



Estimation et rôle pronostique de la qualité de vie des patients âgés atteints d'un cancer colorectal. . : Etude à partir d'un registre de population

Evelyne Fournier

► To cite this version:

Evelyne Fournier. Estimation et rôle pronostique de la qualité de vie des patients âgés atteints d'un cancer colorectal. . : Etude à partir d'un registre de population. Médecine humaine et pathologie. Université de Franche-Comté, 2014. Français. <NNT : 2014BESA3011>. <tel-01234995>

HAL Id: tel-01234995

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01234995>

Submitted on 27 Nov 2015

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.

UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE
ÉCOLE DOCTORALE « ENVIRONNEMENTS-SANTÉ »

THESE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Franche-Comté

Spécialité : Sciences de la Vie et de la Santé

Mention " Recherche Clinique, Innovations technologiques, santé publique "

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 octobre 2014

Par

Evelyne FOURNIER

**Estimation et rôle pronostique de la qualité de vie des patients âgés atteints
d'un cancer colorectal.**

Etude à partir d'un registre de population

Membres du Jury :

Rapporteurs

Véronique SEBILLE, PU-PH, Université de Nantes, Nantes

Pascale GROSCLAUDE, PH, Université Paul Sabatier, Toulouse III, Albi

Examineurs

Didier TRUCHOT, PU, Université de Franche Comté, Besançon

Michel VELTEN, PU-PH, Université de Strasbourg, Strasbourg

Mariette MERCIER, Professeur Emérite, Université de Franche-Comté, Besançon, Directrice de thèse

Anne-Marie BOUVIER, Directeur de Recherche INSERM, Université de Bourgogne, Dijon, Co-Directrice de thèse

Invité

Jean FAIVRE, Professeur Emérite, Université de Bourgogne, Dijon

Remerciements

Mes remerciements vont tout d'abord à mon Directeur de thèse, Madame le Professeur Mariette Mercier, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et m'avoir soutenue au cours de ces cinq années. Son aide, ses conseils et ses encouragements dans la réalisation et la valorisation de ce travail de recherche m'ont été précieux. L'aboutissement de cette thèse fut concluant grâce à son savoir d'une richesse et d'un enseignement exceptionnel, mais aussi à son dynamisme et à ses exigences. Je la remercie chaleureusement pour toute la disponibilité, la confiance et l'investissement dont elle a fait preuve à mon égard ainsi que pour les multiples moments conviviaux que nous avons passés lors de la préparation des articles ou de la rédaction de ce manuscrit.

Je remercie le Docteur Anne-Marie Bouvier, pour avoir co-encadré ce projet initié par le Registre Bourguignon des cancers digestifs. Qu'elle soit sincèrement remerciée pour ses conseils avisés dans l'élaboration de ce travail, ainsi que pour sa compréhension et sa patience.

Mes remerciements s'adressent ensuite aux Professeurs Pascale Grosclaude et Véronique Sébille pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

Je remercie le Professeur Didier Truchot pour avoir accepté d'être membre du jury mais aussi pour sa collaboration au sein de ce projet de recherche.

J'adresse mes remerciements aux Professeurs Michel Velten et Jean Faivre pour avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.

Je remercie Valérie Jooste, Fabien Rollot et Stéphanie Normand, du Registre Bourguignon des cancers digestifs, pour leur aide sur les différentes thématiques abordées dans ce projet de recherche.

J'adresse mes remerciements au Dr Anne-Sophie Woronoff pour m'avoir permis d'effectuer une partie de ce projet sur mon temps de travail ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe du Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort pour les mots d'encouragements réconfortants apportés tout au long de ce projet.

Je remercie tous les médecins et les patients ayant accepté de passer du temps à répondre à cette étude. Merci également aux laboratoires d'anatomo-pathologie ayant activement participé à la détection des patients.

Enormes remerciements à Amélie pour l'aide inestimable apportée tout au long de ce projet ainsi que pour tous les bons souvenirs rapportés du Congrès à Miami. J'espère avoir l'opportunité de continuer à échanger avec toi dans le futur.

Je remercie très chaleureusement Emilie et Valérie, pour l'encouragement et le soutien moral qu'elles m'ont apporté tout au long de ces années. Il y a maintenant cinq "En-Vadrouille" qui attendent d'être explorés. Les filles, la Roche de Haute-Pierre et de nombreux autres parcours attendent nos foulées, préparez vos chaussures de randonnées !

Je remercie tous les amis proches qui m'ont permis de m'évader, pour leurs encouragements répétés et leur présence à mes côtés. Il est temps de reprendre nos activités communes, cela m'a grandement manqué.

Je remercie enfin de tout mon cœur mes parents et ma famille pour leur présence et leur affection constante, leur soutien sans faille à ce projet décidé sur le tard. Nous avons du temps à rattraper et je compte sur vous pour y parvenir ! Mille et mille merci à vous.

Sommaire

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE	1
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	4
ABREVIATIONS ET SIGLES	5
PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ET COMMUNICATIONS.....	7

1 INTRODUCTION.....	10
----------------------------	-----------

2 CONTEXTE	13
-------------------------	-----------

2.1 Cancer colorectal.....	13
-----------------------------------	-----------

2.1.1 Données épidémiologiques du cancer colorectal.....	13
--	----

2.1.2 Prise en charge.....	15
----------------------------	----

2.2 Qualité de vie	19
---------------------------------	-----------

2.2.1 Définition.....	19
-----------------------	----

2.2.2 Qualité de vie en cancérologie	19
--	----

2.2.3 Etudes longitudinales de la qualité de vie	23
--	----

2.2.4 Valeur pronostique de la qualité de vie sur la survie.....	29
--	----

2.3 Le patient âgé.....	30
--------------------------------	-----------

2.3.1 Définition d'un patient âgé.....	30
--	----

2.3.2 La prise en charge des patients âgés.....	31
---	----

2.3.3 Mesure de la qualité de vie chez les patients âgés.....	33
---	----

3 PROJET DE RECHERCHE	36
------------------------------------	-----------

3.1 Objectifs du PHRC 2004.....	36
--	-----------

3.2 Type d'étude et population	36
---	-----------

3.3 Schéma et conduite de l'étude	37
--	-----------

3.3.1 Recrutement des patients.....	37
-------------------------------------	----

3.3.2 Déroulement de l'étude	37
------------------------------------	----

3.3.3	Données recueillies.....	38
3.4	Objectifs de la thèse.....	39
3.5	Analyse statistique des données.....	39
3.5.1	Description des répondants et non-répondants à l'étude.....	39
3.5.2	Nature des données manquantes.....	40
3.5.3	Analyses longitudinales de la qualité de vie.....	40
3.5.4	Survie.....	41
3.5.5	Comparaison qualité de vie médecin – qualité de vie patients.....	42
4	RESULTATS.....	46
4.1	Description de la population participant à l'étude	46
4.1.1	Participation des patients et des médecins.....	46
4.1.2	Questionnaires et informations utilisés pour le projet de recherche.....	48
4.1.3	Données manquantes.....	49
4.2	Evolution de la qualité de vie au cours de la première année suivant le diagnostic et facteurs d'influence (objectif 1).....	56
4.2.1	Résumé analyse principale	56
4.2.2	Article 1.....	58
4.2.3	Analyses complémentaires analyse de l'évolution de la qualité de vie	80
4.3	Valeur pronostique de la qualité de vie au diagnostic et de son évolution à moyen terme sur la survie des patients âgés (objectif 2).....	84
4.3.1	Résumé analyse principale	84
4.3.2	Article 2.....	86
4.3.3	Analyses complémentaires valeur pronostique de la survie	101
4.4	La qualité de vie dans les études de population : Evaluation par le clinicien vs. auto-évaluation (objectif 3).....	104
4.4.1	Résumé	104
4.4.2	Article 3.....	107
5	DISCUSSION.....	127
5.1	Principaux résultats	127

5.2 Forces et limites de ce travail	128
6 CONCLUSIONS	132
7 PERSPECTIVES	133
7.1 Analyses complémentaires sur la base actuelle des données	133
7.2 Développement de messages de sensibilisations auprès des médecins et des patients sur l'évaluation de la qualité de vie des patients dans la pratique courante.....	134
7.3 La place des Registres des Cancers dans l'évaluation de la qualité de vie des patients	134
BIBLIOGRAPHIE	136
 ANNEXES	
ANNEXE 1 : Classification des cancers colorectaux (stade pTNM).....	147
ANNEXE 2 : Questionnaire QLQ-C30.....	148
ANNEXE 3 : Questionnaire de Spitzer.....	150
ANNEXE 4 : Questionnaire à compléter par le patient	151
ANNEXE 5 : Echelle de Performance Eastern Cooperative Oncology Group ECOG	152
ANNEXE 6 : Index de Comorbidités de Spitzer.....	153

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau 1 : Survie relative à 5 ans en fonction du stade au diagnostic aux Etats-Unis pour la période 2004-2010, tous sexes confondus- SEER Program.....	14
Tableau 2 : Complications chirurgicales et post-opératoires du cancer colorectal en fonction de l'âge 17	
Tableau 3 : Dimensions de la santé explorées par le QLQ-C30.....	22
Tableau 4 : Principaux profils de données manquantes appliqués au design de notre étude	25
Tableau 5 : Mécanismes de données manquantes	26
Tableau 6 : Pondérations utilisées pour le calcul du Kappa de concordance pondéré	43
Tableau 7 : Caractéristiques socioéconomiques des 246 patients avec au moins un questionnaire complété (n=246)	48
Tableau 8 : Distribution de l'Echelle de performance ECOG en fonction du temps de suivi	49
Tableau 9 : Répartition des réponses et non-réponses au questionnaire QLQ-C30 aux différents temps de suivi	50
Tableau 10 : Caractéristiques des répondants et des non-répondants en fonction de la localisation cancéreuse (n=401).....	52
Tableau 11 : Nombre d'items manquants et nombre d'items imputés du QLQ-C30 par temps d'étude .	54
Tableau 12 : Analyses univariées et multivariées des facteurs pronostiques liés à la survie des 156 patients avec un questionnaire QLQ-C30 au moment du diagnostic	103

Liste des figures

Figure 1 : Survie nette à 5 ans (%) chez les patients diagnostiqués avec un cancer colorectal invasif en Europe et aux Etats-Unis en fonction du stade Duke au diagnostic, Etude Concord	14
Figure 2 : Diagramme de flux des patients diagnostiqués avec un cancer colorectal en Saône et Loire entre mars 2003 et septembre 2005 et de leur réponse aux questionnaires	47
Figure 3 : Relation entre l'ancre et la différence moyenne de qualité de vie pour les dimensions fonctionnelles du QLQ-C30	82
Figure 4 : Relation entre l'ancre et la différence moyenne de qualité de vie pour les dimensions de symptômes du QLQ-C30.....	83

Abréviations et sigles

BIC	Bayesian Information Criteria
CIMO3	Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie 3 ^{ème} édition
CRC	Colorectal Cancer
DMCI	Différence Minimale Cliniquement Importante
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FRANCIM	Réseau Français des Registres des Cancers
IACR	International Agency for Cancer Research
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
IQ	Inter Quartile Interval
MAR	Missing at Random
MCAR	Missing Completely at Random
MCID	Minimum Clinically Important Difference
NMAR	Non-Missing at Random
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PRO	Patient Reported Outcome
QLQ-C30	EORTC-Quality of Life Questionnaire – Core 30 items
QLQ-C38	EORTC-Quality of Life Questionnaire – Colorectal 38 items
QLQ-ELD14	EORTC-Quality of Life Questionnaire – Elderly 14 items
QOL	Quality of Life

SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SNFGE	Société Nationale Française de Gastroentérologie
TNM	Tumor Node Metastases
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life

Publications scientifiques et communications

Publications soumises

1. **Fournier E**, Jooste V, Woronoff AS, Normand S, Quipourt V, Mercier M, Bouvier AM. *Evolution of the quality of life of elderly patients with colorectal cancer: a population-based cohort study*
Cet article sera soumis après analyses complémentaires à *Journal of Cancer Survivorship*;
2. **Fournier E**, Jooste V, Woronoff AS, Quipourt V, Bouvier AM, Mercier M. *Quality of life in older patients is a prognostic factor of survival after colorectal cancer: a population-based study*.
En révision par le *Journal of Geriatric Oncology*
3. **Fournier E**, Truchot D, Jooste V, Quipourt V, Woronoff AS, Bouvier AM, Mercier M. *Quality of life in population based studies: Evaluation by clinicians compared to self-evaluation*.
Soumis à *Psycho-Oncology*

Communications orales

Internationales

1. **Fournier E**, Jooste V, Woronoff AS, Bouvier AM, Mercier M. *Is Quality of Life assessed by GPs associated with survival in elderly patients with colorectal cancer?* Ascension Meeting of Group of Registry and Epidemiology of Cancer in Latin Speaking Countries, 29 et 30 mai 2014, Genève, Suisse
2. **Fournier E**, Rolot F, Woronoff AS, Jooste V, Mercier M, Bouvier AM. *Baseline quality of life as prognostic factor of relative survival in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study* International Society for Quality of Life Research, 9-12 Octobre 2013, Miami, Etats-Unis

Nationale

3. **Fournier E**, Jooste V, Woronoff AS, Mercier M, Bouvier AM. *Is Quality of Life assessed by GPs associated with survival in elderly patients with colorectal cancer?* Forum des Jeunes Chercheurs Bourgogne-Franche-Comté, 24 juin 2014

Communications affichées

Internationales

1. **Fournier E**, Jooste V, Woronoff AS, Normand S, Mercier M, Bouvier AM. *Evolution of quality of life of elderly patients with colorectal cancer: a cohort population-based study*- International Society for Quality of Life Research, 9-12 Octobre 2013, Miami, Etats-Unis
2. **Fournier E**, Rolot F., Woronoff AS, Jooste V, Mercier M, Bouvier AM. *Baseline quality of life as prognostic factor of relative survival in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study* European Cancer Congress 2013, 38th ESMO, 27 Sep - 01 Octobre 2013, Amsterdam, Pays-Bas
3. **Fournier E**, Jooste V, Woronoff AS, Normand S, Mercier M, Bouvier AM. *Use of the clinician's estimation of the patient's quality of life in epidemiological population studies*. Ascension Meeting of Group of Registry and Epidemiology of Cancer in Latin Speaking Countries, 9-10 Mai 2013, Syracuse, Italie
4. **Fournier E**, Jooste V, Woronoff AS, Normand S, Mercier M, Bouvier AM. *Evolution of the quality of life of elderly patients with colorectal cancer: a population-based cohort study*. Ascension Meeting of Group of Registry and Epidemiology of Cancer in Latin Speaking Countries, 16-18 Mai 2012, Porto, Portugal

Nationale

5. **Fournier E**, Jooste V, Woronoff AS, Normand S, Mercier M, Bouvier AM. *Evolution of the quality of life of elderly patients with colorectal cancer: a population-based cohort study*. 6^{ème} Forum du Cancéropole Grand Est, 13 et 14 novembre 2012, Strasbourg, France

Introduction

1 INTRODUCTION

Par sa fréquence et sa gravité, le cancer colorectal est un problème majeur de santé publique en France. Il apparaît majoritairement chez les patients âgés : 70% des cancers colorectaux sont diagnostiqués chez des patients de plus de 65 ans [1]. L'allongement de l'espérance de vie attendu pour la population française aura comme conséquence le doublement de la population âgée de plus de 65 ans entre 2005 et 2050 [2]. L'âge en lui-même étant un facteur important de risque de cancer, une augmentation du nombre de cas de cancer colorectal est à prévoir dans les décennies à venir.

Des progrès ont été réalisés en termes de prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers colorectaux, notamment pour les traitements lourds tels que les résections chirurgicales et la chimiothérapie. Ces progrès ont conduit à une amélioration de la survie des patients atteints de cancers colorectaux en France [3]. Cependant, ces traitements s'accompagnent également de conséquences pouvant influencer significativement la qualité de vie des patients.

Pour les patients âgés, l'âge physiologique, le contexte psychosocial et la qualité de la vie sont des éléments majeurs dans la décision thérapeutique. La qualité de vie fait partie intégrante des critères d'efficacité des traitements carcinologiques, ceci d'autant plus que les traitements sont prolongés dans le temps. Ainsi, la pertinence de procéder à des traitements agressifs doit être mise au regard de l'amélioration ou de la détérioration à court ou moyen terme de la qualité de vie ressentie.

Les études de population décrivant la qualité de vie au moment du diagnostic de patients âgés et les conséquences des prises en charge sur leur qualité de vie sont rares [4-6]. Les résultats disponibles proviennent essentiellement d'essais thérapeutiques dont les modalités d'inclusion rendent les résultats non extrapolables à la population âgée dans son ensemble. Pour améliorer la prise en charge des cancers colorectaux chez les sujets âgés, il est indispensable d'évaluer l'impact des modalités de traitement à visées curative et palliative sur la qualité de vie en considérant l'ensemble des patients âgés touchés par cette maladie.

Les Registres des Cancers ont une place importante en recherche clinique. Ils effectuent un recueil exhaustif et continu des nouveaux cas de cancers qui surviennent dans une zone géographique bien définie, indépendamment du lieu de traitement et des modalités de prise en charge. Ils permettent de fournir des informations précises sur les caractéristiques des patients, leur tumeur et leurs traitements.

Le Registre Bourguignon des cancers digestifs enregistre les cancers colorectaux des patients domiciliés en Côte d'Or depuis 1976 et ceux des patients domiciliés en Saône et Loire depuis 1982. Environ 1 300 cas de cancers colorectaux sont enregistrés chaque année pour ces deux départements [7]. En s'appuyant sur le réseau de collaborations qui existe depuis plus de 20 ans entre cliniciens,

épidémiologistes et chercheurs fundamentalistes, le Registre Bourguignon des cancers digestifs a mis en place en 2003 une étude de population longitudinale prospective visant à évaluer et comparer l'impact à court et à moyen terme de la prise en charge thérapeutique curative ou palliative du cancer colorectal sur la qualité de vie d'une population de sujets âgés dans le département de la Saône-et-Loire. Ce projet de recherche a été financé par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC).

Réalisé à partir des données recueillies dans le cadre de ce PHRC, le projet de thèse avait trois objectifs :

- explorer l'évolution de la qualité de vie des patients âgés de plus de 65 ans dans la première année suivant le diagnostic ;
- mesurer la valeur pronostique de la qualité de vie sur la survie de ces patients ;
- comparer la qualité de vie exprimée par le patient à celle mesurée par le médecin traitant.

Contexte

2 CONTEXTE

2.1 Cancer colorectal

2.1.1 Données épidémiologiques du cancer colorectal

2.1.1.1 Incidence-mortalité en France

En France comme dans la plupart des pays industrialisés, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers incidents chez l'homme après le cancer de la prostate et le cancer du poumon et au 2^{ème} rang des cancers incidents chez la femme après le cancer du sein [8]. En 2012, on estimait à 42 000 le nombre de nouveaux cas de cancers colorectal et à 17 600 le nombre de décès liés à ce cancer. Les taux d'incidence estimés pour les hommes et les femmes étaient respectivement de 38,4 et 23,7 pour 100 000 personnes-années [1, 8]. L'âge moyen au moment du diagnostic de cancer colorectal est de 70 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme. L'âge médian au moment du décès par cancer colorectal est de 75 ans chez l'homme et de 80 ans chez la femme [9]. La mortalité liée au cancer colorectal est d'autant plus élevée que le patient est âgé [9].

Plusieurs études ont montré une tendance récente à la baisse des taux d'incidence et de mortalité de ce cancer. Cette diminution est attribuée à une réduction des expositions aux facteurs de risque, à l'efficacité des programmes de dépistage dans la détection précoce des cancers et à l'amélioration des traitements [10, 11].

Néanmoins, en raison du vieillissement de la population [2] et du fait que ce cancer survient majoritairement après 65 ans [1], un nombre croissant de sujets âgés va se trouver exposé au risque de développer un cancer colorectal dans les décennies à venir.

2.1.1.2 Survie

En France en 2005, la survie relative à 5 ans du cancer du côlon était de 56% chez l'homme et 57% chez la femme [12]. Elle était similaire pour le cancer du rectum, respectivement 55 et 58% [12]. Le groupe de travail Concord qui a comparé au niveau mondial les taux de survie à 5 ans du cancer colorectal a montré que la France se situait parmi les pays du monde présentant les meilleurs taux de survie [13].

La survie nette à 10 ans du cancer colorectal s'est améliorée au cours des 25 dernières années en France, passant de 31% à 47% entre les périodes 1976-1985 et 1986-1995, puis a atteint un plateau (48%) pour la période 1996-2005 [14]. Cette amélioration de la survie s'explique essentiellement par

une diminution de la mortalité post-opératoire et par une meilleure indication de la chirurgie à visée curative [14, 15]. Ces éléments, combinés à l'augmentation de l'incidence, ont comme conséquence une augmentation du nombre de survivants de ce cancer [16].

Le stade d'extension du cancer (annexe 1) et l'âge sont les deux principaux facteurs pronostiques de la survie (Tableau 1) [17, 18]. Les cancers colorectaux détectés à un stade précoce ont une survie relative à 5 ans de 90%. Ce taux diminue à 70% pour les stades avec une extension régionale et à 13% pour les patients diagnostiqués avec des métastases à distance [18]. Ce gradient de survie en fonction du stade au diagnostic est retrouvé au niveau européen par le groupe de travail Concord [19] (Figure 1).

Tableau 1 : Survie relative à 5 ans en fonction du stade au diagnostic aux Etats-Unis pour la période 2004-2010, tous sexes confondus- SEER Program

Stade au diagnostic	Distribution (%)	Survie relative à 5 ans (%)
Localisé (confiné au site principal)	39	89,8
Régional (extension aux ganglions lymphatiques)	36	70,5
Distant (présence de métastases à distance)	20	12,9
Stade inconnu	5	33,2

Source : [18]

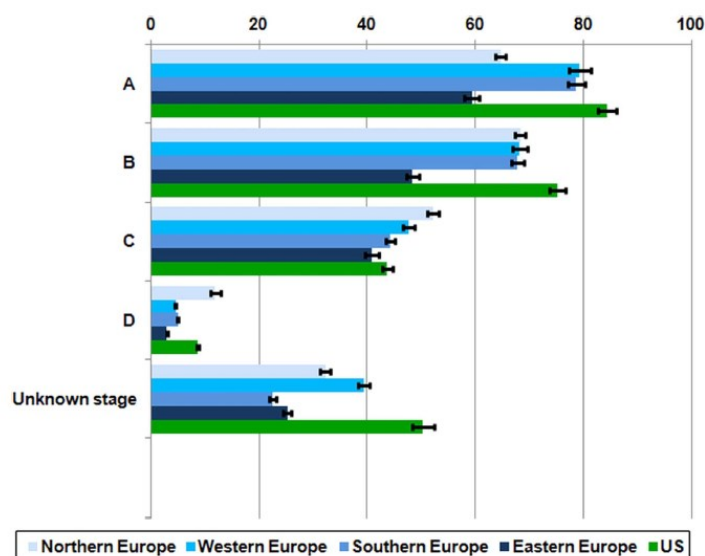


Figure 1 : Survie nette à 5 ans (%) chez les patients diagnostiqués avec un cancer colorectal invasif en Europe et aux Etats-Unis en fonction du stade Duke¹ au diagnostic, Etude Concord

Source : [19]

¹ Stade Duke

- Stade A : cancer limité à la paroi colique.
- Stade B : cancer étendu aux tissus péricoliques sans atteinte ganglionnaire.
- Stade C : envahissement ganglionnaire.
- Stade D : envahissement d'un organe de voisinage ou métastases à distance.

