX n'ont pas eu de stade groupé assigné.

Définition des données incomplètes et manquantes concernant stade :

- Incomplet : cas ayant au moins une valeur attribué (même X) à T, N ou M.
- Manquant : cas n'ayant aucune valeur attribué à T, N et M simultanément.