2.1.2 Prise en charge

2.1.2.1 Les différents traitements

Le traitement du cancer colorectal dépend principalement :

- de la localisation de la tumeur (colon ou rectum) ;
- du stade de la tumeur ;
- de l'état général du patient ;
- de son âge physiologique.

En France, les prises en charge des cancers du côlon et du rectum ont été définies par les conférences Nationales de Consensus de 1998 et 2005 [20-22].

- **Cancer du côlon**

La chirurgie est le principal traitement du cancer du côlon. La présence d'obstruction intestinale ou de perforation, entraînent une prise en charge chirurgicale d'urgence, associée à des taux de morbidités et de mortalité élevés [23]. La chirurgie constitue l'unique traitement recommandé des cancers de stade I et II (stades en annexe 1), complétée éventuellement par une chimiothérapie pour les stades II avancés. La chimiothérapie est associée à la chirurgie dans le traitement des cancers de stade III, avec les molécules suivantes : 5-fluorouracile, oxaliplatine, capécitabine².

Pour les cancers de stade IV, la prise en charge dépend de l'opérabilité de la tumeur et des métastases (taille, nombre, localisation). Si celles-ci sont opérables, elles font l'objet d'une chirurgie et le traitement peut être complété par une chimiothérapie. Lorsque les métastases sont nombreuses, il est possible d'envisager une chimiothérapie néo-adjuvante afin de réduire la taille de la tumeur ainsi que le nombre de métastases et leur taille. Certaines métastases hépatiques inopérables peuvent être traitées par cryothérapie, radiofréquence et thérapie par laser.

La durée du traitement est variable en fonction de la molécule utilisée et en fonction de l'objectif de la chimiothérapie. La durée de la chimiothérapie des patients présentant un cancer de stade III non métastatique ne devait pas durer plus de six mois d'après le groupe Cochrane [24].

La chimiothérapie peut se dérouler soit quotidiennement en continu pendant une période donnée, soit par cycles. Elle se déroule généralement en ambulatoire à l'hôpital. Elle peut aussi être administrée par un soignant au domicile du patient.

² Source Haute Autorité de Santé 2008

- **Cancer du rectum**

Le traitement de référence dans la prise en charge du cancer rectal est la chirurgie radicale, avec des marges de résection saines. Des progrès réalisés au cours des dernières années rendent beaucoup plus rares la mise en place d'un anus artificiel.

La chirurgie peut être accompagnée de radiothérapie ou de radio-chimiothérapie. Le but des traitements (néo)adjuvant est la réduction des récives locales et une amélioration de la survie.

La prise en charge médicale dépend du stade au diagnostic. Pour les tumeurs de stade I ou II, la résection chirurgicale est le traitement recommandé.

Pour tumeurs de stades IIb et III, le traitement recommandé est la radiochimiothérapie néoadjuvante afin de diminuer la taille de la tumeur et de préserver le sphincter lors de la résection tumorale.

Une chimiothérapie ou radiochimiothérapie néoadjuvante peut être proposée aux patients de stade IV afin de faire régresser la maladie ou d'empêcher l'apparition ou l'aggravation de certains symptômes comme la douleur.

Le traitement néo-adjuvant peut être :

- une radiothérapie courte, avec une séance par jour pendant 5 jours, suivie d'une intervention chirurgicale la semaine suivante
- une radiothérapie longue (traitement pendant 5 semaines), suivie d'une intervention chirurgicale 5 à 6 semaines plus tard.

2.1.2.2 Les effets indésirables des traitements

Il existe une forte variabilité interindividuelle dans le nombre et l'importance des effets indésirables des traitements. Certains effets apparaissent en cours de traitement, d'autres apparaissent plus tardivement. Leur durée est également variable, allant de quelques jours pour les épisodes aigus à quelques semaines voire quelques mois.

- **Complications liées à la chirurgie**

- *Cancer du côlon*

La complication principale de la chirurgie du cancer du côlon est la fistule anastomotique, c'est-à-dire une mauvaise cicatrisation de la suture entre les deux parties du côlon. Elle se manifeste dans les jours suivants l'intervention par de la fièvre, une interruption du transit et des douleurs abdominales [25]. Il existe d'autres complications plus rares : complications hémorragiques intra-abdominales, abcès de la paroi intestinale...

- *Cancer du rectum*

A court terme, comme pour le cancer du côlon, la fistule anastomotique est la complication la plus fréquente et la plus grave après une chirurgie d'exérèse rectale et une anastomose colorectale ou colo-anale [26, 27]. Une mauvaise cicatrisation de la suture entraîne une fuite de liquide digestif vers l'abdomen. La mise en place d'une stomie provisoire permet de réduire le risque de complication qui survient en général dans la semaine qui suit la chirurgie et se manifeste par de la fièvre et des douleurs abdominales.

Sur le long terme, des troubles digestifs (augmentation de la fréquence des selles, selles impérieuses, troubles de la continence), de la sexualité (érection et éjaculation chez les hommes, sécheresse vaginale, perte de la libido, douleurs lors des rapports sexuels chez les femmes) peuvent se manifester longtemps après la chirurgie et persister parfois durablement. La modification de l'image de soi que la stomie entraîne parfois est susceptible d'affecter la relation de couple. La stomie peut également entraîner des complications (sténose, prolapsus ou éventration) [27].

Une méta-analyse réalisée en 2000 incluant 34 194 patients recrutés dans 28 études indépendantes a permis de répertorier les complications chirurgicales et post-opératoires du cancer colorectal en fonction de l'âge [28] et a mis en évidence une fréquence plus élevée des complications respiratoires, cardiovasculaires ou des accidents cérébraux avec l'âge (Tableau 2).

Tableau 2 : Complications chirurgicales et post-opératoires du cancer colorectal en fonction de l'âge

	Moins de 65 ans	[65-74]	[75-84]	85 ans et plus	Probabilité
Complication pulmonaire	5%	10%	12%	15%	p<0,0001
Complication cardio-vasculaire	0,8%	2%	4%	4%	p<0,0001
Accident vasculaire cérébral	0,2%	0,6%	1%	1%	p<0,001
Accident thromboembolique	1%	2%	2%	2%	p<0,001
Fistules anastomotiques	4%	5%	4%	3%	Non significatif

Source : [28]

- **Complications liées à la chimiothérapie**

La chimiothérapie a des effets secondaires dont l'importance varie d'un patient à l'autre et pouvant entraîner une modification ou une interruption du traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées et des vomissements (en général le jour même du traitement jusqu'à 72 heures après), des diarrhées, une diminution des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. Par ailleurs, la chimiothérapie peut provoquer des inflammations de la bouche ou du tube digestif, des sensations d'engourdissement ou de fourmillement, une chute des cheveux (rare et en général temporaire, avec une apparition dans un délai de deux à trois semaines après le début du traitement). Enfin, on peut observer des troubles de la peau (rougeurs, dessèchements, cloques) [27].

- **Complication liées à la radiothérapie**

Les complications ou effets secondaires liés à ce traitement dépendent de l'étendue et de la configuration de la région à traiter, de la dose, du volume irradié, du mode d'administration (radiothérapie externe ou curiethérapie), de l'état de santé global du patient et de sa sensibilité personnelle à la radiothérapie. Ils peuvent apparaître en cours de traitement ou parfois en être éloignés dans le temps.

A court terme, des troubles peuvent affecter les organes proches de la région traitée : irritation de la vessie, inflammation du rectum ou de l'anus, inflammation du vagin, troubles intestinaux (diarrhées, crampes, envie continue de aller à la selle, coliques...), troubles cutanés. Une perte d'appétit est parfois observée.

Certains problèmes cutanés peuvent persister, comme une épilation définitive, la sécheresse de la peau ou des diarrhées de fréquence variable et parfois sanglantes. Enfin, la radiothérapie peut fragiliser le canal anal et, s'il est conservé, favoriser les fuites fécales. Il a également été mis en évidence un lien entre la radiothérapie et l'apparition d'une ménopause prématurée chez les femmes [27].

Chez le patient âgé ou fragilisé, la radiothérapie préopératoire pourrait induire une surmortalité [21].

Toutes ces complications impactent de façon plus ou moins importante la qualité de vie des patients.

2.2 Qualité de vie

2.2.1 Définition

La qualité de vie est un concept complexe car chaque individu possède sa propre définition de sa qualité de vie en fonction de ses désirs, de ses attentes, de sa satisfaction.

En 1993, l'OMS a proposé une définition qui met l'accent sur la notion de perception et tente de lui donner un cadre théorique : « *La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement* » [29].

Dans sa définition la plus large, la qualité de vie est influencée par l'environnement physique et social, émotionnel et par les réactions de l'individu face à cet environnement. Dans le domaine de la santé, les définitions du terme "qualité de vie" varient selon les auteurs. Il existe toutefois un consensus pour affirmer que la qualité de vie est un concept multidimensionnel qui est centré sur l'impact de la maladie et du traitement sur le bien-être de l'individu [30-32].

Le terme "qualité de vie relative à la santé" (Health Related Quality of Life) distingue les effets de la santé sur la qualité de vie en opposition aux autres facteurs qui peuvent influencer la perception qu'a un individu de sa qualité de vie et qui ne sont pas directement liés à la santé comme la satisfaction au travail ou les facteurs environnementaux [33]. Il s'agira alors de savoir dans quelle mesure la pathologie et les traitements interfèrent dans la capacité des individus à satisfaire leurs besoins et donc leur qualité de vie.

2.2.2 Qualité de vie en cancérologie

En cancérologie, les traitements sont évalués sur les bases de progression de la maladie ou de la survie. Au cours des dernières décennies, l'évaluation de la qualité de vie a pris une importance croissante dans le domaine de la santé, surtout lorsque la maladie à prendre en charge est de longue durée, invalidante ou lorsqu'elle met en jeu le pronostic vital du patient [34]. Ce changement a été amorcé par les progrès obtenus en cancérologie. La toxicité des traitements mis en œuvre dans cette pathologie a évolué au cours du temps, certains traitements devenant moins agressifs, d'autres au contraire beaucoup plus et pouvant entraîner des troubles fonctionnels parfois irréversibles. L'évaluation de la qualité de vie est alors particulièrement utile quand le traitement étudié n'amène pas de gains significatifs en terme de survie [34-37].

Il existe aujourd'hui un consensus pour intégrer la qualité de vie comme un critère de jugement dans la majorité des essais cliniques [38]. Depuis 1985, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a recommandé que l'évaluation de la qualité de vie relative à la santé soit incluse dans tous les essais cliniques relatifs à la recherche sur cancer [39] et considère que la qualité de vie est le 2^{ème} critère d'efficacité des traitements après la survie.

2.2.2.1 Questionnaires de mesures de la qualité de vie

La mesure de la qualité de vie nécessite :

- soit de créer un questionnaire s'il n'en existe pas pour la pathologie ou la population étudiée
- soit, si le questionnaire existe dans une autre langue, d'en faire une adaptation transculturelle.

Quelle que soit la situation (création ou adaptation transculturelle), les questionnaires de qualité de vie doivent respecter un certain nombre de propriétés psychométriques attestant de leur validité et de leur robustesse [40-42].

Une large variété d'instruments de mesures de la qualité de vie a été développée. Ces instruments peuvent être soit génériques, soit spécifiques à certaines maladies ou à certains profils de santé.

Les questionnaires génériques permettent de comparer la qualité de vie au sein de différentes populations ou de différentes maladies. Cependant, ces questionnaires ne mettent pas l'accent sur certains aspects particulièrement préoccupants pour les patients avec une pathologie donnée, tels que les symptômes liés à la maladie et les effets secondaires liés aux traitements. D'autre part, ces questionnaires présentent un manque de sensibilité pour détecter une différence entre deux types de traitement par exemple dans un essai clinique.

Les questionnaires spécifiques ont été élaborés pour des pathologies définies (cancérologie, cardiologie, dermatologie, etc.) ou pour un symptôme particulier (fatigue, douleur, etc.). Ils permettent d'estimer de façon précise les dimensions ou altérations propres à la maladie. Plusieurs questionnaires spécifiques existent en cancérologie. En Amérique du Nord, c'est le FACT-G (Functionnal Assessment Cancer Treatment-General) [43] qui s'est imposé, tandis qu'en Europe c'est le questionnaire EORTC-QLQ-C30 [44] mis au point par l'Organisation Européenne de Recherche et de Traitement du Cancer qui est davantage utilisé. Le questionnaire QLQ-C30 est composé d'un questionnaire central (core) auquel s'ajoutent des modules spécifiques à une localisation cancéreuse ou à un symptôme. Dans le cadre du cancer colorectal, le module spécifique associé au QLQ-C30 est le QLQ-CR38 [45], remplacé en 2009 par le QLQ-CR29 [46].

- **Questionnaire général de qualité de vie spécifique de la maladie cancéreuse : le QLQ-C30**

Le questionnaire de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (Cf. Annexe 2) est l'un des questionnaires les plus connus dans le domaine de la QdV. Il a été traduit et validé en 81 langues et a été utilisé dans plus de 3000 études dans le monde entier. Ce questionnaire a été conçu avant tout pour comparer des groupes de patients recevant le même traitement ou pour identifier un changement de qualité de vie au cours du temps au sein d'un groupe de patients. Sa version 3.0 est la plus récente et s'adresse à tous les patients atteints d'un cancer quelle que soit la localisation. Ce questionnaire est composé de 30 items regroupés en 15 échelles, présentées dans le Tableau 3. Les dimensions comportent une à cinq questions. Les réponses sont constituées d'échelles de Likert comprenant 4 modalités pour les 28 premiers items et une échelle à 7 modalités de réponse pour les deux derniers. Le score de chaque échelle est compris entre 0 et 100 après transformation linéaire de la somme des valeurs des items. Une bonne qualité de vie est associée à un score élevé pour les échelles fonctionnelles et un score faible pour les échelles de symptômes.

Pour un individu, le score d'une échelle est calculé seulement si toutes les questions de l'échelle ont une réponse. Si des données sont manquantes dans moins de 50% des dimensions, certaines stratégies d'imputations peuvent être envisagées.

L'autorisation d'utilisation de ce questionnaire doit être obtenue auprès du Quality of Life Study Group de l'EORTC [47].

- **Index de Spitzer**

Cet Index permet une mesure de la qualité de vie du patient par le médecin [48, 49] (annexe 3). Il est composé de cinq questions dont les modalités de réponse varient de 0 à 2. Les cinq items mesurent l'activité, la vie quotidienne, la perception de l'état de santé, les relations sociales et l'état psychologique. Il fournit un score global variant de 0 à 10, les scores les plus élevés reflétant une meilleure qualité de vie.

Tableau 3 : Dimensions de la santé explorées par le QLQ-C30

Dimensions	Contenu	Nombre d'items
<i>5 domaines fonctionnels</i>		
Fonctionnement physique (PF)	Mesure les limitations dans les activités telles que marcher, porter des objets, faire sa toilette	5
Limitations dans les activités quotidiennes (Role Functioning RF)	Mesure la gêne dans les activités quotidiennes de loisirs	2
Fonctionnement cognitif (CF)	Mesure les difficultés à se concentrer, à se souvenir de certaines choses	2
Fonctionnement émotionnel (EF)	Mesure la santé psychique : anxiété, irritabilité, dépression	4
Fonctionnement social (SF)	Mesure la gêne, due à l'état physique, dans les activités sociales	2
<i>3 échelles de symptômes</i>		
Fatigue (FA)	Mesure la vitalité et de la fatigue	3
Douleur (PA)	Mesure la douleur et la gêne	2
Nausées et vomissements (NV)	Mesure des nausées et des vomissements	2
<i>6 items uniques (symptômes ou problèmes)</i>		
Dyspnée (DY)	Mesure du souffle court	1
Insomnie (INS)	Mesure des difficultés pour dormir	1
Perte d'appétit (AP)	Mesure du manque d'appétit	1
Constipation (CO)	Mesure de la constipation	1
Diarrhée (DI)	Mesure de la diarrhée	1
Difficultés financière (FI)	Mesure les problèmes financiers dus à l'état physique	1
<i>1 échelle de santé globale / qualité de vie</i>		
Santé / qualité de vie globale (QL)	Mesure l'état de santé et la qualité de vie en général	2

2.2.2.2 Période de rappel

Les échelles de qualité de vie proposent souvent aux sujets de baser leur évaluation sur les derniers 7 jours ou les dernières 4 semaines. Les échelles de mesure des symptômes utilisent souvent les 24 dernières heures ou parfois demandent au malade de décrire la sévérité des symptômes au moment même de l'évaluation. Ces différentes périodes peuvent impacter la réponse que fera le patient. Les biais de mémoire seront plus particulièrement affectés par l'état actuel de l'individu ainsi que par la présence d'évènements importants, comme une aggravation des symptômes [32]. Des périodes de rappel courtes dans le temps par rapport au moment d'évaluation permettront d'identifier plus facilement la sévérité des symptômes. Des périodes de rappel plus éloignées sont en revanche nécessaires lorsque le but de l'évaluation est d'estimer l'impact des symptômes sur les activités de la vie courante.

2.2.2.3 Auto-évaluation et hétéro-évaluation

La qualité de vie peut être évaluée par le patient lui-même, par le personnel soignant ou par un membre de l'entourage proche (épouse, compagnon, ami proche). On parle alors d'auto-évaluation ou d'hétéro-évaluation.

Il est admis que la qualité de vie doit être estimée par le patient lui-même [50]. En effet, le point de vue des patients peut différer de façon significative de l'estimation des médecins ou d'un autre professionnel de santé. Une forte variabilité dans le jugement de plusieurs médecins estimant la qualité de vie des mêmes patients a été mise en évidence [51]. Par ailleurs, la qualité de vie des patients a tendance à être sous-évaluée par le personnel soignant [52], excepté pour l'intensité des symptômes qui a tendance à être sous-estimée [53]. La concordance est meilleure pour les dimensions de qualité de vie les plus concrètes et observables [52] et inversement moins bonne pour les dimensions plus subjectives de la qualité de vie, telles que la santé émotionnelle [54]. Certaines études ont montré que l'accord de jugement diminuait quand les patients avaient un mauvais état de santé [53], tandis que d'autres ont conclu à une meilleure concordance pour des patients en situation extrême quant à leur état de santé général (soit en très bonne santé soit en très mauvaise santé) [55, 56].

L'intérêt du recours à un hétéro-évaluateur apparaît toutefois dans les situations pour lesquelles le patient peut avoir des difficultés à répondre lui-même. Les patients âgés peuvent présenter des difficultés de lecture ou de compréhension des questionnaires [57]. Il peut également être difficile d'obtenir la participation des patients quand ceux-ci doivent faire face aux symptômes d'une maladie à un stade avancé ou ceux associés à des traitements parfois agressifs [58].

2.2.3 Etudes longitudinales de la qualité de vie

Un nombre important d'études, surtout d'essais cliniques, évaluent la qualité de vie à des temps successifs (par exemple au diagnostic puis au cours du suivi et à la fin du traitement). Les mesures de qualité de vie réalisées de façon longitudinale permettent d'estimer si la qualité de vie du patient s'améliore ou se dégrade au cours du temps et ainsi d'apprécier l'impact des traitements ou de la maladie à court, moyen et long terme. Le patient (ou son entourage) doit alors remplir le même questionnaire de qualité de vie à chacun des temps de mesure.

Il est fréquent qu'il ne soit pas possible de collecter l'ensemble des questionnaires prévus pour un patient donné. Les données manquantes peuvent être indépendantes du patient et de sa maladie ou peuvent y être intimement reliées (sévères effets secondaires du traitement, aggravation de la maladie, décès). Enfin, les données manquantes peuvent concerner l'ensemble d'un questionnaire (non-participation à l'étude au temps considéré) ou concerner un ou plusieurs items d'un questionnaire complété.

Par ailleurs, les données étant collectées à plusieurs temps pour le même sujet, elles ne sont pas indépendantes entre elles et il faut tenir compte de cette corrélation dans le choix des techniques statistiques utilisées pour l'analyse.

2.2.3.1 Données manquantes

- **Problèmes liés aux données manquantes**

La présence de données manquantes peut compromettre l'intégrité de l'étude en affectant la fiabilité, la validité et la généralisation des résultats.

En effet, la perte d'observations entraîne une perte de puissance pour détecter une différence significative entre les groupes comparés et peut générer l'existence d'un biais dans les estimations (odds ratio, risques relatifs...) [59]. Les patients avec une mauvaise qualité de vie à cause de leur morbidité pourraient être moins volontaires pour compléter les questionnaires de qualité de vie. Une analyse réalisée uniquement sur les données observées conduirait à une sur-estimation de la qualité de vie. Inversement, les patients complètement guéris ou n'exprimant plus aucun signe clinique pourraient se retirer de l'étude. L'analyse des données complète pourrait alors conduire à une sous-estimation de la qualité de vie des patients.

Moins de 5% de données manquantes ont en général peu de conséquences sur l'existence d'un biais potentiel ou sur la puissance de l'étude. En fonction des mécanismes d'apparition des données manquantes, 10-20% de données manquantes peuvent ou non impacter les résultats de l'étude. Si la proportion de données manquantes atteint 30-50%, les conclusions de l'étude sont alors discutables [59].

- **Prévention des données manquantes**

La prévention primaire consiste à faire en sorte de minimiser la présence de données manquantes dès la rédaction du protocole d'étude (procédure d'envoi et de collecte des questionnaires précise, désignation d'un référent dans les services, mise en place de messages d'alerte pour rappeler la passation d'un questionnaire, relance des non-répondeurs ...) [59, 60]. Leur prévention passe par la sensibilisation des cliniciens, des attachés de recherche clinique, des investigateurs principaux et des patients à l'importance de la collecte des données de qualité de vie à chacun des temps de mesure. Enfin, elle consiste à limiter la succession de plusieurs questionnaires qui peut être contraignante pour le patient et constituer un frein au remplissage des derniers questionnaires.

La prévention secondaire consiste à collecter les informations qui pourront être utiles à l'analyse et l'interprétation des résultats. Elle inclut la collecte de données sur les facteurs qui pourraient contribuer à la présence de données manquantes ou de questionnaires de qualité de vie manquants. Il peut par exemple être intéressant de collecter des données sur l'environnement et la situation familiale du

patient, sur la toxicité du traitement, l'évaluation de l'état de santé par le personnel soignant ou tout autre élément permettant de comprendre la présence de données manquantes et d'identifier leur mécanisme d'apparition. Enfin, les raisons explicites du refus doivent être documentées et informatives, par exemple "refus du patient en raison d'un mauvais état de santé" et "refus indépendant de l'état de santé" seront utiles pour expliquer les causes de non remplissage.

- **Profils de données manquantes**

Il existe plusieurs profils de données manquantes [61-63] (Tableau 4). Les données manquantes de type monotone sont des données qui sont disponibles chez un patient à tous les temps de mesures jusqu'au moment où le patient arrête de répondre. Les données manquantes de type intermittente apparaissent quand le patient ne répond pas à certains temps t d'étude alors qu'il répond au temps t_i+1 ou t_i-1 . Au sein de ces types de données manquantes, la cause de non-réponse peut ou non être associée à la qualité de vie du patient.

Tableau 4 : Principaux profils de données manquantes appliqués au design de notre étude

Profils de données manquantes	Temps de suivi			
	Au diagnostic	T3 mois	T6 mois	T12 mois
Monotone	X	X	X	/
	X	X	/	/
	X	/	/	/
Intermittente	X	X	/	X
	/	X	/	X
	X	/	/	X
	/	X	X	/
	/	X	/	/

X : réponse / Non réponse

Chez les patients avec une maladie chronique, une sortie prématurée de l'étude peut être associée à la progression de sa maladie (niveau de qualité de vie faible) ou au contraire à la disparition des symptômes (niveau de qualité de vie élevé). Les données manquantes de type intermittente peuvent être dues à des épisodes de toxicités aiguës (niveau de qualité de vie faible). Inversement, des causes telles que la météo ou un oubli de passation du questionnaire ne sont pas liées au niveau de qualité de vie du sujet.

En conséquence, la présence de données manquantes informatives peut entraîner de sérieux problèmes dans l'analyse de données longitudinales de qualité de vie.

- **Mécanismes d'apparition de données manquantes**

Il existe trois types de mécanismes de données manquantes selon qu'elles dépendent ou non de covariables ou des niveaux de qualité de vie observés ou non-observés [64] (Tableau 5).

Tableau 5 : Mécanismes de données manquantes

		Niveau de qualité de vie		Présence de covariables
		Observé	Non observé	
Données manquantes complètement aléatoire <i>(données manquantes ignorables)</i>	MCAR	<i>Indépendant</i>	<i>Indépendant</i>	X
Données manquantes aléatoires <i>(données manquantes ignorables)</i>	MAR	<i>Dépendant</i>	<i>Indépendant</i>	X
Données manquantes non-aléatoires	MNAR	<i>Dépendant</i>	<i>Dépendant</i>	X

Source : [64]

En résumé, les données manquantes de type MCAR peuvent dépendre des covariables observées, mais ne dépendent pas des niveaux de qualité de vie observés ou non-observés. Le mécanisme MAR dépend de la qualité de vie observée et peut-être des covariables, mais pas du niveau de qualité de vie non-observé. Le mécanisme MNAR dépend à la fois des niveaux de qualité de vie observés et non-observés et potentiellement également des covariables. Les mécanismes MCAR et MAR sont souvent dits "ignorables" dans le sens où l'absence de données est aléatoire par rapport à l'évènement étudié et les estimateurs produits sont alors non-biaisés. A l'inverse, les processus MNAR sont dits non-ignorables, car les ignorer dans l'analyse conduirait au calcul de résultats biaisés [61].

En fonction du type de données manquantes, différents types d'analyses doivent être mis en œuvre.

- **Données MCAR**

Si les données sont de nature MCAR, une analyse de variance pour mesures répétées peut être envisagée. Cette méthode est raisonnable si le pourcentage de données manquantes est faible. L'utilisation de méthodes utilisant les cas complets (c'est-à-dire supprimant tous les patients ayant des données manquantes à un temps donné) entraîne l'estimation de moyennes biaisées excepté si ces données sont MCAR [62, 63, 65].

- **Données MAR**

Si les données manquantes sont de natures MAR, des résultats non biaisés peuvent être obtenus en utilisant des méthodes basées sur le maximum de vraisemblance incluant toutes les données disponibles [62, 63]. Parmi les méthodes possibles, citons les modèles mixtes [59], les courbes de croissances [59] ou le temps jusqu'à détérioration [65-67].

- **Données MNAR**

Les méthodes statistiques utilisées afin d'analyser des données susceptibles d'être MNAR reposent sur de fortes hypothèses. Il existe un consensus sur la nécessité de réaliser des analyses de sensibilité afin d'évaluer l'impact de ces hypothèses importantes mais non vérifiables, requises par un modèle utilisant des données MNAR [63].

- **Imputation des données manquantes**

L'imputation des données manquantes d'une dimension d'un questionnaire de qualité de vie peut se faire par les méthodes :

- d'imputations simples, dans le cas où les données sont MCAR. Elle consiste à remplacer chaque donnée manquante par une estimation et à analyser la base complète ainsi générée. Dans l'analyse du QLQ-C30, l'imputation par la moyenne consiste à remplacer la valeur manquante d'une dimension de qualité de vie par la moyenne des items répondus qui contribuent à cette dimension, à condition qu'au moins 50% des items soient renseignés.
- d'imputations multiples, qui consistent à remplacer chaque valeur manquante par plusieurs valeurs estimées. Elles sont basées sur l'hypothèse que les données sont MAR et prennent en compte les variables identifiées comme étant liées à la non-réponse. Elles permettent de ne pas sous-estimer la variance des données.

2.2.3.2 Le Response-shift

L'évaluation longitudinale de la qualité de vie est généralement réalisée sous l'hypothèse que les patients ne modifient pas la façon dont ils estiment leur qualité de vie au cours du temps.

Or, face à un événement de la vie (maladie, accident), les individus peuvent s'adapter à leur nouvelle situation. Ce processus d'adaptation peut être reflété par un effet dit "response-shift" [68, 69]. Ces changements de la valeur d'une évaluation donnée par un individu peuvent être liés à trois composantes [69] :

- un changement de référence interne (recalibration) ;
- un changement de l'importance relative des différentes dimensions de la qualité de vie (repriorisation) ;
- une reconceptualisation de la qualité de vie.

Le response-shift peut se manifester sous la forme d'une sous-estimation (a posteriori, les patients réalisent qu'ils étaient dans un moins bon état de santé que ce qu'ils pensaient) ou d'une surestimation de la qualité de vie initiale (les patients réalisent qu'ils étaient en meilleur état de santé que ce qu'ils pensaient) [70]. De ce fait, les conclusions d'une étude peuvent être biaisées si l'occurrence d'un effet "response-shift" n'est pas prise en compte.

2.2.3.3 *Différence minimale cliniquement importante DMCI*

L'interprétation de l'évolution des scores de qualité de vie ne doit pas seulement être basée sur une significativité statistique, mais doit tenir compte des modifications de la qualité de vie qui sont considérées comme importantes pour le patient lui-même. Cette interprétation est un élément majeur de l'évaluation de la qualité de vie [71-73].

La différence minimale cliniquement importante (DMCI) était définie en 1989 par Jaeshke et al. [74] comme étant *"la plus petite différence dans le score d'un domaine de qualité de vie que les patients pourraient considérer comme importante, et qui rendrait envisageable, sans surcoût excessif ni effets secondaires supplémentaires, une modification dans leur prise en charge"*. Ainsi, une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie sera perçue par les patients uniquement si elle est au-dessus de cette DMCI.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour définir les DMCI [75-77], les méthodes utilisant une "ancree" ("anchor-based methods") et les méthodes basées sur les distributions ("distribution based-methods").

Les méthodes basées sur l'ancrage incluent à la fois une approche longitudinale et une approche transversale. Ces méthodes étudient la relation entre les dimensions du questionnaire de qualité de vie et une mesure indépendante appelée ancree. Cette ancree doit être interprétable et elle doit avoir un degré d'association avec le questionnaire de qualité de vie en question.

La question de transition de Jaeshke [74] est régulièrement utilisée comme ancree. Elle consiste à demander aux patients d'évaluer rétrospectivement l'évolution de leur qualité de vie :

"Au cours des 3 derniers mois, votre qualité de vie :

- n'a pas changé globalement*
- s'est détériorée énormément / beaucoup / un peu*
- s'est améliorée un peu / beaucoup / énormément"*

Les méthodes portant sur les distributions sont basées sur les notions de variabilité d'échantillonnage et de précision de la mesure. Néanmoins, si elles permettent d'estimer une différence cliniquement importante, elles ne permettent pas d'estimer véritablement la DMCI.

La DMCI est dépendante des caractéristiques de la population et il n'existe pas une seule valeur de DMCI pour un même questionnaire [77]. Concernant l'exploitation du questionnaire de qualité de vie QLQ-C30, Osoba et al. [73] ont défini des différences seuil à partir desquelles les patients jugeaient leur situation sans changement (différence de 0 à 5 points entre deux temps de mesures), un peu meilleure ou un peu détériorée (différence de 5 à 10 points), situation avec changement modéré (10 à 20 points) et situation avec beaucoup de changement (20 points et plus). Pour des questions de simplicité, ces seuils sont couramment retenus dans la plupart des études portant sur ce questionnaire de qualité de vie.

2.2.4 Valeur pronostique de la qualité de vie sur la survie

La valeur pronostique de la qualité de vie au diagnostic et au cours du suivi a été trouvée pour de nombreuses localisations cancéreuses [78-81], dont les cancers colorectaux [82-88]. La qualité de vie est un facteur pronostique indépendant de la survie des patients après ajustement sur des covariables telles que l'extension métastatique ou le score fonctionnel (index de Karnofsky ou échelle de performance OMS) [86, 88].

- **Dimensions de la qualité de vie prédictives de la survie**

Les résultats concernant les dimensions de la qualité de vie prédictives de la survie sont toutefois inconstants. Après ajustement sur diverses variables en fonction des études, la dimension qualité de vie globale et/ou la dimension fonctionnelle physique ont été identifiées comme facteur pronostique de la survie dans près de la moitié des études, mais non simultanément [78]. De même, les dimensions fonctionnelles émotionnelles ou rôle et les symptômes douleurs, fatigue ou perte d'appétit du questionnaire QLQ-C30 apparaissent significativement associées à la survie des patients, de façon un peu moins fréquentes selon les études considérées [78].

- **Origine de ce rôle prédictif**

Gotay et al. [78] ont suggéré plusieurs facteurs pouvant expliquer le pouvoir prédictif de la qualité de vie sur la survie, en plus de facteurs pronostiques cliniques bien connus tels que la taille tumorale ou l'extension métastatique. La qualité de vie pourrait mieux refléter le bien être des patients et leurs capacités fonctionnelles que certains facteurs pronostiques traditionnels. Ainsi, à travers leur estimation de la qualité de vie, les patients pourraient donner une évaluation fine de leurs capacités fonctionnelles, évaluation qui serait intimement liée à leur survie. Maisey et al. [88] ont également suggéré que la qualité de vie, de par sa multi-dimensionnalité, parvenait à refléter certains paramètres biologiques non recueillis par d'autres facteurs pronostiques.

Par ailleurs, de meilleurs scores de qualité de vie pourraient être associés à des attitudes globalement plus positives, telle que l'adhérence au traitement médical proposé ou un style de vie meilleur pour la

santé, qui affectent à leur tour la survie. La qualité de vie pourrait refléter des caractéristiques individuelles qui elles-mêmes influenceraient l'évolution de la maladie. Certains auteurs suggèrent un lien entre les variables psychosociales (la personnalité, la stratégie d'adaptation à une situation (coping)) et l'incidence des cancers ou leur survie [89, 90]. Il semble toutefois que ces éléments doivent être confirmés et que des recherches complémentaires incluant des équipes pluridisciplinaires (psychologues, biologistes...) doivent être entreprises.

2.3 Le patient âgé

2.3.1 Définition d'un patient âgé

Il existe une inconstance dans la définition de "patients âgés" dans les études. En lien avec le vieillissement en bonne santé de la population, l'âge à partir duquel un patient est considéré âgé a évolué au cours du temps, passant en une trentaine d'année de 60 ans à 70 voire 75 ans. Le seuil inférieur retenu en 2007 par l'EORTC était 70 ans, sans limite pour l'âge maximal [91]. Dans ses recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon [92], la Fédération Nationale Des Centres De Lutte Contre Le Cancer a considéré l'âge de 75 ans comme définissant les sujets âgés. Dans la littérature scientifique le terme "personne âgée" identifie des populations d'âge variable et concerne pour beaucoup d'entre elles les patients de plus de 65 ans.

L'avancée en âge est associée à des modifications physiologiques (altération des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque), un vieillissement pathologique (diminution d'autonomie, troubles de la marche, troubles des fonctions supérieures, dénutrition, etc.), une augmentation de la présence de poly-comorbidités [92-94].

La population âgée est une population très hétérogène au niveau de la santé, car ces modifications liées à l'âge varient fortement d'un individu à l'autre [95, 96]. Il est globalement possible de distinguer deux types de personnes âgées [96-99], qui se différencient par leurs niveaux d'activité et d'indépendance, et qui correspondent à des besoins différents en matière de prise en charge :

- les personnes âgées bien portantes (fit elderly), qui ont des modifications physiologiques liées à l'âge mais qui sont indemnes de comorbidités majeures. Elles vivent en général de façon indépendante et ne reçoivent pas de prescriptions médicales particulières.
- les personnes âgées fragiles (frail elderly) qui subissent les modifications physiologiques liées à l'âge mais qui sont également touchées par certaines maladies. Les personnes âgées fragiles ont plus de risque d'être dépendantes pour les actes de la vie quotidienne, elles ont également un risque d'hospitalisation et d'institutionnalisation plus élevé.

Fried et al. [100] ont estimé que la fragilité concernait environ 7% des patients âgés de plus de 65 ans, mais que cette prévalence atteignait environ 25% des sujets âgés de plus de 80 ans. Dans une étude publiée en 2010, Song et al. [101] ont estimé ces chiffres à 25% et 39% respectivement. Ces éléments montrent qu'inversement 75% à 90% de la population âgée de plus de 65 ans n'est pas dans un état de fragilité.

2.3.2 La prise en charge des patients âgés

En théorie, la prise en charge thérapeutique des cancers colorectaux du sujet âgé est la même que celle des sujets plus jeunes. Néanmoins, l'avancement dans l'âge influence le choix de la prise en charge. La prise en compte de l'espérance de vie, du choix des patients, de la présence de comorbidités, de dénutrition [102] ou d'une perte de masse musculaire associée au vieillissement [103, 104] est indispensable dans ce contexte. Une évaluation individuelle du bénéfice risque/toxicité doit être mise en œuvre. Certains patients âgés qui n'auront pas les bénéfices d'une radiothérapie ou chimiothérapie adjuvante ou palliative ne devraient pas être exposés à une toxicité non nécessaire.

De nombreuses études ont montré une différence liée à l'âge à la fois dans le retard au diagnostic et dans la prise en charge thérapeutique. Le retard au diagnostic peut s'expliquer par le fait que les personnes âgées ne sont pas incluses dans les actions de dépistage organisé. Il peut aussi être dû à un niveau de suivi médical différent par rapport aux personnes plus jeunes.

La proportion de patients âgés traités avec une chirurgie curative est plus faible que pour les patients plus jeunes, leur présentation en urgence est plus élevée et ils sont plus souvent diagnostiqués avec un stade avancé de la maladie [105-108]. La présentation en situation d'urgence des adultes âgés est associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité comparé à une chirurgie non urgente pour ce groupe de patient [109, 110]. De même une chirurgie en urgence est associée à un risque plus élevé de morbidité et de mortalité comparé à des cohortes plus jeunes [111, 112].

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence une prise en charge des patients âgés avec un cancer souvent sous-optimale et parfois inappropriée [3]. Une étude menée sur les patients âgés diagnostiqués entre 1995 et 2000 a montré que la moitié des patients âgés de plus de 75 ans recevait un traitement qui n'était pas conforme aux recommandations des Conférence de Consensus de 1995 et 1998 [113]. La probabilité de recevoir une chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer de stade III diminue avec l'âge [114]. De façon similaire, chez les patients âgés avec un cancer du rectum, il a été observé une moindre fréquence de traitements par radiothérapie néoadjuvante, à caractéristiques cliniques équivalentes [115]. Ce sous-traitement ne s'explique pas par la présence de comorbidités ou par l'état de santé du patient [116]. Par ailleurs, si la chimiothérapie est initiée, les

patients âgés ont plus de risque qu'elle soit interrompue prématurément, diminuant ainsi l'efficacité du traitement [117].

La toxicité de la chimiothérapie adjuvante a été évaluée dans une analyse de plusieurs essais de phase III qui a montré un gain de survie brute de 7% pour les patients âgés bénéficiant d'une chimiothérapie adjuvante sans aggravation de la toxicité du traitement [118]. Cette amélioration de la survie brute chez les patients âgés traités avec traitements adjuvants a été retrouvée par d'autres auteurs [119]. La relation dose-intensité de la chimiothérapie adjuvante chez le sujet âgé pourrait par ailleurs être similaire à celle de groupes d'âge différents [120].

Il existe plusieurs barrières dans le traitement des patients âgés qui pourraient empêcher ces patients de bénéficier de soins identiques à ceux des plus jeunes.

Tout d'abord, la présence d'un environnement socio-économique et financier parfois délicat, le risque d'isolement et d'une diminution des ressources peuvent impacter la mise en place de certains traitements. Ensuite, les patients âgés ont moins de chance de se voir offrir un traitement qui améliorerait leur survie [121-124] :

- i. par crainte des médecins de leur capacité à tolérer ce traitement, par la présence de comorbidités, en raison de la fragilité du sujet, de par l'absence de soutien ou support social ;
- ii. en raison du doute sur les bénéfices attendus à long terme du traitement.

D'autres facteurs liés au patient lui-même peuvent freiner l'accès à un traitement optimal. Ceux-ci peuvent refuser les traitements adjuvants par crainte des effets secondaires [121, 122, 124]. La difficulté à accéder à des hôpitaux universitaires a été identifiés comme facteur limitant [125, 126]. Par ailleurs, la distance au centre de traitement a été identifiée comme facteur de non-administration de traitement telle que la radiothérapie. Les difficultés liées au transport du patient, l'absence de soutien familial ou d'amis proches ont été évoquées comme motif de refus à la mise en place de chimiothérapie [127].

En conclusion, les recommandations internationales suggèrent que le traitement des patients âgés soit identique à celui des patients plus jeunes, à condition qu'il soit adapté en raison de la présence de comorbidités ou des changements physiologiques liés à l'âge [128, 129]. La Fédération Nationale Des Centres De Lutte Contre Le Cancer recommande l'évaluation au niveau individuel des possibilités de mise en place des traitements dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire non seulement oncologique mais aussi gériatrique [92]. Une évaluation gériatrique complète (EGC) peut aider à offrir le meilleur traitement au patient, en prenant en compte son autonomie physique, son état psychique, ses fonctions cognitives et son état nutritionnel [130-132].

2.3.3 Mesure de la qualité de vie chez les patients âgés

Plusieurs études menées en Angleterre, en Suède et au Brésil ont cherché à identifier et hiérarchiser les aspects les plus importants de la qualité de vie pour les patients âgés de plus de 65 ans et vivant à domicile. Quel que soit le pays, le maintien des relations familiales et sociales, recevoir du soutien, l'indépendance financière et physique vis-à-vis d'autrui dans les activités quotidiennes, ainsi que le maintien à domicile sont jugés essentiels à la définition d'une bonne qualité de vie [133-137]. La notion d'espoir semble également être considérée [94].

Une évaluation négative de la qualité de vie globale est liée à la dépendance et aux limitations physiques, aux problèmes financiers, au mal-être, à la réduction des contacts sociaux en raison de la mort des amis ou des membres de la famille [133-137].

La plupart des études s'intéressant aux patients âgés utilisent un questionnaire générique, non spécifiquement adapté à la population âgée [138, 139]. Il n'existe pas de consensus dans le contenu d'un questionnaire spécifiquement dédié à l'évaluation de la qualité de vie des patients âgés en oncologie. Chez les personnes âgées, elle correspond non seulement au nombre d'années qui restent à vivre, mais aussi au sens à donner à cette dernière période de la vie [4].

Le questionnaire de l'EORTC QLQ-C30 est l'un des questionnaires de qualité de vie les plus utilisés pour estimer la qualité de vie des patients avec un cancer. Cependant, il ne permet pas de recueillir tous les aspects de la qualité de vie des patients âgés [139]. Il a d'ailleurs été montré qu'il existait des différences dans les scores du QLQ-C30 en fonction de l'âge [140-142].

Initié en 2010 et finalisé en 2013, l'EORTC a validé un module complémentaire au QLQ-C30 et prenant en compte les besoins spécifiques des patients âgés : le questionnaire QLQ-ELD14 [91, 143]. La version validée en français de ce questionnaire est composée de 14 items résumés en 7 dimensions listées en italique ci-après. Le QLQ-ELD14 aborde les problèmes de "*mobilité*" (difficulté à monter les marches, problèmes de stabilités, besoins d'aide pour effectuer les tâches ménagères), de "*raideur dans les articulations*", possibilité de "*parler de la maladie avec ses proches*", "*inquiétude pour l'entourage*" (crainte que la famille ne puisse faire face à la maladie ou au traitement, inquiétude pour l'avenir des proches), "*inquiétude pour soi-même*" (soucis vis-à-vis de sa santé, doute sur l'avenir, peur de ce qui peut arriver à l'approche de la mort), "*perspective du futur*" (conception positive de la vie, motivation à poursuivre les activités ou hobbies habituels), "*fardeau de la maladie*" (poids de la maladie et du traitement).

De la même façon, l'Organisation Mondiale de la Santé a développé dès 2005 le questionnaire spécifique WHOQOL-OLD, complémentaire du WHOQOL-BREF, destiné à mesurer la qualité de vie des patients âgés, avec des améliorations apportées en 2012 [144, 145]. La version française du WHOQOL-OLD a été validée en 2013 [146]. Le WHOQOL-OLD est constitué de 24 questions sous forme d'échelle de Likert et regroupées en six dimensions : « capacité sensorielle » (SAB)

(fonctionnement sensoriel et impact de la perte des capacités sur la qualité de vie), « autonomie » (AUT) (indépendance dans le grand âge), « activités passées, présentes et futures » (PPF) (satisfaction sur les réalisations dans la vie et les choses à venir), « activité sociale » (SOP) (participation aux activités quotidiennes, en particulier en société), « mort et fin de vie » (DAD) (angoisses et peurs relatives à la mort), « intimité » (INT) (possibilité d'avoir des relations personnelles et intimes). Les scores des 24 questions peuvent être combinés pour donner un indice global de qualité de vie [146].

Projet de recherche

Objectifs, Population et méthode

3 PROJET DE RECHERCHE

3.1 Objectifs du PHRC 2004

Le PHRC mis en place par le Registre Bourguignon des Cancers Digestifs en 2004 s'intitulait "Influence de la prise en charge thérapeutique du cancer colorectal sur la qualité de vie des sujets âgés". L'objectif principal de ce projet était de mesurer l'impact des différentes modalités de prise en charge initiale des cancers colorectaux sur la qualité de vie des patients âgés de 65 à 74 ans, de 75 à 84 ans et de plus de 84 ans dans le département de la Saône et Loire. Il s'agissait d'évaluer et de comparer l'impact à court et à moyen terme de la prise en charge thérapeutique curative ou palliative du cancer colorectal sur la qualité de vie des sujets âgés de plus de 65 ans.

3.2 Type d'étude et population

Il s'agissait d'une étude prospective réalisée sur une base de population.

La population étudiée comporte l'ensemble des cas de cancers colorectaux (C18/C19/C20, toutes morphologies sauf hématologie) diagnostiqués entre le 1^{er} mars 2003 et le 30 septembre 2005 dans le département de la Saône et Loire chez les sujets de plus de 65 ans. Les cas étaient définis selon la Classification Internationale des Maladies appliquée à l'Oncologie.

Etaient exclus les patients :

- traités en Saône et Loire mais ne résidant pas dans ce département.
- pris en charge pour une récurrence de leur cancer et les cas prévalent diagnostiqués avant 2003

L'estimation du nombre de sujets nécessaires était basée sur la réalisation de l'objectif principal et fondée sur la variabilité des scores de qualité de vie du QLQ-C30 mise en évidence dans de précédentes études. L'étude mise en place était prévue pour détecter une différence d'au moins 10 points observée entre deux groupes de patients sur une échelle allant de 0 à 100, avec un écart type de 20. Afin de tenir compte des analyses multiples, un seuil de 0,01 était retenu pour l'erreur de type I. Avec une puissance attendue de 80% et un taux de participation de 50%, approximativement 400 cas devaient être sélectionnés pour 200 cas recrutés.

A partir des données d'incidence du Registre Bourguignon des cancers digestifs, une période de recrutement de 24 mois était nécessaire pour recruter le nombre requis de patients.

3.3 Schéma et conduite de l'étude

3.3.1 Recrutement des patients

Les patients étaient identifiés par l'ensemble des laboratoires d'anatomo-cytopathologie localisés en Saône-et-Loire ou limitrophes à ce département. Toutes les coloscopies avec une biopsie positive pour un cancer colorectal étaient reportées chaque semaine au Registre Bourguignon des cancers digestifs. Dès qu'un patient était identifié, un médecin dédié à cette étude et exerçant en Saône et Loire prenait contact avec le médecin traitant ayant pris en charge le patient afin que ce dernier soit informé du déroulement de l'étude. C'est le médecin traitant qui proposait alors au patient d'y participer.

3.3.2 Déroulement de l'étude

Entre le diagnostic et le 1er mois suivant le diagnostic :

- lorsque le médecin avait donné son accord pour participer à l'étude et qu'il avait obtenu le consentement du patient, il recevait une fiche de renseignements à compléter et à renvoyer au Registre concernant les comorbidités et les facteurs socio-démographiques existant au moment du diagnostic ;
- avant l'intervention chirurgicale (ou avant le 1er traitement à visée carcinologique si le malade n'était pas opéré d'emblée), le premier questionnaire de qualité de vie et de caractéristiques socio-démographiques étaient remis à chaque patient par un responsable désigné de chaque équipe soignante (médecin, infirmière ou secrétaire). Ces questionnaires étaient complétés par le patient lui-même dans la salle d'attente de consultation puis récupérés avant la visite du médecin, sous pli cacheté.

Aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois suivant le diagnostic :

- lors d'une consultation, le questionnaire de qualité de vie et la question de transition de Jaeschke étaient remis à chaque patient selon la même procédure.

Le médecin complétait l'index de Spitzer (annexe 4) et le questionnaire de performance (annexe 5) à chacun des quatre temps d'étude.

A la fin des quatre temps de mesure, une technicienne de recherche complétait avec le médecin l'ensemble des variables d'étude retenues et s'assurait que l'ensemble des données et questionnaires avait été recueillis.

Le recueil du statut vital des patients était obtenu selon la procédure utilisée par le Registre Bourguignon des cancers digestifs ou par consultation du Registre National des Identifiants des Personnes Physiques.

3.3.3 Données recueillies

3.3.3.1 Variables sociodémographiques et paramètres cliniques recueillis

Les données cliniques (topographie, morphologie, stade au diagnostic, prise en charge médicale, date de naissance, date de diagnostic) ont été collectées par l'équipe du Registre Bourguignon des cancers digestifs à partir des dossiers médicaux des patients et des comptes rendus anatomocytopathologiques.

- Variables socio-démographiques
 - Age au diagnostic (pour le projet de recherche en moins de 75 ans vs 75 ans et plus)
 - Sexe
 - Etat matrimonial (célibataire, marié, veuf, divorcé) (questionnaire patient annexe 4)
 - Niveau d'étude (primaire, secondaire, supérieur)
- Variables environnementales
 - Lieu de résidence (domicile, chez les enfants, en institution)
 - Habitat (maison, appartement, institution)
- Echelle de performance ECOG (annexe 5) : Activité normale ; patient ambulatoire mais activité physique modérément limitée ; alitement pendant moins de la moitié des heures normales d'éveil, alitement pendant plus de la moitié des heures normales d'éveil ; alitement constant
- Evaluation de la morbidité associée : Index de Charlson [147] (annexe 6)
- Paramètres cliniques
 - Date de diagnostic
 - Topologie : C18, C19, C20
 - Morphologie (toutes morphologies sauf lymphome)
 - Stade tumoral : Tumeur In-situ, Stade I, II, III, IV, inconnu (stade TNM en annexe 1). Les patients non résectionnés et sans métastases viscérales patentées (stade inclassable) ont été regroupés avec les stades IV pour constituer un groupe de patients ayant un cancer avancé.

3.3.3.2 *Données de qualité de vie*

Pour répondre au mieux aux objectifs, la qualité de vie a été mesurée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC [44, 148]. Elle a également été estimée par l'Index de Spitzer [48], rempli par le médecin traitant. Ces questionnaires sont présentés dans leur intégralité en annexes 2 et 3.

3.3.3.3 *Question de transition de Jaeshke*

Les patients devaient remplir, au moment des évaluations de leur qualité de vie à 3, 6 et 12 mois, la question de transition de Jaeshke [74].

"Au cours des 3 derniers mois, votre qualité de vie :

- n'a pas changé globalement
- s'est détériorée énormément / beaucoup / un peu
- s'est améliorée un peu / beaucoup / énormément"

3.4 Objectifs de la thèse

Cette thèse avait trois objectifs complémentaires :

1. analyser l'évolution de la qualité de vie des patients âgés de 65 et plus atteints d'un cancer colorectal dans la première année suivant le diagnostic et identifier les facteurs influençant cette évolution ;
2. estimer la valeur pronostique de la qualité de vie sur la survie des patients ;
3. comparer les niveaux de qualité de vie des patients déclarés par les patients à ceux estimés par leur médecin traitant.

3.5 Analyse statistique des données

3.5.1 **Description des répondants et non-répondants à l'étude**

Elle a été réalisée par comparaison des caractéristiques sociodémographiques et tumorales entre les répondants et les non-répondants à l'étude.

Les patients considérés comme répondants à l'étude étaient différents en fonction de l'objectif de recherche investigué :

- *objectif un* : patients ayant renvoyé un questionnaire de qualité de vie à au moins un temps de suivi parmi les quatre possibles ;
- *objectif deux* : patients ayant renvoyé un questionnaire de qualité de vie au diagnostic ;
- *objectif trois* : patients pour lesquels étaient simultanément disponibles au moins un questionnaire de qualité de vie et un Index de Spitzer à un temps de suivi donné.

La comparaison des caractéristiques (variables catégorielles) a été réalisée par le test du Chi deux ou par le test exact de Fisher.

3.5.2 Nature des données manquantes

Afin de déterminer si les données manquantes au sein d'un questionnaire étaient de type MCAR ou MAR, il a été créé pour chaque item du QLQ-C30 une dummy-variable prenant la valeur 1 si l'item en question était manquant ou 0 s'il était observé. Puis un test du Chi2 a été réalisé sur le tableau croisé présence/absence de l'item et les caractéristiques du patient ou de sa tumeur (âge, sexe, localisation, extension tumorale, index de Charlson).

3.5.3 Analyses longitudinales de la qualité de vie

3.5.3.1 Evolution de la qualité de vie au cours du temps et facteurs d'influence

Une analyse mixte de variance a été réalisée sur chacune des dimensions de qualité de vie afin d'étudier l'évolution de la qualité de vie au cours du temps et de mettre en évidence les facteurs influençant la qualité de vie ou son évolution. Tous les patients ayant renseigné au moins un questionnaire parmi les quatre questionnaires étudiés étaient pris en compte dans l'analyse.

L'analyse a tout d'abord été réalisée de façon univariée, avec ajustement systématique sur le temps de suivi. Ensuite une analyse multivariée a été effectuée pour chaque dimension afin de construire un modèle final dans lequel ont été inclus chacune des variables d'intérêt (âge, sexe, localisation tumorale, extension tumorale, prise en charge curative ou palliative, traitements néoadjuvants, comorbidité, profil de non-réponse, temps de suivi). Ces modèles ont permis de mesurer les différences de moyennes de scores de qualité de vie ajustées. Une interaction entre chacune des variables explicatives et le temps de suivi a été recherchée.

Les facteurs d'intérêt ont été introduits comme des facteurs à effets fixes dans ces modèles. Un effet aléatoire patient a également été introduit.

Pour chacune des analyses multivariées, la structure de covariance la plus adaptée était choisie à partir du Bayesian Information Criteria (BIC) le plus faible.

Pour cette analyse, conformément au protocole prévu dans le PHRC, le risque d'erreur était fixé à 0,01 afin de tenir compte des analyses multiples.

Le seuil de signification clinique recommandé par Osoba a été utilisé afin de définir une différence moyenne cliniquement significative [73]. Une différence moyenne entre deux scores inférieure à 5 points n'était pas considérée comme cliniquement significative, entre 5 et 10 points la différence était

considérée comme petite, entre 11 et 20 points comme moyenne et au-delà de 20 points la différence de moyenne de score était considérée comme grande.

3.5.3.2 *Différence Minimale Cliniquement Importante (DMCI)*

La DMCI a été déterminée avec la méthode de l'ancrage. La question de transition de Jaeshke [74] a servi d'ancre. Les moyennes des différences (MD) des scores ont été calculées pour chacune des dimensions entre :

- le score à 3 mois et celui du diagnostic (T3-T0)
- le score à 6 mois et celui à 3 mois (T6-T3)

Les modalités "beaucoup" et "énormément" de la question de Jaeshke ont été regroupées en une seule catégorie. Puis les moyennes des différences $T_i - T_{i-1}$ ont été calculées pour chaque modalité de la question de Jaeshke, aux deux temps de mesures et ont été encadrées par leur intervalle de confiance à 95%.

3.5.4 **Survie**

La survie des patients a été estimée par la méthode de la survie relative, c'est-à-dire la survie corrigée de la mortalité compétitive. Cette méthode fournit une mesure de l'excès de mortalité des patients diagnostiqués avec un cancer.

Elle consiste à calculer le ratio entre la survie observée dans la population de patients présentant le cancer d'intérêt (tous les décès étant considérés comme des événements), rapportée à la survie attendue d'un groupe de la population générale à laquelle appartiennent les patients indemnes de la maladie étudiée. Les tables de mortalité de la population générale fournies par l'INSERM prenant en compte l'âge, le sexe, le département de décès, l'année de décès ont été utilisées pour déterminer la survie attendue. Ces tables de mortalité sont considérées comme étant les taux de mortalité qu'auraient les patients avec cancer s'ils étaient indemnes de la maladie étudiée [149]. Par manque de disponibilité des années les plus récentes, les taux de mortalité de l'année 2007 ont été dupliqués aux années 2008 à 2011.

La survie relative et l'excès de risque de mortalité d'un groupe de patients par rapport à un autre ont été déterminés par la méthode du maximum de vraisemblance d'Estève [150], avec l'approche de Dickman [151]. La survie relative à 1 et 5 ans a été calculée à l'aide du programme *strel* [152]. L'effet des caractéristiques des patients, des tumeurs ou des dimensions de qualité de vie sur la survie ont été exprimés au moyen de Hazard Ratio (HR) encadrés par leurs intervalles de confiance à 95%.

Pour l'analyse, chacune des dimensions du QLQ-C30 ainsi que l'Index de Spitzer ont été dichotomisés en utilisant la médiane de chaque dimension comme cut-point. Le groupe de référence

était constitué par les patients déclarant une qualité de vie supérieure ou égale à la médiane du score considéré pour les dimensions fonctionnelles, inférieure ou égale à la médiane pour les dimensions relatives aux symptômes. Lorsque la médiane était égale à 0 (dimensions de symptômes), la dichotomisation était alors effectuée sous la forme absence/présence du symptôme.

Les différences (T3-T0) et (T6-T0) ont été calculées pour chacune des dimensions du QLQ-C30. Les patients avec une détérioration de la qualité de vie supérieure ou égale à 10 points ont alors été identifiés. La classe de référence était alors constituée par les patients dont la qualité de vie était inchangée ou s'était améliorée.

Deux séries d'analyse distinctes ont été réalisées.

- **Valeur prédictive de la qualité de vie estimée par le patient**

Afin d'estimer la survie des non-répondants à l'étude de cohorte et de la comparer à la survie des patients avec un questionnaire de qualité de vie au diagnostic, les répondants au questionnaire initial ont été séparés en groupes de niveaux de qualité de vie par une méthode ascendante hiérarchique prenant en compte chacune des 15 dimensions du QLQ-C30 [153].

Les dimensions de qualité de vie (scores bruts ou différences T_i-T_0) avec une p-valeur $<0,20$ en modèle univarié ont été introduites dans le modèle multivarié, ajusté sur l'âge, le sexe et l'extension tumorale. Les corrélations ont été recherchées pour les variables éligibles au modèle multivarié. La proportionnalité des risques a été vérifiée en testant l'interaction entre chacune des variables d'intérêt et la variable indicatrice du temps de suivi.

- **Valeur prédictive de la qualité de vie estimée par le médecin traitant**

Dans une deuxième série d'analyses, la valeur prédictive sur la survie de chacune des dimensions dichotomisée du QLQ-C30 ainsi que l'Index de Spitzer ont été testés tout d'abord de façon univariée. Puis, les dimensions dont la p-valeur était $<0,20$ étaient introduites, séparément, dans des modèles ajustés sur l'âge, le sexe et l'extension tumorale. Ainsi, potentiellement, 15 modèles multivariés correspondant aux 15 dimensions du QLQ-C30 et un modèle multivarié pour l'Index de Spitzer ont été construits et la valeur prédictive de ces dimensions testée.

Pour ces deux analyses, le niveau de significativité retenu était 0,05.

3.5.5 Comparaison qualité de vie médecin – qualité de vie patients

L'analyse a porté exclusivement sur les dimensions du QLQ-C30 qui sont investiguées dans l'Index de Spitzer : santé globale, dimensions fonctionnelles physique, rôle, émotionnel, social et la dimension fatigue. Les dimensions du questionnaire QLQ-C30 et l'Index de Spitzer ont tout d'abord été transformées en des variables qualitatives à 3 modalités définies par les terciles du score de chaque

dimension de qualité de vie. Ces nouvelles variables prenaient les valeurs 1 à 3 (tercile 1 qualité de vie la moins bonne à tercile 3 qualité de vie meilleure).

La recherche d'une sous-évaluation ou d'une surévaluation de la qualité de vie estimée par le médecin versus la qualité de vie déclarée par le patient a été réalisée en comparant les variables recodées. Une concordance exacte était définie pour les patients ayant un tercile d'une dimension du QLQ-C30 identique au tercile de l'Index de Spitzer. Si le tercile du Spitzer était inférieur au tercile du QLQ-C30, la qualité de vie du patient était considérée comme sous-évaluée par le médecin ; s'il était supérieur alors la qualité de vie était considérée sur-évaluée.

- **Coefficient Kappa de concordance pondéré**

La statistique du Kappa de concordance pondérée a été utilisée afin de quantifier le degré d'accord (ou de concordance) entre le niveau qualité de vie déclaré par les patients (QLQ-C30) et le niveau de qualité de vie perçu par le médecin traitant (Index de Spitzer), pour chaque dimension et chaque temps de mesure. La proportion d'unités dans lequel il y a un accord parfait p est calculée, puis la proportion d'unités dans lesquelles l'accord serait simplement dû au hasard, pe .

Le coefficient Kappa s'écrit alors

$$K = \frac{p - pe}{1 - pe}$$

Afin de pondérer le désaccord, un coefficient Kappa pondéré a été calculé. Soient i et j les index des lignes et des colonnes des estimations de la qualité de vie par le patient et par le médecin et k le nombre de classes (3 dans cette étude). La pondération utilisée a été la suivante:

$$wgt = 1 - \left\{ \frac{(i - j)^2}{k - 1} \right\}$$

Concrètement, les poids s'appliquent de la façon présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Pondérations utilisées pour le calcul du Kappa de concordance pondéré

	Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3
Tercile 1	1,00	0,75	0,00
Tercile 2	0,75	1,00	0,75
Tercile 3	0,00	0,75	1,00

Le Kappa de concordance pondéré donnera donc un résultat plus élevé que le Kappa de concordance non-pondéré.

La valeur du coefficient Kappa varie de 0 à 1, 0 étant un accord observé par hasard et 1 signifiant un accord parfait. Pour des valeurs intermédiaires, l'interprétation de Landis and Koch [154] a été utilisée :

0.00 – 0.20 Mauvais, 0.21 – 0.40 Médiocre, 0.41 – 0.60 Modéré, 0.61 – 0.80 Bon, 0.81 – 1.00 Excellent

- **Régression logistique mixte multinomiale**

L'identification des facteurs influençant la concordance entre les niveaux de qualité de vie déclarée par le patient et le niveau de qualité de vie perçue par le médecin a été réalisée à l'aide de modèles de régression logistique mixte multinomiale. Les risques de sous-estimations ou de surestimation de la qualité de vie ont été exprimés au moyen de risques relatifs (RR), encadrés par leurs intervalles de confiance à 95%.

Les facteurs d'intérêt ont été introduits comme des facteurs à effets fixes et un effet aléatoire patient a été pris en compte. Pour chaque dimension de qualité de vie, les facteurs d'intérêt ont tout d'abord été testés avec un modèle univarié ajusté sur le temps de suivi. Puis les variables avec une p-valeur < 0,20 ont été simultanément introduites dans un modèle multivarié. Le niveau de significativité retenu était 0,05.

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant les logiciels Stata SE 12.1 ou Stata SE 13.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA), à l'exception des modèles mixtes de variances réalisés sous SAS version 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA).

Résultats

4 RESULTATS

4.1 Description de la population participant à l'étude

4.1.1 Participation des patients et des médecins

Entre le 1^{er} mars 2003 et le 30 septembre 2005, 401 patients âgés de plus de 65 ans et domiciliés en Saône et Loire ont été diagnostiqués avec un nouveau cancer colorectal.

La Figure 2 détaille la participation des patients et des médecins tout au long de l'étude.

Deux-cent-quarante-six patients (61,3%) ont renvoyé au moins un questionnaire à un temps d'étude (Figure 2) et sont considérés comme répondants à l'étude longitudinale de la qualité de vie (objectif numéro un).

Cent-cinquante-six patients (38,9%) ont renvoyé un questionnaire au temps initial et sont considérés comme répondant pour l'analyse de la valeur pronostique de la qualité de vie (objectif numéro deux). Parmi les patients avec un questionnaire au temps initial, 115 et 109 ont retourné un questionnaire à respectivement T3 et T6 mois.

Enfin, il existait 222 patients pour lesquels étaient disponibles, à au moins un temps d'étude, un questionnaire QLQ-C30 et un index de Spitzer. Ils sont considérés comme répondants pour l'étude portant sur la comparaison des niveaux de qualité de vie déclarés par le patient et ceux estimés par le médecin traitant (objectif numéro trois).

A chaque temps d'étude, le taux de participation des médecins traitants est proche de celui des patients (Figure 2).

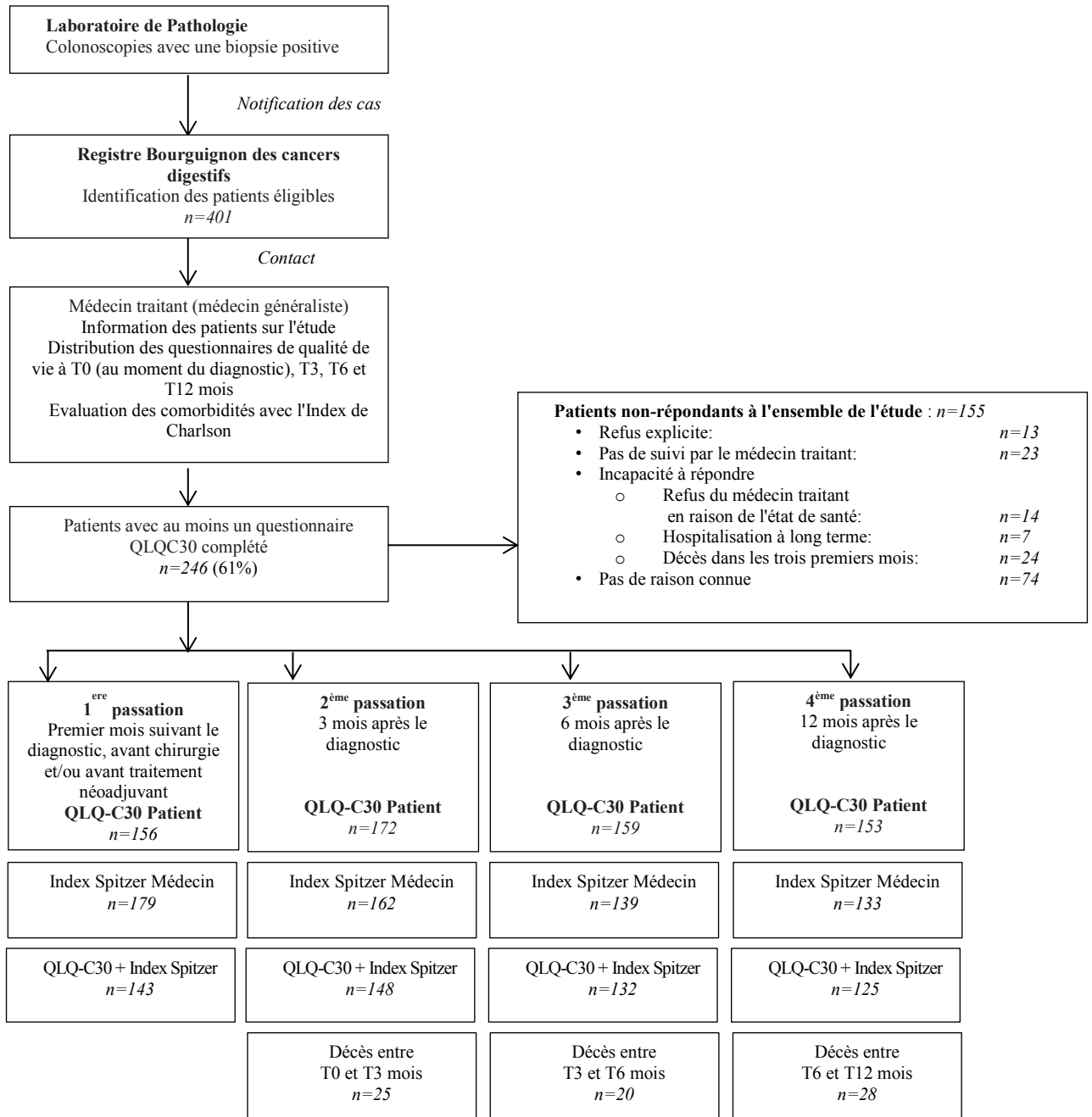


Figure 2 : Diagramme de flux des patients diagnostiqués avec un cancer colorectal en Saône et Loire entre mars 2003 et septembre 2005 et de leur réponse aux questionnaires

4.1.2 Questionnaires et informations utilisés pour le projet de recherche

Les questions relatives à l'environnement social du malade (statut marital, niveau d'étude, lieu de résidence, type d'habitat) ont été recueillies lors de la première passation du questionnaire. En conséquence, ces données n'étaient pas disponibles pour tous les patients ayant participé à l'étude seulement à des temps ultérieurs (T3, T6 ou T12 mois) (Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques socioéconomiques des 246 patients avec au moins un questionnaire complété (n=246)

Statut marital	n (%)
Célibataire	12 (4,9)
Marié	95 (38,6)
Veuf	48 (19,5)
Divorcé	6 (2,4)
Non renseigné	85 (34,6)
Niveau d'étude	n (%)
Primaire	122 (49,6)
Secondaire	24 (9,8)
Supérieur	13 (5,3)
Non renseigné	87 (35,4)
Lieu de résidence	n (%)
Domicile	147 (60,0)
Enfant	2 (0,8)
Institution	9 (3,7)
Non renseigné	88 (35,8)
Type d'habitat	n (%)
Appartement	46 (18,7)
Maison	106 (43,1)
Institution	9 (3,7)
Non renseigné	85 (34,6)
Total	246 (100,0)

Le Tableau 8 en page suivante présente la distribution de l'échelle de Performance ECOG en fonction du temps de suivi. Le pourcentage de données manquantes étant compris entre 26% et 46% des questionnaires, cette information n'a pas été exploitée.

Tableau 8 : Distribution de l'Echelle de performance ECOG en fonction du temps de suivi

Echelle de performance ECOG	Au diagnostic n (%)	T3 mois n (%)	T6 mois n (%)	T12 mois n (%)
Normal (ECOG=0)	41 (26,3)	39 (22,7)	47 (29,6)	44 (28,8)
Activité physique modérément limité (ECOG=1)	55 (35,3)	47 (27,3)	41 (25,8)	33 (21,6)
Alitement moins de la moitié du temps réveillé (ECOG=2)	12 (7,7)	14 (8,1)	8 (5)	4 (2,6)
Alitement plus de la moitié du temps réveillé (ECOG=3)	6 (3,9)	4 (2,3)	3 (1,9)	2 (1,3)
Alitement constant (ECOG=4)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Non renseigné	41 (26,3)	67 (39,0)	60 (37,7)	70 (45,8)
Total	156 (100,0)	172 (100,0)	159 (100,0)	153 (100,0)

Parmi les patients ayant renvoyé un questionnaire QLQ-C30 au temps considéré

L'indice de Charlson a été pris en compte pour les objectifs numéro un (évolution longitudinale de la qualité de vie) et trois (comparaison des niveaux de qualité de vie estimés par le médecin vs ceux déclarés par le patient) car il était respectivement disponible pour 208 des 246 patients avec au moins un questionnaire (85%) et 187 (84%) des 222 patients ayant simultanément un questionnaire QLQ-C30 et un Index de Spitzer. En revanche il n'a pas été utilisé pour l'objectif numéro deux (disponible chez 124 patients (79%) sur 156).

4.1.3 Données manquantes

4.1.3.1 Profil de données manquantes (questionnaires)

Parmi les 401 patients éligibles, 80 (20,0%) ont répondu à chacun des 4 temps d'étude (Tableau 9). Les non-réponses sont réparties entre non-réponses monotones (12,2%), mixtes (14,2%), intermittentes (15,0%) et complètes (38,7%).

Les patients ayant renvoyé un questionnaire QLQ-C30 vide ont été considérés comme n'ayant pas répondu au questionnaire considéré.

Tableau 9 : Répartition des réponses et non-réponses au questionnaire QLQ-C30 aux différents temps de suivi

Profil de non-réponse	Temps de mesure				n	%
	T0	T3	T6	T12		
Réponse complète	X	X	X	X	80	20.0
Non réponse	X	/	/	/	22	5.5
Monotone	X	X	/	/	14	3.5
	X	X	X	/	13	3.2
Intermittente	/	/	/	X	13	3.2
	/	/	X	/	9	2.2
	/	X	/	/	18	4.5
	/	X	X	/	12	3.0
	X	/	X	/	5	1.3
	/	/	X	X	11	2.7
	/	X	/	X	9	2.2
	/	X	X	X	18	4.5
	X	/	/	X	3	0.8
	X	/	X	X	11	2.7
	X	X	/	X	8	2.0
	Non réponse complète	/	/	/	/	155
Total	156	172	159	153	401	100.0

/ : questionnaire QLQ-C30 manquant ou entièrement vide

X : questionnaire QLQ-C30 renvoyé complété (au moins un item rempli)

Ces éléments ont servi à la création de la variable de profil de non-réponse utilisée comme facteur de confusion associé à la présence de données manquantes pour l'objectif numéro un. Cette variable a été constituée de la façon suivante : réponse totale / non-réponse monotone / non-réponse mixte ou intermittente.

La comparaison des caractéristiques des répondants et des non-répondants selon la définition proposée pour l'objectif numéro 1 est présentée dans le Tableau 10. Parmi les patients avec cancer du côlon, les patients répondants étaient en moyenne plus jeunes que les non-répondants (75,9 ans (95%CI [75,0-76,9]) vs 78,9 ans (95%CI [77,6-80,2]) respectivement, $p=0,0003$). Ils étaient 83,6% à avoir une chirurgie curative contre 71,3% des non-répondants. Soixante-cinq pourcents d'entre eux n'avaient pas de traitement adjuvant, contre 77,2% des non-répondants. Enfin, 16,5% des répondants présentaient un stade IV, contre 29% des non-répondants.

En revanche, les non-répondants avec un cancer du rectum ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux répondants.

Ces éléments suggèrent un mécanisme de non-réponse aux questionnaires de nature Non Missing At Random NMAR, en particulier pour les patients avec un cancer du côlon.

4.1.3.2 Items manquants au sein du questionnaire de qualité de vie

Les items du QLQ-C30 présentaient entre 2 et 5% de données manquantes à chaque temps d'étude, à l'exception de la gêne éprouvée dans les activités de loisirs (7 à 9% de données manquantes par temps d'étude), de la présence de douleurs perturbant les activités quotidiennes (3 à 8%), de l'irritabilité (3 à 7%) et de la gêne liée à l'état physique ou au traitement médical dans les activités sociales (6 à 8%) (Tableau 11).

La présence de ces données manquantes au niveau de l'item n'était pas liée aux caractéristiques du patient ni à celles de la tumeur. Ces éléments suggèrent des données manquantes au niveau de l'item de nature Missing Completely At Random. Dans ce contexte, les données manquantes d'une dimension du QLQ-C30 des patients ayant répondu à au moins 50% des items de cette dimension ont donc été imputés par la méthode d'imputation par la moyenne.

Le nombre de données imputées variait de 0 à 9 par item et temps d'étude (Tableau 11).

Les paragraphes qui suivent présentent les résultats des analyses liées aux trois objectifs principaux de cette étude.

Tableau 10 : Caractéristiques des répondants et des non-répondants en fonction de la localisation cancéreuse (n=401)

	Côlon			Rectum		
	Non-répondants (n=101)	Répondants ^a (n=177)	P valeur ^b	Non-répondants (n=54)	Répondants ^a (n=69)	P valeur ^b
Age			<0,0001			0,270
65-74 ans	25 (24,8)	86 (48,6)		22 (40,7)	35 (50,7)	
≥75 ans	76 (75,3)	91 (51,4)		32 (59,3)	34 (49,3)	
Sexe			0,208			0,252
Homme	44 (43,6)	91 (51,4)		36 (66,7)	39 (56,5)	
Femme	57 (56,4)	86 (48,6)		18 (33,3)	30 (43,5)	
Stade au diagnostic^c			0,049			0,466
Tis-I-II	50 (50,0)	102 (57,6)		25 (46,3)	36 (52,2)	
III	21 (21,0)	45 (25,6)		11 (20,4)	15 (22,1)	
IV-inclassable	29 (29,0)	29 (16,5)		18 (33,3)	17 (25,0)	
Résection			0,049			0,596
Curative	72 (71,3)	148 (83,6)		36 (66,7)	52 (75,4)	
Palliative	22 (21,8)	23 (13,0)		9 (16,7)	10 (14,5)	
Pas de résection	7 (6,9)	6 (3,4)		9 (16,7)	7 (10,1)	

^a: Patients ayant complété au moins un questionnaire parmi les quatre possibles

^b: Test du Chi2

^c: Stade inconnu n=3

^d: Nombre de comorbidités inconnu n= 94

Tableau 10 suite : Caractéristiques des répondants et des non-répondants en fonction de la localisation cancéreuse (n=401)

	Côlon			Rectum		
	Non-répondants (n=101)	Répondants ^a (n=177)	P valeur ^b	Non-répondants (n=54)	Répondants ^a (n=69)	P valeur ^b
Chimiothérapie			<i>0,033</i>			<i>1,000</i>
Non	78 (77,2)	115 (65,0)		36 (66,7)	46 (66,7)	
Oui	23 (22,8)	62 (35,0)		18 (33,3)	23 (33,3)	
Radiothérapie						<i>0,242</i>
Non	/	/		30 (55,6)	31 (44,9)	
Oui	/	/		24 (44,4)	38 (55,1)	
Index de Charlson			<i>0,149</i>			<i>0,425</i>
0	28 (43,8)	49 (33,1)		17 (48,6)	21 (35,0)	
1	15 (23,4)	54 (36,5)		8 (22,9)	18 (30,0)	
2 ou plus ^d	21 (32,8)	45 (30,4)		10 (28,6)	21 (35,0)	

^a: Patients ayant complété au moins un questionnaire parmi les quatre possibles

^b: Test du Chi2

^c: Stade inconnu n=3

^d: Nombre de comorbidités inconnu n= 94

Tableau 11 : Nombre d'items manquants et nombre d'items imputés du QLQ-C30 par temps d'étude

Item	Au diagnostic n=156		Questionnaire 3 mois n=172		Questionnaire 6 mois n=159		Questionnaire 12 mois n=153	
	Manquante n (%)	Dont imputée n	Manquante n (%)	Dont imputée n	Manquante n (%)	Dont imputée n	Manquante n (%)	Dont imputée n
Etat santé	7 (4,5)	1	4 (2,3)	3	3 (1,9)	0	4 (2,6)	1
Qualité de vie	7 (4,5)	1	4 (2,3)	3	6 (3,8)	3	4 (2,6)	1
Effort	2 (1,3)	1	4 (2,3)	4	2 (1,3)	1	1 (0,7)	1
Promenade	3 (1,9)	2	4 (2,3)	4	5 (3,1)	2	3 (2,0)	3
Tour	3 (1,9)	2	1 (0,6)	1	5 (3,1)	2	4 (2,6)	4
Lit	1 (0,6)	0	1 (0,6)	1	3 (1,9)	0	3 (2,0)	3
Aide	1 (0,6)	0	1 (0,6)	1	4 (2,5)	1	3 (2,0)	3
Travail	8 (5,1)	1	6 (3,5)	1	5 (3,1)	0	3 (2,0)	1
Loisir	14 (9,0)	7	13 (7,6)	8	13 (8,2)	8	11 (7,2)	9
Tendu	10 (6,4)	5	9 (5,2)	6	7 (4,4)	4	6 (3,9)	3
Souci	8 (5,1)	3	5 (2,9)	2	7 (4,4)	2	6 (3,9)	4
Irritable	8 (5,1)	3	5 (2,9)	3	9 (5,7)	4	10 (6,5)	7
Déprime	5 (3,2)	0	4 (2,3)	1	10 (6,3)	5	6 (3,9)	3
Concentrer	5 (3,2)	2	3 (1,7)	2	5 (3,1)	1	2 (1,3)	0
Souvenir	3 (1,9)	0	7 (4,1)	6	10 (6,3)	6	6 (3,9)	4

Tableau 11 suite : Nombre d'items manquants et nombre d'items imputés du QLQ-C30 par temps d'étude

Item	Au diagnostic n=156		Questionnaire 3 mois n=172		Questionnaire 6 mois n=159		Questionnaire 12 mois n=153	
	Manquante n (%)	Dont imputée n	Manquante n (%)	Dont imputée n	Manquante n (%)	Dont imputée n	Manquante n (%)	Dont imputée n
Social	10 (6,4)	7	9 (5,2)	1	13 (8,2)	4	12 (7,8)	8
Repos	8 (5,1)	5	6 (3,5)	4	7 (4,4)	2	3 (2,0)	2
Fatigue	4 (2,6)	3	4 (2,3)	3	12 (7,5)	6	4 (2,6)	4
Faible	5 (3,2)	2	6 (3,5)	3	6 (3,8)	1	1 (0,7)	0
Nausées	4 (2,6)	1	1 (0,6)	0	6 (3,8)	0	3 (2,0)	1
Vomi	4 (2,6)	1	2 (1,2)	1	9 (5,7)	3	4 (2,6)	2
Mal	7 (4,5)	6	7 (4,1)	5	5 (3,1)	2	1 (0,7)	1
Douleur	7 (4,5)	6	10 (5,8)	8	13 (8,2)	10	8 (5,2)	8
Souffle	3 (1,9)	0	4 (2,3)	0	9 (5,7)	0	2 (1,3)	0
Dormir	5 (3,2)	0	1 (0,6)	0	4 (2,5)	0	1 (0,7)	0
Appétit	4 (2,6)	0	6 (3,5)	0	5 (3,1)	0	4 (2,6)	0
Constipation	3 (1,9)	0	4 (2,3)	0	8 (5)	0	2 (1,3)	0
Diarrhée	5 (3,2)	0	5 (2,9)	0	9 (5,7)	0	7 (4,6)	0
Finance	9 (5,8)	0	7 (4,1)	0	13 (8,2)	0	7 (4,6)	0

4.2 Evolution de la qualité de vie au cours de la première année suivant le diagnostic et facteurs d'influence (objectif 1)

Cette analyse a fait l'objet d'un article soumis à *Journal of Cancer Survivorship* et de trois communications affichées.

4.2.1 Résumé analyse principale

Les études s'intéressant à l'évolution de la qualité de vie chez le patient âgé diagnostiqué avec un cancer colorectal sont rares. Les informations disponibles proviennent essentiellement d'essais thérapeutiques dont les modalités d'inclusion rendent les résultats non extrapolables à la population dans son ensemble. Pour améliorer la prise en charge des cancers colorectaux chez les sujets âgés, il est indispensable d'évaluer l'impact des modalités de traitement à visée curative et palliative, ainsi que de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur la qualité de vie.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'évolution de la qualité de vie des patients âgés au cours de la première année suivant le diagnostic et d'identifier les facteurs pouvant influencer cette évolution.

L'analyse présentée dans ce projet de thèse a porté sur tous les patients âgés de 65 ans ou plus diagnostiqués entre mars 2003 et septembre 2005 en Saône-et-Loire. Quatre-cent-un patients ont été invités à remplir le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC au moment du diagnostic (avant la mise en place de traitement néoadjuvant ou de chirurgie), 3 mois, 6 mois et 12 mois après. Des modèles mixtes de variance ont été utilisés afin d'identifier les facteurs influençant la qualité de vie et son évolution avec le temps.

Au total, 246 (61%) ont renvoyé au moins un questionnaire parmi les quatre attendus. Pour les cancers du côlon, les caractéristiques des non-répondants différaient de celles des répondants, ces derniers étant plus jeunes et plus souvent pris en charge par une chirurgie curative. Une interaction significative dans l'évolution de la qualité de vie était mise en évidence entre le temps de suivi et la localisation cancéreuse. Les analyses ont donc été réalisées en analysant séparément les patients présentant un cancer du côlon et ceux avec un cancer du rectum.

- Chez les patients avec un cancer du côlon, la plupart des dimensions fonctionnelles s'amélioraient dès trois mois. Ce niveau restait en moyenne stable par la suite. Le genre et la présence de comorbidités apparaissaient significativement liés à la dimension santé globale et à certaines dimensions fonctionnelles ou de symptômes. Les hommes avaient des scores plus élevés en santé globale ($\Delta=8,8$ points, $p<0,01$) et en dimension physique ($\Delta=8,6$ points, $p<0,01$) que les femmes. Les patients avec un indice de comorbidités de Charlson supérieur ou égal à deux avaient une qualité de

vie inférieure à celle de patients avec au plus une seule comorbidité pour la dimension santé global ($\Delta=13,8$ points, $p<0,001$) et pour deux dimensions fonctionnelles : physique (12,7 points, $p<0,01$) et cognitive ($\Delta=11,2$ points, $p<0,01$). La présence de chimiothérapie augmentait la sensation de nausées de $\Delta=5,9$ points ($p<0,01$).

- L'évolution de la qualité de vie des patients avec un cancer du rectum était différente. La dimension santé globale s'améliorait à 6 mois de 10 points ($p=0,01$) et restait stable par la suite. La perte d'appétit s'aggravait au cours des 3 premiers mois puis s'améliorait sur les derniers temps d'étude. Aucun effet des variables étudiées n'a été mis en évidence pour les patients avec cette localisation.

En conclusion, cette étude montre que la qualité de vie des patients âgés atteints d'un cancer colorectal s'améliorait au cours de la première année, amélioration différée pour les patients avec un cancer du rectum. Nos résultats suggèrent que l'utilisation de traitements néoadjuvants ou adjuvants n'impactait pas négativement la qualité de vie des patients, confirmant ainsi que l'âge ne doit pas être le seul critère déterminant la prise en charge du patient. C'est un élément important pour encourager les cliniciens à traiter davantage de patients

4.2.2 Article 1

Article 1

Title: Evolution of the quality of life of elderly patients with colorectal cancer: a population-based cohort study

Short title: QoL of elderly patients with colorectal cancer

Authors:

Fournier Evelyne¹, Jooste Valérie², Quipourt Valérie³, Woronoff Anne-Sophie¹, Normand Stéphanie², Mercier Mariette^{4,5}, Bouvier Anne-Marie²

1: Doubs and Belfort Territory Cancer Registry, University Hospital of Besancon, EA3181, France

2: Burgundy Digestive Cancer Registry, Inserm U866, University of Bourgogne, France

3: Unités de Coordination en Oncogériatrie, Centre Gériatrique de Champmaillot, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France

4: University of Franche-Comté, EA3181, France

5: Quality of life and Cancer Clinical Research Platform, France

Abstract

Purpose: Few studies investigate short-term evolution of quality of life (QoL) in elderly patients diagnosed with colorectal cancer. We aimed to evaluate the QoL of elderly patients with colorectal cancer in early follow-up and assess factors influencing its evolution in a population-based prospective cohort study.

Methods: All patients aged 65 and over, diagnosed between 2003 and 2005 with a new colorectal cancer in a French Department were considered eligible for inclusion. Four-hundred-and-one patients were invited to complete the EORTC QLQ-C30 questionnaire at inclusion, 3, 6 and 12 months after diagnosis. Multivariate mixed models analyses of variance for repeated measurements were used to identify factors influencing QoL and its evolution over time.

Results: A total of 246 patients (61%) completed at least one questionnaire among the four proposed. Analysis showed an improvement of global health compared to baseline level at 3 months (+9 points) and 6 months (+11 points) respectively for colon and rectal cancer patients.

Curative resection and presence of adjuvant treatment did not modify QoL of patients. For colon cancer, men reported better QoL than woman in terms of global health (+9 points) and physical functioning (+9 points). Multiple comorbidities negatively affected global health (-13 points), physical (-12 points) and cognitive (-12 points) functioning dimensions.

Conclusions: These findings suggest that adjuvant treatments for colorectal cancer patients do not negatively impact the QoL of elderly patients and that age should not determine candidacy for treatments. Women and patients with multiple comorbidities have lower QoL and should receive particular attention.

Implication for cancer survivors: Identifying elderly patients with lower QoL and factors influencing its evolution can help choose the best therapy of those patients, regardless of their age.

Key words: quality of life, colorectal cancer, prospective study, population study, geriatric assessment

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is a major cause of cancer morbidity worldwide. In 2011, the number of new cases in France was estimated at 40,520 [1]. A high proportion of colorectal cancers occur in older people, with 75% of colorectal cancers diagnosed in patients aged 65 years and over [2]. The French population is ageing and as a result of increased life expectancy, a growing number of older subjects will be exposed to the risk of developing CRC. Overall, an improvement in CRC survival has been observed over the last 25 years [3]. This improved survival is mainly explained by a decrease in postoperative mortality and an increase in the proportion of patients operated with curative intent, associated with earlier diagnosis [4]. The efficacy of chemotherapy for stage III colon cancers has long since been demonstrated [5]. As a result, the French Consensus Conference recommends the prescription of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer [6]. For patients with metastatic or non-resected cancers, phase III clinical trials have shown a significant increase in the median survival with a 5FU based palliative chemotherapy since the mid 1990s [7]. Radiotherapists in France have been recommending adjuvant radiotherapy since the 1970s with the aim of reducing the number of local recurrences [8].

QoL is considered as an important endpoint for clinical research [9, 10] and could be key to refuting the misconceptions that the elderly are more prone to side effects and that advanced age limits the potential benefit of receiving chemotherapy or radiotherapy.

There are few studies in the literature investigating the short-term evolution of QoL in elderly patients newly diagnosed with colorectal cancer. Prospective studies studying trends in QoL in colorectal cancer have mainly been based on clinical series [11-15].

Therefore, the aim of our study was to prospectively measure QoL of newly diagnosed CRC patients aged 65 years or over at baseline and at 3, 6 and 12 months after diagnosis. The secondary objective was to identify the factors influencing QoL, using the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 questionnaire.

Methods

Patients

Patients older than 65 years, living in the French Department of Saone-et-Loire, (an administrative area in the region of Burgundy in Eastern France with a population of 550,000 inhabitants), diagnosed between March 2003 and September 2005 with a primary colon or rectal carcinoma were eligible.

All pathology laboratories in the area accepted to report their cases regularly to the Registry. All colonoscopies with a positive biopsy of colorectal carcinoma were identified each week by pathology laboratories located in or bordering the geographic area and notified to the cancer Registry. French legislation on the privacy of personal data prohibits the registry from contacting the patients directly. As soon as the patient was identified, a physician affiliated to the registry contacted the patient's general practitioner (GP) or oncologist so that the patient could be informed about the survey and invited to participate.

Patients who did not provide written informed consent, patients with distant metastasis at the time of diagnosis and patients with anal cancer were excluded.

All questionnaires were given directly to the patient by their GP during a medical consultation. The baseline questionnaire was given at inclusion (before surgery or before the first neoadjuvant treatment) and the patients were followed for 1 year in total, with follow-up questionnaires at 3, 6 and 12 months after diagnosis. Completed questionnaires were returned by post to the Burgundy Digestive Cancer Registry.

Data collection

Age, sex and clinical data concerning the cancer were collected for each patient from medical files by the registry's staff, according to standard procedures. The cancer site was classified according to the International Classification of Diseases for Oncology (ICDO3)[16] into colon (caecum to rectosigmoid junction; C18 and C19) and rectum ampulla (C20). Cancers located at the rectosigmoid junction were grouped with colon cancers. R0 resection was considered as a macroscopic resection of all malignant tissue and no microscopic evidence of surgical margin spread. Tumor extension at the time of diagnosis was classified according to the TNM Classification of Malignant Tumours (TNM) [17]. Non-resected cancers with no evidence of visceral metastasis were classified as 'unclassified' cases. Tumoral stage was defined as localized (stage I-II-T in situ) vs. extended (stage III-IV- unclassified).

Adjuvant treatments were recorded as chemotherapy (Yes/No) for colon cancer, and analyzed as a qualitative variable with four modalities (No adjuvant treatment; chemotherapy alone; radiotherapy alone and a combination of radio and chemotherapy) for rectal cancer. Comorbidities were evaluated using Charlson's Comorbidity Index [18] by the GP at the beginning of the study and recoded into four modalities (No comorbidity; 1 comorbidity; 2 comorbidities or more; unknown number of comorbidities).

Outcome measure

QoL was measured at each time-point using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) [19]. The QLQ-C30, version 3.0, includes five functional dimensions (physical, role, emotional, cognitive, and social), three symptom dimensions (fatigue, pain, and nausea/vomiting), six single items, and one global scale (global health status). A linear transformation was used to standardize raw scores so that all QoL scores ranged between 0 (worst) and 100 (best) for functional scores and Global Health, and 0 (best) to 100 (worse) for symptoms scales.

In accordance with the QLQ-C30 scoring guidelines, when at least half of the items from a dimension were answered, we used all items that were completed. The items with missing values were estimated according to the missingness mechanism. If data were found to be missing completely at random (MCAR), missing data were imputed with simple mean imputation. If data were found to be missing at random (MAR), missing data were imputed using a multiple imputation procedure with ordered logistic regression. Dimensions with less than 50% of the items answered were scaled to missing.

Statistical analyses

Qualitative variables are described as number (percentages) and quantitative variables as mean \pm standard error.

In order to assess the representativeness of our sample, we compared baseline characteristics of patients who responded to at least one QoL questionnaire among the four expected (respondents) and those who did not respond to any questionnaire (non-respondents) using the Chi2 test.

The data missingness mechanism was assessed among respondents. Each QLQ-C30 item was transformed into a dummy-variable taking the value 1 if the item was fulfilled, 0 otherwise. The presence/absence of the item was crossed with patients and tumor characteristics using Chi2 test. A p-value ≤ 0.01 was considered significant and indicated that the characteristics of respondents with complete questionnaires differed from respondents with incomplete questionnaires (Missing at random missingness data mechanism).

QoL dimensions were described as means and standard errors.

Multivariate mixed model analyses of variance for repeated measures were used to identify factors independently influencing QoL dimensions and their evolution. Models were constructed to include: type of surgery (curative resection), use of (neo-)adjuvant treatment, adjustment factors (age, gender, comorbidities, cancer localization, stage at diagnosis) and a variable that made it possible to adjust our results for informative drop-out (i.e. complete vs. monotone or mixed missing data) [20, 21]. The interactions between follow-up timepoint and treatment, and follow-up timepoint and cancer localization were systematically tested. For each analysis, the covariance matrix of the data was modelled by three structures (compound symmetric, unstructured and autoregressive order). These models were compared using the Akaike Information Criteria (AIC). The model showing the lowest AIC was considered as most reliable. Regarding clinical significance of QoL scores, a difference of 5 to 10 units was considered as small, a difference of 10 to 20 as moderate and a difference >20 as large [22].

To minimize the risk of inflating the type-I error associated with multiple testing, a p-value ≤ 0.01 was considered significant. 99% confidence intervals (CIs) were used in the figures. All analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA).

Based on the variability of scores in previous QoL studies [23], the present study was designed to detect a difference of at least 10 points on a scale ranging from 0 to 100, when the standard deviation of the difference was equal to 20. With a type-I error of 0.01 and a power of 80%, and an expected participation rate of 50%, approximately 400 cases had to be selected, for 200 cases recruited. According to the data in the Burgundy Digestive Cancer Registry, a recruitment period of 24 months was judged necessary to accrue the required number of patients.

Results

Between March 2003 and September 2005, 401 patients met the inclusion criteria and were selected to participate in the study. Figure 1 presents a flowchart of the study population. A total of 246 (61%) answered at least one of the four questionnaires.

Representativeness of the study population

A comparison of the baseline characteristics between respondents and non-respondents is shown in Table 1. Patients with colon cancer that responded to at least one questionnaire were slightly younger than non-respondents (75.9 years (95%CI [75.0-76.9]) vs. 78.9 years (95%CI [77.6-80.2]) respectively, $p=0.0003$).

Respondents' characteristics

Among the 246 respondents, 130 were men (52.9%) (sex-ratio: 1.1), 177 had colon cancer (72.0%) and 69 had rectal cancer (28.0%). Seventy-four patients with colon cancer (42.0%) and 32 patients with rectal cancer (46.4%) patients had an advanced stage at diagnosis (Stage III or IV or unclassified). Overall, 148 colon cancer patients (83.6%) and 52 rectal cancer patients (75.4%) had an R0 resection. Chemotherapy was administered in 47 patients (63.5%) with stage III, IV or unclassified colon cancer, and in 20 patients (62.5%) with extended rectal cancers. Radiotherapy was given in 38 (55.1%) patients with rectal cancer.

Missing data

The proportion of missing data in QLQ-C30 questionnaire ranged between 1 and 2% for most items and timepoints except for leisure activities (7 to 9% at each timepoint), interference of pain with daily activities (3 to 8%), irritable feelings (3 to 7%) and interference of physical condition or medical treatment with social activities (6 to 8%). No patient or tumor characteristics were linked to missing data among the returned questionnaires, implying a missing completely at random data mechanism. Missing data in all QLQ-C30 questionnaires were thus imputed using the simple mean imputation procedure.

Evolution of quality of life

With regard to the management of colorectal cancer in elderly patients, we studied the following QoL dimensions: global health, physical, role, emotional, cognitive, fatigue, nausea, pain and appetite loss. Interactions between follow-up timepoint and cancer localization were found to be statistically significant. Therefore, subsequent analyses were performed in colon and rectal cancer patients separately. The mean scores and standard error of each dimension of the QLQ-C30 are reported in Table 2 and Figure 2.

In patients with colon cancer, most functional dimensions improved 3 months after diagnosis and remained stable between 3 months and one year. For those patients, sex and comorbidities appeared to be significantly associated with the relevant functional and symptom dimension of the QLQ-C30 questionnaires (Tables 3A and 3B). Men had higher scores in global health (8.8 points, $p<0.01$) and physical functioning (8.6 points, $p<0.01$) than women. Patients with a Charlson index of two or more experienced a lower quality of life than patients with no comorbidities on global health (13.8 points, $p<0.001$) and on two functioning scales: physical (12.7 points, $p<0.01$) and cognitive (11.2 points,

p<0.01). R0 resection did not influence any QoL dimension. Chemotherapy increased nausea feelings by 5.9 points (p<0.01).

The evolution of QoL was different in patients with rectal cancer. Global health remained stable 3 months after diagnosis and improved at 6 months by 10.0 points (p=0.01). Patients' appetite loss increased between diagnosis and the third month of follow-up, and then improved significantly between the third month and the remaining follow-up times. For rectal cancer patients, no significant effect of gender, age, resection, adjuvant therapy or comorbidities on QoL was shown (results not shown, data available on request).

Discussion

Data concerning time trends in QoL in colorectal cancer patients in a community-based setting are sparse. Unlike hospital series, which often present a referral bias, we provided unbiased statistics of the QoL of elderly patients with colorectal cancer. One of the main strongpoints of our study is that it provides crucial information on the QoL of elderly patients over the first year after diagnosis, suggesting that age should not determine candidacy for treatments.

The overall participation rate in this study was 61%, a similar proportion to that reported in the few other population-based studies that have been published to date [24-26]. Small differences were detected between colon-cancer respondents and non-respondents, with respondents being slightly younger (76 vs. 79 years). Missing information was scarce, and the use of mixed models analysis of variance for repeated measures made it possible to take all the available questionnaires into account.

At baseline evaluation, QoL was similar between colon and rectal cancer patients, but then developed differently with time. Patients with rectal cancer had a later and smaller improvement compared to those with colon cancer. Moreover, in colon cancer patients, while the functioning dimension improved at 3 months and remained stable thereafter, the symptom dimensions improved consistently over the 12 months of follow-up. These findings may reflect differences in adjuvant or neoadjuvant treatments between the two localisations. In our study, 69% of patients with colon cancer were treated with curative resection alone, while 71% of patients with rectal cancer received pre- or post-operative radio or chemotherapy. When studying the QoL of patients with rectal cancer with surgery, Marijnen et al. [11] found larger differences in overall perceived health, activity level and physical problems between irradiated and non-irradiated patients at 3 months than at 6 months. The authors suggested that patients who underwent radiotherapy had more difficulty recuperating after surgery than those who did not receive radiotherapy.

In a longitudinal study using QLQ-C30 for rectal cancer patients undergoing surgery, Schmidt et al. [12] showed that most QoL scores dropped significantly below baseline values in the early postoperative period. Global health, emotional and physical functioning improved from the third month onwards, with patients returning to baseline levels between 6 months and 2 years thereafter. Similar findings were observed in our study, as it took between 6 months and one year for rectal cancer patients to return to baseline levels.

Part of the improvement in QoL over time after diagnosis could be explained by the response-shift phenomena, namely a modification in the patient's internal standards, values and conceptualization of QoL over the course of the disease trajectory. This may be linked to a gradual attenuation of the 'announcement' effect of cancer, adaptation to cancer and perhaps even with a positive effect of contact with the health system and care. A change in QoL may reflect a response-shift, a treatment effect, or a complex combination of both [27-29].

Several studies published in the 1990s supported the idea that elderly patients with colon cancer yield the same benefit from fluorouracil (FU)-based adjuvant therapy as their younger counterparts, without a significant increase in toxic effects. We studied QoL at precise time-points (baseline, 3, 6, 12 months), independently of the treatment received, and did not observe any significant effect of chemotherapy on QoL. The timepoints at which the patients answered a given questionnaire may not

have captured important outcomes, because potentially severe side-effects from the previous treatment cycle may no longer have been present. However, the exact timing of completion of the questionnaire within specific windows should not alter the conclusions of treatment comparison [30]. Patients experiencing strong adverse effects from adjuvant treatment may not have replied at the time they were experiencing those side effects, introducing an informative bias in non-response. In order to take into account informative drop-out, a pattern mixture variable was systematically introduced into the models. Although seldom statistically significant in our models, this variable indicated that patients with monotone questionnaire missingness (e.g. questionnaires available up to one time-point when the patient then drops out and questionnaires are missing until the end of the study) reported a quality of life 7 to 11 points lower than patients who completed all 4 questionnaires. These data suggest that, among respondents, a missing questionnaire at one time-point could reflect worse QoL.

No difference was observed in QoL over the first year after diagnosis between age groups. Two population-based studies have previously reported lower QoL in younger patients. In one population-based cohort comparing QoL between colorectal cancer patients and controls from the general population, Jansen et al. [31] found that patients aged over 70 years reported better QoL than controls within the first 5 years after diagnosis and only reported detriments in QoL in the long run (10 years of follow-up). Conversely, compared to controls and one year after diagnosis, patients aged less than 60 years reported statistically and clinically relevant detriments in role, emotional, cognitive, and social functioning and relevant elevated fatigue, financial difficulty, dyspnoea, sleep, diarrhoea, and insomnia levels. However, this study only took into account the questionnaires completed by patients who replied to all questionnaires up to and including 10 year follow-up, introducing a selection bias that could be stronger for older patients. In a population-based cohort of 309 patients, Arndt et al. [32] compared the QoL of patients with colorectal cancer one year after diagnosis with published reference data from the general population. Deficits in emotional and social functioning seemed to affect predominantly patients younger than 60 years.

In our study, patients with 2 or more comorbidities had lower QoL for both rectal and colon cancer. Similar findings have previously been shown in other studies [33-35].

Women with colon cancer showed lower physical functioning, lower global QoL and more pronounced diarrhea symptoms compared to men. Many studies have previously reported lower QoL in women. Schmidt et al. [12] showed lower physical functioning and global health, and worsened sleep disturbance and diarrhea symptoms in women, while Giesinger and al [36] showed that differences in QoL between men and women were also observed among the general population. This gender-associated difference may not reflect a gender-specific impact of the disease and its treatment, but could rather reflect specific gender characteristics that exist at the general population level. Those differences should be taken into account in comprehensive symptom management.

Some limitations of this study deserve to be acknowledged. The global sample size of 246 patients was greater than what was expected according to the protocol. However, the moderate number of patients at each time-point of this study means that caution should be exercised in interpreting the results. The sample size may partly explain the failure to observe any significant results in rectal

cancer patients. Conversely, for colon cancer patients, the lack of QoL differences between the different management strategies may not be due to inadequate statistical power. Mean adjusted differences in QoL scores between patients with and without adjuvant therapy fell within a narrow interval. A further limitation is that QLQ-C30 questionnaire may not be specific enough to detect small changes of QoL in the elderly [37].

Precise data on chemotherapy or radiotherapy protocols were not available, and thus, statistical adjustments could not be made in the analyses for these variables. Chemotherapy regimens for advanced colorectal cancers have dramatically changed over the last decade, and therefore, generalization of our results to recently diagnosed patients should be done with caution.

Our study is one of the first dealing with trends over time in the QoL of elderly patients with colorectal cancer at a population level. During the first year after diagnosis, rectal cancer patients experienced a later, moderate improvement of QoL compared to colon cancer patients. Moreover, our results suggest that women and patients with more than two comorbidities should receive particular attention. The main conclusion of this study is that curative surgery and adjuvant treatments did not seem to modify the quality of life of elderly patients within the first year after diagnosis, indicating that age should not determine candidacy for treatments.

Acknowledgments

We thank all private and public pathologists who agreed to collaborate in the rapid designation of incident cases. We also thank A. Aota for her contribution to this work and Fiona Ecarnot for copyediting (grammatical assistance, stylistic suggestions) and editorial assistance.

Statement of interest

We declare none of the authors had personal interest in this study.

Funding information

This study was fully funded by a grant from the National Hospital-based Clinical Research Program (Programme Hospitalier de Recherche Clinique, PHRC) from the French Ministry of Health (2004) and the Regional Council of Burgundy (2004).

Table 1: Characteristics of respondents versus non-respondents according to cancer localization (n=401)

	Colon			Rectum		
	Non respondents (n=101)	Respondents ^a (n=177)	P value ^b	Non respondents (n=54)	Respondents ^a (n=69)	P value ^b
Age			p<0.001			0.270
65-74 yrs	25 (24.8)	86 (48.6)		22 (40.7)	35 (50.7)	
≥75 yrs	76 (75.3)	91 (51.4)		32 (59.3)	34 (49.3)	
Gender			0.208			0.252
Male	44 (43.6)	91 (51.4)		36 (66.7)	39 (56.5)	
Female	57 (56.4)	86 (48.6)		18 (33.3)	30 (43.5)	
Stage at diagnosis^c			0.049			
Tis-I-II	50 (50.0)	102 (57.6)		25 (46.3)	36 (52.2)	
III	21 (21.0)	45 (25.6)		11 (20.4)	15 (22.1)	
IV-unclassified	29 (29.0)	29 (16.5)		18 (33.3)	17 (25.0)	
Resection			0.049			0.466
R0 resection	72 (71.3)	148 (83.6)		36 (66.7)	52 (75.4)	
Palliative	22 (21.8)	23 (13.0)		9 (16.7)	10 (14.5)	
No resection	7 (6.9)	6 (3.4)		9 (16.7)	7 (10.1)	
Adjuvant treatment			0.033			0.671
Chemotherapy	23 (22.8)	62 (35.0)		8 (14.8)	9 (13.0)	
Chemotherapy and Radiotherapy	/	/		10 (18.5)	14 (20.3)	
Radiotherapy	/	/		14 (25.9)	24 (34.8)	
No adjuvant treatment	78 (77.2)	115 (64.4)		22 (40.7)	22 (31.9)	
Charlson index			0.149			0.425
No comorbidity	28 (43.8)	49 (33.1)		17 (48.6)	21 (35.0)	
1 comorbidity	15 (23.4)	54 (36.5)		8 (22.9)	18 (30.0)	
2 or more comorbidities ^d	21 (32.8)	45 (30.4)		10 (28.6)	21 (35.0)	

^a: Patients who completed at least one of the four questionnaires were considered as respondents

^b: Chi2 test

^c: stage unknown: 3 cases

^d: comorbidities unknown: 94 cases

Table 2: Crude mean baseline QoL scores measured by the EORTC QLQ-C30 and mean differences from baseline according to cancer localization

QoL dimensions	Crude mean score (SEM)	Adjusted ^a mean difference (SEM)			Time effect ^a P value
	Baseline (T0)	3 months d(T3-T0)	6 months d(T6-T0)	12 months d(T12-T0)	
Functioning dimensions					
Global Health					
Colon	53.1 (2.1)	8.9 (2.2)***	4.8 (2.7)	7.2 (2.6)*	0.0004
Rectum	55.2 (4.0)	-3.3 (3.2)	10.0 (4.0)*	7.8 (4.4)	0.0006
Physical functioning					
Colon	71.7 (2.4)	4.3 (1.7)*	4.8 (1.7)*	3.3 (1.8)	0.0279
Rectum	74.5 (4.0)	-3.9 (3.2)	0.4 (3.7)	-2.5 (4.1)	0.3393
Role functioning					
Colon	63.5 (3.3)	8.5 (3.1)*	10.6 (3.4)*	10.2 (3.2)*	0.0123
Rectum	68.4 (5.8)	-9.7 (4.9)	2 (4.9)	0.9 (4.9)	0.0649
Emotional functioning					
Colon	66.1 (2.9)	9.7 (2.7)**	8.3 (2.7)*	11.2 (2.6)***	0.0003
Rectum	68.3 (4.0)	-2.8 (4.5)	5.3 (4.4)	3.0 (4.6)	0.0466
Cognitive functioning					
Colon	71.3 (2.7)	1.9 (2.4)	0.3 (2.4)	1.3 (2.5)	0.8234
Rectum	78.9 (3.3)	-5.2 (3.3)	-3.2 (4.0)	-5.7 (4.4)	0.3582
Social functioning					
Colon	72.8 (3.1)	5.4 (3)	5.2 (2.9)	5.7 (3.4)	0.2363
Rectum	76.8 (4.1)	-12.1 (4.6)	-1.6 (5.4)	-4.5 (5.9)	0.0270

^a Time effect and adjusted mean score change estimated using multivariate mixed models analysis of variance

^d: Adjusted mean difference between follow-up times 3 6 or 12 months and baseline QoL assessment

* $p < 0.01$ ** $p < 0.001$ *** $p < 0.0001$: time-effect of time 3 6 or 12 versus baseline QoL assessment

Table 2 (to continue): Crude mean baseline QoL scores measured by the EORTC QLQ-C30 and mean differences from baseline according to cancer localization

QoL dimensions	Crude mean score (SEM)		Adjusted ^a mean difference (SEM)			Time effect ^a P value
	Baseline (T0)	3 months d(T3-T0)	6 months d(T6-T0)	12 months d(T12-T0)		
Symptoms dimensions						
Fatigue						
Colon	44.2 (2.9)	-7.0 (2.4)*	-9.1 (2.5)**	-11.6 (2.5)***	<0.0001	
Rectum	39.5 (4.9)	5.7 (4.7)	3.1 (4.8)	0.4 (4.7)	0.5814	
Nausea						
Colon	10.0 (2.1)	-1.4 (1.9)	-4.4 (2.1)	-7.1 (2.2)*	0.0027	
Rectum	7.9 (2.9)	-2.0 (3.4)	-2.8 (3.6)	-5.3 (3.2)	0.2075	
Pain						
Colon	24.9 (2.7)	-7.7 (2.6)*	-5.4 (2.6)	-9.8 (2.7)**	0.0020	
Rectum	30.7 (4.8)	1.4 (4.7)	-10.1 (4.7)	-6.5 (4.7)	0.0492	
Appetite loss						
Colon	29.0 (3.3)	-7.8 (3.0)	-12.3 (3.4)**	-14.5 (3.6)***	0.0010	
Rectum	25.2 (5.7)	8.8 (6.2)	-4.8 (7.2)	-4.5 (6.7)	0.0009	
Constipation						
Colon	23.2 (2.8)	-6.9 (2.9)	-6.4 (3.2)	-6.4 (3.4)	0.1063	
Rectum	14.0 (4.6)	0.4 (5.4)	-2.3 (6.2)	4.2 (6.6)	0.6450	
Diarrhea						
Colon	19.0 (2.9)	-1.4 (3)	-4.6 (2.7)	-1.8 (3.2)	0.2697	
Rectum	29.7 (5.7)	-11.5 (5.8)	-11.2 (6.6)	-7 (7.1)	0.2214	

^a Time effect and adjusted mean score change estimated using multivariate mixed models analysis of variance

^d: Adjusted mean difference between follow-up times 3 6 or 12 months and baseline QoL assessment

* $p < 0.01$ ** $p < 0.001$ *** $p < 0.0001$: time-effect of time 3 6 or 12 versus baseline QoL assessment

Table 3A: Multivariate mixed analysis of variance^a for functional dimensions for patients with colon cancer (n=176^b).

Variable	Global Health		Physical Functioning		Role functioning		Emotional functioning	
	Mean difference ^c (SE)	P value	Mean difference ^c (SE)	P value	Mean difference ^c (SE)	P value	Mean difference ^c (SE)	P value
Age category		<i>0.8902</i>		<i>0.2487</i>		<i>0.2128</i>		<i>0.1479</i>
65-74 yrs	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
≥75 yrs	-0.4 (2.9)		-3.7 (3.2)		-5.2 (4.2)		4.8 (3.3)	
Gender		0.0023		0.0054		<i>0.0670</i>		<i>0.0278</i>
Women	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Men	8.8 (2.8)		8.6 (3.1)		7.4 (4.0)		7 (3.1)	
Tumor stage		<i>0.8204</i>		<i>0.0475</i>		<i>0.5050</i>		<i>0.7784</i>
Tis-I-II	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
III-IV-unclassified	-0.8 (3.6)		-7.6 (3.8)		-3.4 (5.0)		-1.1 (4.0)	
Resection		<i>0.1510</i>		<i>0.4615</i>		<i>0.2411</i>		<i>0.9068</i>
R0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Other	-6.6 (4.6)		-3.6 (4.9)		-7.8 (6.6)		-0.6 (5.2)	
Chemotherapy		<i>0.7238</i>		<i>0.0504</i>		<i>0.2607</i>		<i>0.2712</i>
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Yes	-1.3 (3.8)		7.8 (4.0)		6 (5.3)		-4.7 (4.2)	
Charlson index		0.0021		0.0060		<i>0.0290</i>		0.0005
0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
1	-6.0 (3.7)	<i>0.1012</i>	-1.4 (3.9)	<i>0.7201</i>	-5.3 (5.1)	<i>0.3015</i>	7.3 (4.0)	<i>0.0686</i>
2 or more	-13.8 (3.9)	0.0005	-12.7 (4.2)	0.0028	-16.1 (5.5)	0.0039	-9.4 (4.3)	<i>0.0310</i>
Unknown	-1.2 (4.4)	<i>0.7929</i>	0.6 (4.7)	<i>0.9064</i>	-4.1 (6.2)	<i>0.5146</i>	6.1 (4.9)	<i>0.2185</i>

^a: Multivariate mixed analysis of variance was systematically performed with the following co-variables : type of missingness pattern, age category, gender, tumor stage, resection, (neo)adjuvant treatment, Charlson index, follow-up timepoint

^b: Patients with unknown tumor stage were not included in the analysis (n=1)

^c: Adjusted mean difference with reference category (SE): Standard Error

Table 3A (to continue): Multivariate mixed analysis of variance^a for functional dimensions for patients with colon cancer (n=176^b).

Variable	Cognitive functioning		Social functioning	
	Mean difference ^c (SE)	P value	Mean difference ^c (SE)	P value
Age category		<i>0.3581</i>		0.1390
65-74 yrs	Ref.		Ref.	
≥75 yrs	-2.9 (3.1)		-5.4 (3.6)	
Gender		<i>0.0933</i>		0.8784
Women	Ref.		Ref.	
Men	5.1 (3.0)		0.5 (3.5)	
Tumor stage		<i>0.6324</i>		0.5123
Tis-I-II	Ref.		Ref.	
III-IV-unclassified	-1.8 (3.8)		-2.9 (4.4)	
Resection		<i>0.7739</i>		0.6076
R0	Ref.		Ref.	
Other	1.4 (4.9)		-3 (5.7)	
Chemotherapy		<i>0.8864</i>		0.3041
No	Ref.		Ref.	
Yes	0.6 (4.0)		-4.8 (4.7)	
Charlson index		<i>0.0025</i>		0.0153
0	Ref.		Ref.	
1	0.3 (3.8)	<i>0.9478</i>	-0.4 (4.4)	0.9358
2 or more	-11.2 (4.1)	<i>0.0074</i>	-11 (4.7)	0.0214
Unknown	4.9 (4.7)	<i>0.2967</i>	4.8 (5.4)	0.3768

^a: Multivariate mixed analysis of variance was systematically performed with the following co-variables : type of missingness pattern, age category, gender, tumor stage, resection, (neo)adjuvant treatment, Charlson index, follow-up timepoint

^b: Patients with unknown tumor stage were not included in the analysis (n=1)

^c: Adjusted mean difference with reference category (SE): Standard Error

Table 3B: Multivariate mixed analysis of variance^a for main symptom dimensions for patients with colon cancer (n=176^b).

Variable	Fatigue		Nausea		Pain		Appetite Loss	
	Mean difference ^c (SE)	P value	Mean difference ^c (SE)	P value	Mean difference ^c (SE)	P value	Mean difference ^c (SE)	P value
Age category		<i>0.8797</i>		<i>0.1124</i>		<i>0.3109</i>		<i>0.9096</i>
65-74 yrs	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
≥75 yrs	0.6 (3.8)		2.2 (1.4)		3.4 (3.4)		0.4 (3.9)	
Gender		<i>0.0619</i>		<i>0.0027</i>		<i>0.0347</i>		<i>0.0959</i>
Women	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Men	-6.9 (3.7)		-3.9 (1.3)		-6.9 (3.2)		-6.3 (3.8)	
Tumor stage		<i>0.9963</i>		<i>0.1892</i>		<i>0.1892</i>		<i>0.2621</i>
Tis-I-II	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
III-IV-unclassified	0.0 (4.6)		-2.2 (1.7)		-5.3 (4.1)		5.4 (4.8)	
Resection		<i>0.3581</i>		<i>0.0600</i>		<i>0.5830</i>		<i>0.4880</i>
R0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Other	5.5 (6.0)		4.4 (2.3)		2.9 (5.3)		4.3 (6.2)	
Chemotherapy		<i>0.2632</i>		<i>0.0016</i>		<i>0.1186</i>		<i>0.8650</i>
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Yes	5.4 (4.8)		5.9 (1.8)		6.7 (4.3)		0.9 (5.0)	
Charlson index		<i>0.0287</i>		<i>0.0302</i>		<i>0.6781</i>		<i>0.7816</i>
0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
1	0.2 (4.7)	<i>0.9614</i>	-4.6 (1.6)	<i>0.0055</i>	-4.1 (4.2)	<i>0.3290</i>	-1.6 (4.8)	<i>0.7327</i>
2 or more	12.7 (5.0)	<i>0.0128</i>	-1.7 (1.8)	<i>0.3564</i>	0.2 (4.4)	<i>0.9579</i>	2.2 (5.1)	<i>0.6687</i>
Unknown	-0.1 (5.7)	<i>0.9837</i>	-4.0 (2.0)	<i>0.0455</i>	0.0 (5.0)	<i>0.9986</i>	-3.4 (5.8)	<i>0.5623</i>

^a: Multivariate mixed analysis of variance was systematically performed with the following co-variables : type of missingness pattern, age category, gender, tumor stage, resection, (neo)adjuvant treatment, Charlson index, follow-up timepoint

^b: Patients with unknown tumor stage were not included in the analysis (n=1)

^c: Adjusted mean difference with reference category (SE): Standard Error

Table 3B (to continue): Multivariate mixed analysis of variance^a for main symptom dimensions for patients with colon cancer (n=176^b).

Variable	Constipation		Diarrhea	
	Mean difference ^c (SE)	P value	Mean difference ^c (SE)	P value
Age category		0.1252		0.5213
65-74 yrs	Ref.		Ref.	
≥75 yrs	5.5 (3.6)		-2.1 (3.3)	
Gender		0.2263		0.2705
Women	Ref.		Ref.	
Men	-4.1 (3.4)		-3.4 (3.1)	
Tumor stage		0.1996		0.9843
Tis-I-II	Ref.		Ref.	
III-IV-unclassified	-5.6 (4.3)		0.1 (3.9)	
Resection		0.2094		0.9192
R0	Ref.		Ref.	
Other	7.2 (5.7)		0.5 (5.2)	
Chemotherapy		0.3217		0.8331
No	Ref.		Ref.	
Yes	4.6 (4.6)		0.9 (4.2)	
Charlson index		0.3454		0.1893
0	Ref.		Ref.	
1	-6.4 (4.4)	0.1487	4.9 (3.9)	0.2126
2 or more	1.0 (4.7)	0.8363	3.8 (4.3)	0.3742
Unknown	-2.3 (5.3)	0.6689	-4.0 (4.9)	0.4135

^a: Multivariate mixed analysis of variance was systematically performed with the following co-variables : type of missingness pattern, age category, gender, tumor stage, resection, (neo)adjuvant treatment, Charlson index, follow-up timepoint

^b: Patients with unknown tumor stage were not included in the analysis (n=1)

^c: Adjusted mean difference with reference category (SE): Standard Error

Figure 1

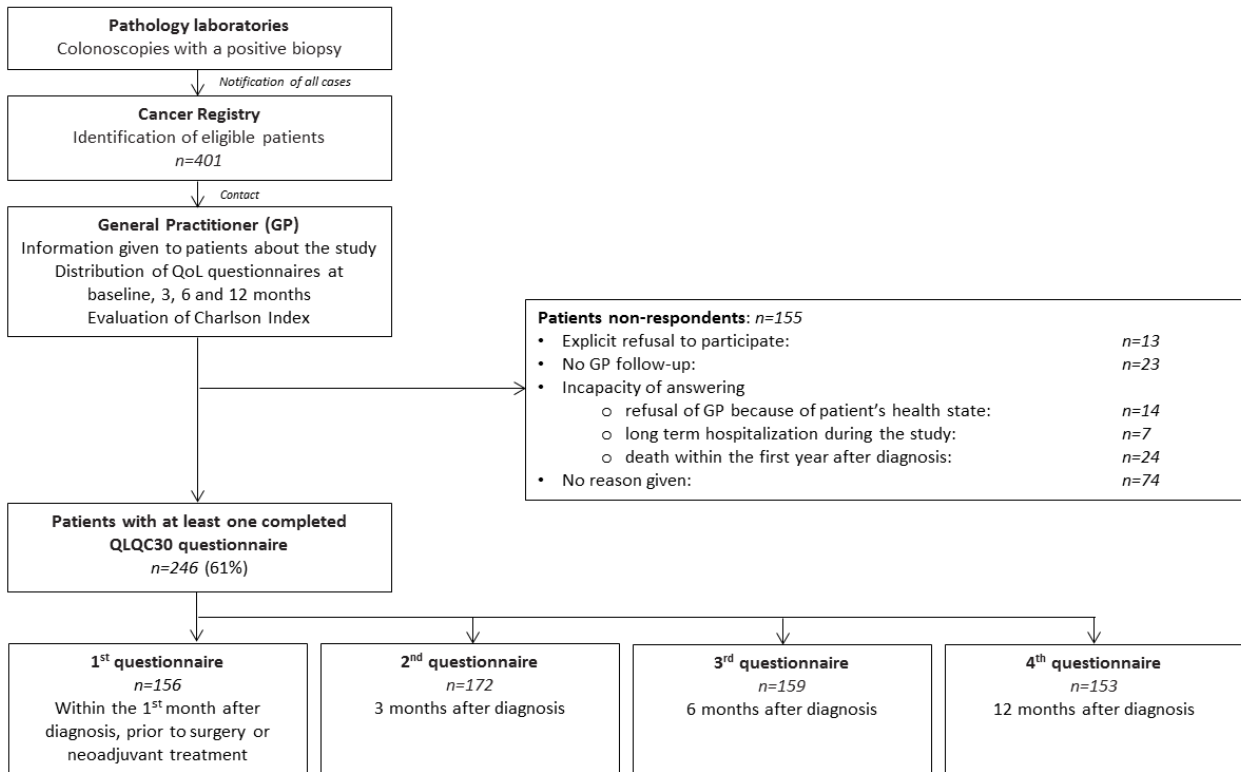


Figure 1: Flow chart of the study population

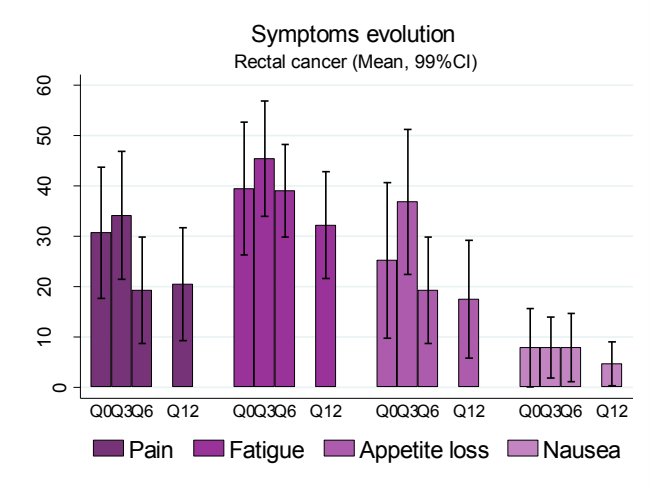
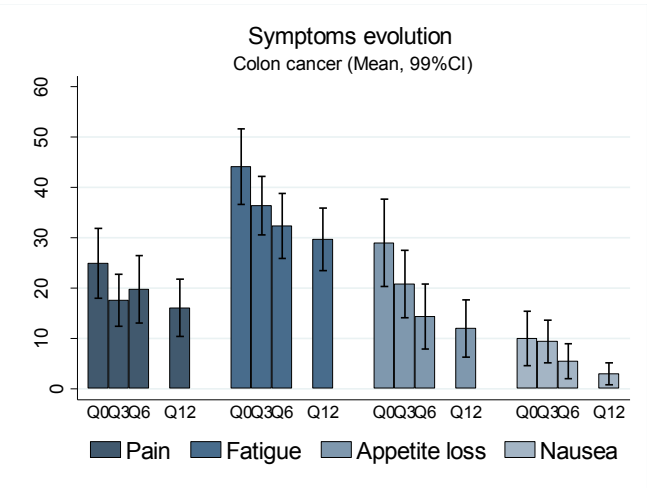
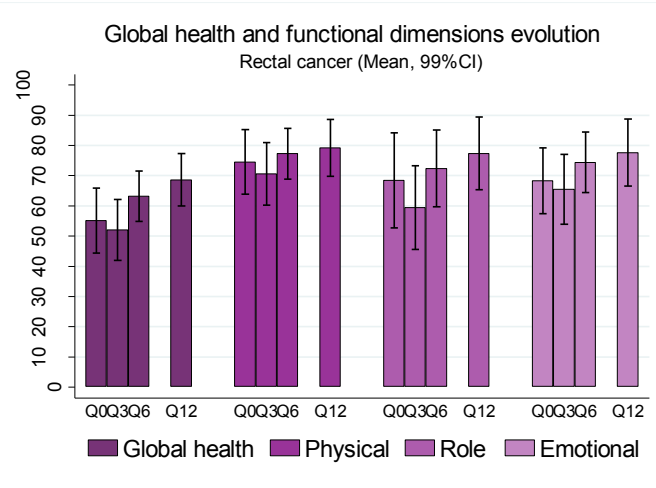
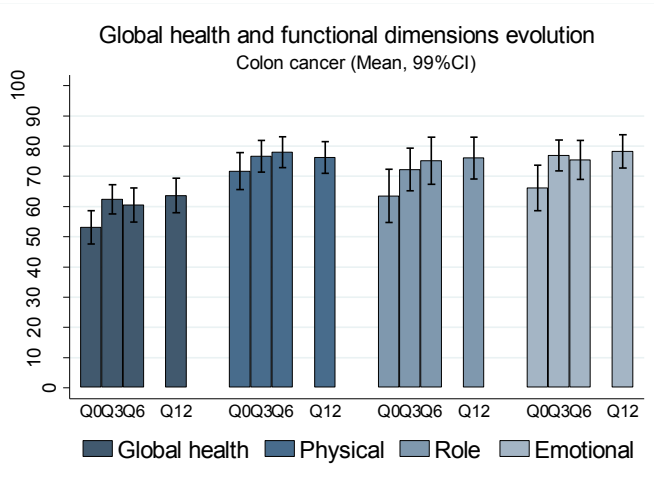


Figure 2: Evolution of raw QoL scores for main functional and symptom dimensions, for colon and rectal cancer patients
Footnote for Figure 2: Q0 Q3 Q6 Q12: Questionnaires at baseline, 3 months, 6 months and 12 months

References

1. **Projections of incidence and mortality for cancers in France in 2011. Detailed results and comments.** [<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers>]
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinie F, Danzon A, Bara S *et al*: **Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005.** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, **56**(3):159-175.
3. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, Nur U, Tracey E, Coory M, Hatcher J *et al*: **Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data.** *Lancet* 2011, **377**(9760):127-138.
4. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J: **Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study.** *Eur J Cancer* 2005, **41**(15):2297-2303.
5. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH *et al*: **Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma.** *N Engl J Med* 1990, **322**(6):352-358.
6. **Conférence de Consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon.** *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22**:S275-288.
7. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E *et al*: **Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study.** *J Clin Oncol* 1997, **15**(2):808-815.
8. **Le choix thérapeutique dans le cancer du rectum** [<http://www.med.univ-rennes1.fr/uv/snfcp/pratique/cc/conferences-consensus-cancer-rectum.htm>]
9. Special a: **Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology.** *J Clin Oncol* 1996, **14**(2):671-679.
10. Byrne C, Griffin A, Blazeby J, Conroy T, Efficace F: **Health-related quality of life as a valid outcome in the treatment of advanced colorectal cancer.** *Eur J Surg Oncol* 2007, **33 Suppl 2**:S95-104.
11. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW *et al*: **Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(9):1847-1858.
12. Schmidt CE, Bestmann B, Kuchler T, Longo WE, Rohde V, Kremer B: **Gender differences in quality of life of patients with rectal cancer. A five-year prospective study.** *World J Surg* 2005, **29**(12):1630-1641.
13. Camilleri-Brennan J, Steele RJ: **Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer.** *Br J Surg* 2001, **88**(12):1617-1622.
14. Puts MT, Monette J, Girre V, Wolfson C, Monette M, Batist G, Bergman H: **Quality of life during the course of cancer treatment in older newly diagnosed patients. Results of a prospective pilot study.** *Ann Oncol* 2011, **22**(4):916-923.
15. Esbensen BA, Osterlind K, Roer O, Hallberg IR: **Quality of life of elderly persons with newly diagnosed cancer.** *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004, **13**(5):443-453.
16. Fritz A, Jack A, Parkin DM, Percy C, Shanmugarathan S, Sobin L, Whelan S: **International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), Third Edition:** World Health Organization; 2000.
17. Sobin L, Gospodarowick M, Witterkind C: **TNM Classification of malignant tumor, 7th edition:** Wiley & UICC; 2010.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** *J Chronic Dis* 1987, **40**(5):373-383.
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC *et al*: **The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.** *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**(5):365-376.

20. Hedeker D, Gibbons RD: **Application of Random-Effects Pattern-Mixture Models for Missing Data in Longitudinal Studies.** *American Psychological Association, Inc* 1997, **2**(1):64-78.
21. Little RJ, Wang Y: **Pattern-mixture models for multivariate incomplete data with covariates.** *Biometrics* 1996, **52**(1):98-111.
22. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: **Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(1):139-144.
23. Borrás JM, Sánchez-Hernández A, Navarro M, Martínez M, Méndez E, Pontón JL, Espinas JA, Germa JR: **Compliance, satisfaction, and quality of life of patients with colorectal cancer receiving home chemotherapy or outpatient treatment: a randomised controlled trial.** *BMJ* 2001, **322**(7290):826.
24. Hager MA., Wilson S, Pollak TH, PM R: **Response Rates for Mail Surveys of Nonprofit Organizations: A Review and Empirical Test.** *Nonprofit and Voluntary Sector Quarterly* 2003(Q32):252-267.
25. Chambers SK, Meng X, Youl P, Aitken J, Dunn J, Baade P: **A five-year prospective study of quality of life after colorectal cancer.** *Qual Life Res* 2011.
26. Hyphantis T, Paika V, Almyroudi A, Kamplatsas EO, Pavlidis N: **Personality variables as predictors of early non-metastatic colorectal cancer patients' psychological distress and health-related quality of life: a one-year prospective study.** *J Psychosom Res* 2011, **70**(5):411-421.
27. Ahmed S, Ring L: **Influence of response shift on evaluations of change in patient-reported outcomes.** *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008, **8**(5):479-489.
28. Ahmed S, Schwartz C, Ring L, Sprangers MA: **Applications of health-related quality of life for guiding health care: advances in response shift research.** *J Clin Epidemiol* 2009, **62**(11):1115-1117.
29. Sprangers MA, te Velde A, Aaronson NK: **The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38).** *European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer* 1999, **35**(2):238-247.
30. Ediebah DE, Coens C, Maringwa JT, Quinten C, Zikos E, Ringash J, King M, Gotay C, Flechtner HH, Schmucker von Koch J *et al*: **Effect of completion-time windows in the analysis of health-related quality of life outcomes in cancer patients.** *Ann Oncol* 2012.
31. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Singer S, Brenner H, Arndt V: **Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study.** *J Clin Oncol* 2011, **29**(24):3263-3269.
32. Arndt V, Merx H, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H: **Quality of life in patients with colorectal cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a population-based study.** *J Clin Oncol* 2004, **22**(23):4829-4836.
33. Thome B, Dykes AK, Hallberg IR: **Quality of life in old people with and without cancer.** *Qual Life Res* 2004, **13**(6):1067-1080.
34. Wedding U, Koch A, Rohrig B, Pientka L, Sauer H, Hoffken K, Maurer I: **Depression and functional impairment independently contribute to decreased quality of life in cancer patients prior to chemotherapy.** *Acta Oncol* 2008, **47**(1):56-62.
35. Pinquart M, Koch A, Eberhardt B, Brix C, Wedding U, Rohrig B: **Associations of functional status and depressive symptoms with health-related quality of life in cancer patients.** *Qual Life Res* 2006, **15**(10):1565-1570.
36. Giesinger J, Kemmler G, Mueller V, Zabernigg A, Mayrbaeurl B, Thaler J, Ofner D, Pegger C, Rumpold G, Weber B *et al*: **Are gender-associated differences in quality of life in colorectal cancer patients disease-specific?** *Qual Life Res* 2009, **18**(5):547-555.
37. Uwer L, Rotonda C, Guillemin F, Miny J, Kaminsky MC, Mercier M, Tournier-Rangeard L, Leonard I, Montcuquet P, Rauch P *et al*: **Responsiveness of EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer.** *Health and quality of life outcomes* 2011, **9**:70.

4.2.3 Analyses complémentaires analyse de l'évolution de la qualité de vie

Différence Minimale Cliniquement Importante chez le patient âgé avec un cancer colorectal

L'interprétation de l'évolution des scores de qualité de vie peut être améliorée en prenant en compte les modifications de la qualité de vie qui sont considérées comme importantes pour le patient lui-même. Les scores proposés par Osoba et al. [73] sont ceux couramment retenus dans la plupart des études portant sur les questionnaires élaborés par l'EORTC.

Pourtant, la DMCI peut varier en fonction des caractéristiques de la population enquêtée [77], de la direction du changement que l'on souhaite analyser (amélioration ou détérioration) [155] ou par le niveau de qualité de vie à l'inclusion [156, 157].

L'objectif de cette analyse était de déterminer la DMCI des patients âgés avec un cancer colorectal et de voir si ces différences étaient constantes entre deux temps d'études donnés.

La DMCI a été calculée par la méthode de l'ancrage, la question de Jaeshke servant d'ancre [74]. Les modalités "beaucoup" et "énormément" ont été regroupées en une seule catégorie. Les moyennes des différences (MD) des scores ont été calculées pour chacune des dimensions entre 1) le score à 3 mois et celui de l'inclusion (T3-T0) et 2) le score à 6 mois et celui à 3 mois (T6-T3).

Entre 2003 et 2005, parmi les 401 patients éligibles pour l'étude, 115 ont répondu simultanément aux questionnaires à T0 et T3, et 123 ont répondu simultanément aux questionnaires T3 et T6.

Les différences moyennes observées par catégories de réponses de la question de transition de Jaeshke (qualité de vie beaucoup moins bonne, un peu moins bonne, sans changement, un peu meilleure, beaucoup meilleure) sont présentées dans les figures 3 et 4 pages 82 et 83. Des différences négatives dans les dimensions physiques peuvent être interprétées comme des diminutions de qualité de vie, des différences positives comme des améliorations, cette interprétation étant inversée pour les dimensions de symptômes.

Les différences dans les scores T3-T0 et T6-T3 mises au regard du positionnement des patients avec la question de transition de Jaeshke ne sont pas constantes d'un temps à l'autre et d'une dimension à l'autre. Des différences les plus marquées sont observées entre les patients ayant une qualité de vie "beaucoup/énormément détériorée" vs. les autres patients, notamment 3 mois après le diagnostic. A ce temps de suivi, la variation de leur score des patients dont la qualité de vie s'est "beaucoup détériorée" est comprise entre -5 points (dimension fonctionnelle émotionnel) à -24 points (dimension fonctionnelle social) et varie de +3 points pour la nausée à +16 points pour la fatigue.

Par ailleurs, l'amplitude du changement pour une légère amélioration ou une légère détérioration n'est pas la même, avec un sens de changement non cohérent pour les patients avec une détérioration

entre T3 et T0. A trois mois, les patients dont la qualité de vie s'est "légèrement détériorée" ont des différences moyennes T3-T0 comprises entre 0 et +5 points pour trois des cinq dimensions fonctionnelles, et comprises entre -5 et 0 pour 6 des 8 dimensions de symptômes. En revanche, les patients dont la qualité de vie s'est "légèrement améliorée" ont des différences moyennes T3-T0 comprises entre +5 et +10 points pour trois des cinq dimensions fonctionnelles (allant même jusqu'à +15 points pour la dimension rôle), et comprises entre -10 et -5 pour 6 des 8 dimensions de symptômes (avec un maximum de -14 points pour la perte d'appétit). Entre T3 et T6, parmi les patients dont la qualité de vie s'est "légèrement améliorée", l'ensemble des différences des dimensions fonctionnelles sont comprises entre +5 et +10 points alors que seule la douleur avait une différence comprise entre -10 et -5 points.

En conclusion, cette première analyse des données montre que l'interprétation de l'évolution de la qualité de vie doit être nuancée au regard de la dimension considérée, mais aussi au regard du temps de mesure considéré.

Ces résultats peuvent permettre de mieux apprécier les effets d'un traitement et peuvent fournir des éléments afin de déterminer la taille d'échantillon nécessaire dans de futures études basées sur des personnes âgées. Cette analyse préliminaire des DMCI sera être ultérieurement approfondie en prenant en compte le score initial des patients ayant répondu aux questionnaires et en déterminant l'Effect Size.

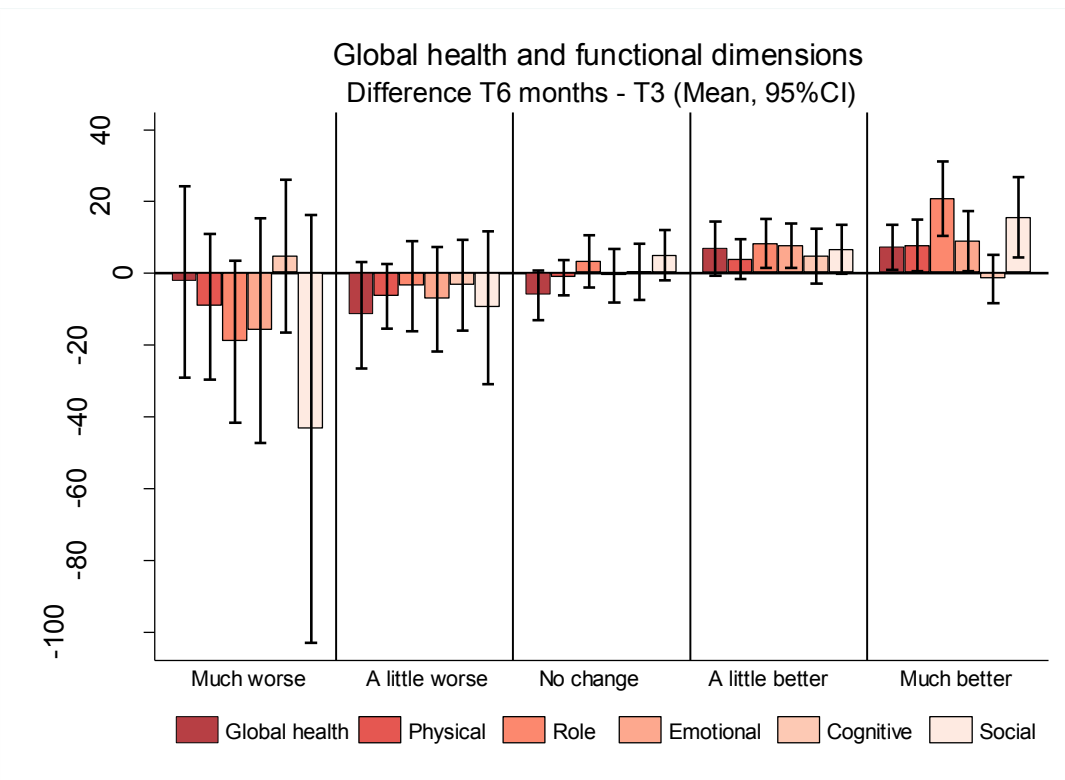
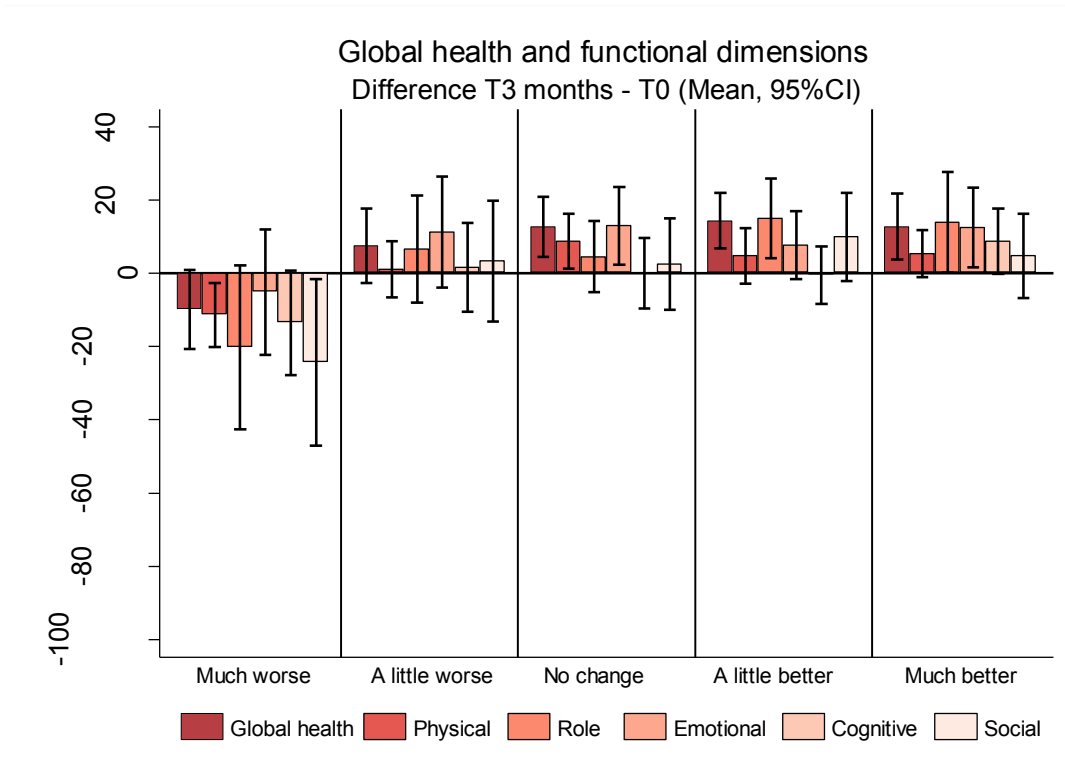


Figure 3 : Relation entre l'ancre et la différence moyenne de qualité de vie pour les dimensions fonctionnelles du QLQ-C30

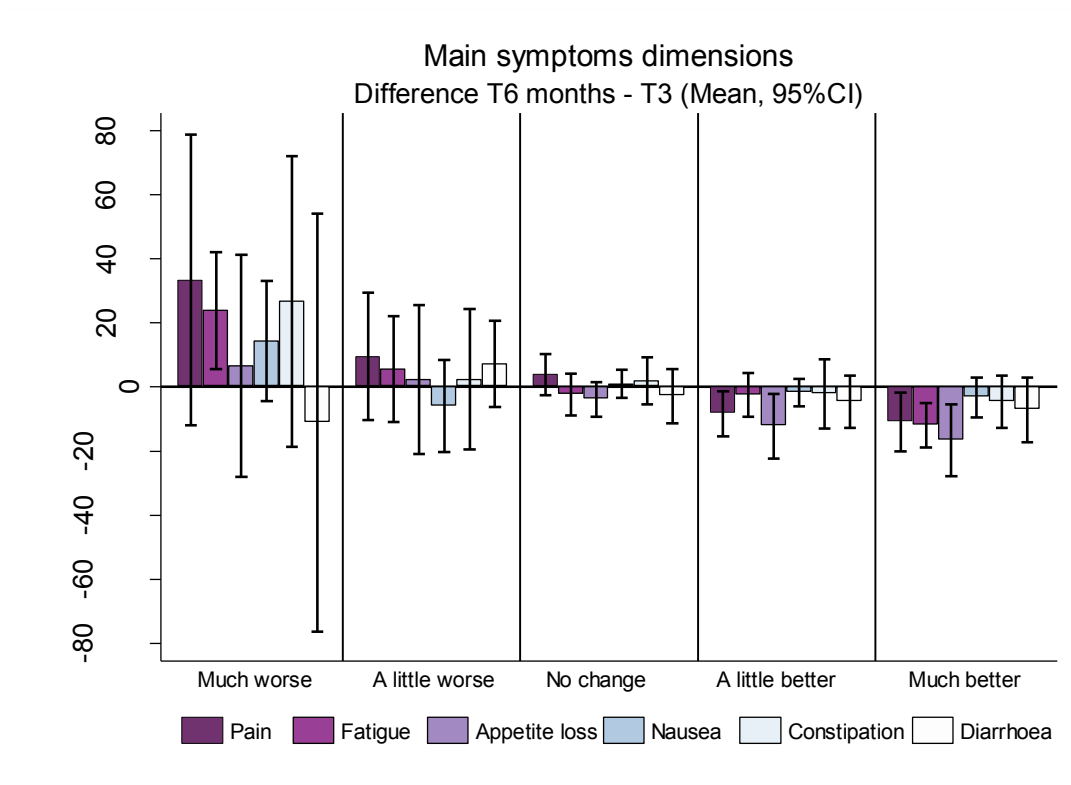
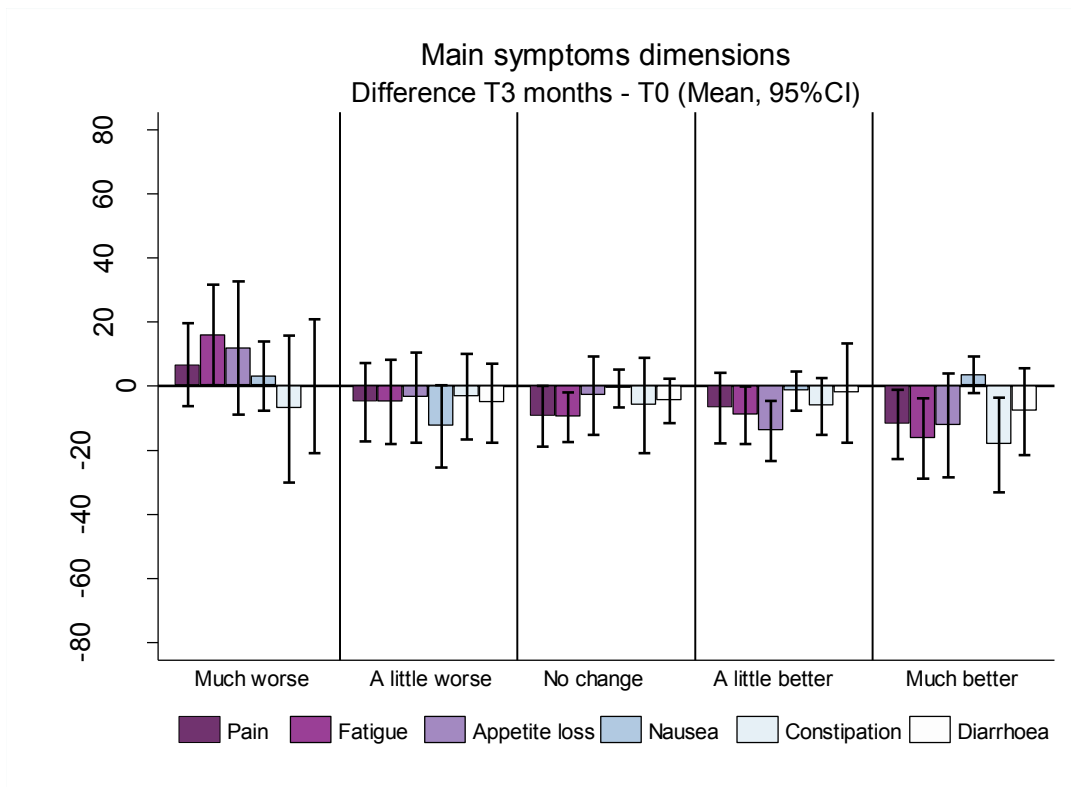


Figure 4 : Relation entre l'ancre et la différence moyenne de qualité de vie pour les dimensions de symptômes du QLQ-C30

4.3 Valeur pronostique de la qualité de vie au diagnostic et de son évolution à moyen terme sur la survie des patients âgés (objectif 2)

Cette analyse a fait l'objet d'un article soumis à *Journal of Geriatric Oncology*, de trois communications orales et d'une communication affichée.

4.3.1 Résumé analyse principale

L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique de la qualité de vie recueillie au moment du diagnostic et de son évolution à court et moyen terme sur la survie de patients âgés de plus de 65 ans et diagnostiqués avec un cancer du côlon ou du rectum.

La valeur pronostique de la qualité de vie a été réalisée à partir des dimensions dichotomisées du QLQ-C30 (seuil de séparation : score médian de chaque dimension).

L'impact de l'évolution de la qualité de vie à court et moyen terme a été estimé en considérant une détérioration de 10 points ou plus de chacune des dimensions du QLQ-C30 à 3 et 6 mois par rapport à l'évaluation réalisée au moment du diagnostic.

Afin d'estimer l'impact global de la qualité de vie sur la survie, les répondants au questionnaire initial ont été séparés en groupes de niveau de qualité de vie par une méthode ascendante hiérarchique prenant en compte chacune des 15 dimensions du QLQ-C30.

La survie a été estimée avec la méthode d'Estève et calculée avec l'approche de Dickman. La corrélation de chacun des scores de qualité de vie ou des différences T6-T0 et T3-T0 a été vérifiée par le coefficient de corrélation de Spearman.

Des modèles de régressions uni et multivariés ont été mis en œuvre afin d'estimer la valeur pronostique sur la survie des patients des scores de qualité de vie et de leur détérioration.

Parmi les 401 patients éligibles, 156 ont répondu au questionnaire QLQ-C30 de qualité de vie au moment du diagnostic, 90 ont répondu à d'autres temps d'étude et 155 n'ont renvoyé aucun QLQ-C30. Parmi les répondants au temps initial, 115 et 109 ont renvoyé leur questionnaire respectivement à T3 et T6.

Les patients qui n'ont pas participé à l'enquête de cohorte étaient plus âgés que les patients avec un questionnaire QLQ-C30 à T0 (69,7% et 46,8% de patients âgés de plus de 75 ans respectivement), ils étaient également diagnostiqués à un stade plus avancé (30,5% de patients diagnostiqués avec un stade IV ou non-classable vs. 16,0%, respectivement).

La méthode de classification ascendante hiérarchique a permis d'identifier trois groupes de patients se caractérisant par des niveaux de qualité de vie différents sur l'ensemble des dimensions du QLQ-C30. Ces trois groupes seront nommés par la suite groupes à niveau de qualité de vie "Faible",

"Intermédiaire" et "Élevée". Les patients dans le groupe identifié comme ayant une qualité de vie "Élevée" avaient des moyennes des dimensions fonctionnelles comprises entre 65 et 89 et des moyennes des dimensions de symptômes comprises entre 9 et 21, tandis que les patients identifiés dans le groupe de qualité de vie "Basse" avaient des moyennes des dimensions fonctionnelles comprises entre 18 et 48 et 23 à 81 pour les symptômes.

La survie à 5 ans des 401 patients était de 63%, avec des différences en fonction de la participation ou non à l'enquête de cohorte. Les 155 patients non-répondants à l'enquête de cohorte avaient une survie relative à 5 ans de 49% [IC95%: 39%-58%], contre 70% pour les 156 patients avec un QLQ-C30 renseigné au diagnostic [IC95%: 60%-79%]. Cette survie des répondants était dépendante du niveau de qualité de vie, les patients identifiés avec une qualité de vie globalement "Faible" ayant un risque de décès 2.7 fois plus élevé ($p=0,037$) de décéder au cours des 5 années de suivi par rapport aux patients ayant une qualité de vie globalement "Élevée".

En analyse univariée, les dimensions fonctionnelles physique, rôle, cognitif, social ainsi que la dimension fatigue étaient significativement associés à la survie des patients. Lors de l'intégration de ces dimensions dans un modèle multivarié et après ajustement sur l'âge, le genre et l'extension tumorale, seule la dimension fonctionnelle rôle est demeurée significativement associée à la survie des patients ($HR=3,1$, $p=0,027$).

Après 3 et 6 mois de suivis, une augmentation d'au moins 10 points de la perte d'appétit était associée à une augmentation du risque de décès de 5,7 ($p=0,009$) et 11,4 ($p=0,003$) respectivement.

En conclusion, ces résultats montrent que la qualité de vie a une valeur pronostique forte sur la survie des patients âgés avec un cancer colorectal. De plus, chez ces patients, une augmentation de la perte d'appétit dans les mois qui suivent le diagnostic entraîne une diminution significative de la survie. Le maintien de leur qualité de vie est donc un élément essentiel à l'amélioration de la survie des patients.

4.3.2 Article 2

Article 2

Title: Quality of life in older patients is a prognostic factor of survival after colorectal cancer: a population-based study.

Authors:

Fournier Evelyne¹, Jooste Valérie², Woronoff Anne-Sophie¹, Quipourt Valérie³, Bouvier Anne-Marie²
Mercier Mariette^{4,5},

1: Doubs and Belfort Territory Cancer Registry, University Hospital of Besancon, EA3181, France

2: Burgundy Digestive Cancer Registry, Inserm U866, University of Bourgogne, France

3: Unités de Coordination en Oncogériatrie, Centre Gériatrique de Champmaillot, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France

4: University of Franche-Comté, EA3181, France

5: Quality of life and Cancer Clinical Research Platform, France

Acknowledgments

We thank all private and public pathologists who agreed to collaborate in the rapid designation of incident cases.

We thank Stéphanie Normand for her contribution to this work.

Abstract

Objectives

We assessed the impact of Quality of Life at diagnosis and its longitudinal evolution on survival in older patients with colorectal cancer.

Materials and Methods

All patients aged 65 and over, diagnosed with new colorectal cancer between 2003 and 2005 and registered in the Digestive Cancer Registry of Burgundy were eligible. Patients were asked to complete EORTC QLQ-C30 at inclusion, and three and six months thereafter. Patients with QLQ-C30 at diagnosis were divided into sub-groups according to Quality of Life scores, and 5-year relative survival in subgroups was compared. Multivariate regression models were used to evaluate the prognostic value of Quality of life scores at diagnosis and their deterioration at three and six months on relative survival.

Results

Five-year survival of 156 patients with Quality of Life assessments at diagnosis was 70% [95%CI= 60%-79%]. Patients with lower Quality of Life had adjusted Hazard Ratios (HR) of 2.7 (p=0.037) compared with patients with higher Quality of Life. In multivariate analysis, a role functioning dimension lower than median was predictive of lower survival (HR=3.1, p=0.027). After three and six months of follow-up, patients with greater appetite loss were more likely to die, with HR of 5.7 (p=0.009) and 11.4 (p=0.003) respectively.

Conclusions

Quality of Life assessments at diagnosis are strong independent predictors of survival in older colorectal cancer patients. Moreover, patients with greater appetite loss in early follow-up had significantly lower survival. Preventing any deterioration in older patients' Quality of Life should be a major management goal to improve survival.

Key words: older patients, quality of life, relative survival, colorectal cancer, prognosis factor

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is a major cause of cancer morbidity worldwide. A high proportion of colorectal cancers occur in older people, with 75% of colorectal cancers diagnosed in patients aged 65 years and over [1]. The French population is ageing and as a result of increased life expectancy, a growing number of older subjects will be exposed to the risk of developing CRC. Overall, survival in CRC has improved over the last 25 years and the 5-year relative survival rate in CRC was 52.1% for the 1996–1999 period in France [2]. QoL is considered an important endpoint for clinical research [3]. In addition to quantifying the impact of treatments, there is evidence to suggest that QoL data also have prognostic value. Indeed, several studies have shown a relationship between survival and QoL in patients with colorectal cancer [4, 5]. All of these studies were carried out in the context of clinical trials or in selected patients attending specialized hospitals and thus included patients with specific characteristics. Recently, studies assessing the impact of changes in QoL scores have emerged from the literature [6] but to the best of our knowledge none investigated the impact of such changes in a cohort of older colorectal cancer patients.

The aims of this study were thus to examine the prognostic value of QoL at diagnosis and to estimate the relationship between early deteriorations in QoL and survival in older patients with colorectal cancer registered in a population-based cancer registry.

Methods

Patients

Patients older than 65 years, living in an administrative area of Burgundy (Saone-et-Loire area, 550,000 inhabitants), diagnosed between March 2003 and September 2005 with primary colon or rectal carcinoma were eligible. All colonoscopies with a positive biopsy of colorectal carcinoma were identified each week by pathology laboratories and notified to the Burgundy Digestive Cancer Registry (for description of methods, see [7]). Questionnaires were given at the time of diagnosis (prior to surgery or any neo-adjuvant treatment), 3 and 6 months after diagnosis. The questionnaires were given directly to the patient by their general practitioner or sent by post. Completed questionnaires were returned by post to the Cancer Registry. Patients who did not provide written informed consent were excluded from the study.

Data collection

Age, sex and clinical data concerning the cancer were collected for each patient from medical files by the registry's staff. The cancer site was classified according to the International Classification of Diseases for Oncology (ICDO3) [8]. Tumour extension at the time of diagnosis was classified according to the 7th TNM Classification of Malignant Tumours [9]. Non-resected cancers with no evidence of visceral metastasis were classified as 'unclassified' cases and pooled with stage IV metastatic cancer in an 'advanced cancer' group.

An active search for vital status at 01/01/2012 was carried out using a standardized administrative procedure. No patient was lost to follow-up within the 5-year follow-up.

QoL assessment

QoL was assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) version 3.0 [10,11]. The QLQ-C30 includes five functional dimensions (physical, role, emotional, cognitive, social), three symptom dimensions (fatigue, pain, nausea/vomiting), six single-item symptom scores (dyspnoea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhoea), one single-item estimation of financial difficulties and one global QoL scale. A linear transformation was used to standardize raw scores so that all QoL scores ranged between 0 (worst) and 100 (best) for functional scores and Global Health, and 0 (best) to 100 (worst) for symptom scales.

In accordance with the QLQ-C30 scoring guidelines [11], when at least half of the items from a dimension were answered, all items that were completed were used. As missing data were not linked to the characteristics of any patient or tumour, they were imputed using the simple mean imputation procedure [12]. Scores with less than 50% of items answered were ignored.

Assessments were analysed on dichotomized scores at inclusion, with the median as the cut-off.

Changes in scores were calculated by subtracting QoL assessments at diagnosis from those at three and sixth months for the same cohort of patients. Differences of 10 points or more were considered clinically relevant [13], QoL was considered diminished when a decrease of at least 10 points for functioning dimensions or an increase of at least 10 points of symptom dimensions was observed between two time points.

In order to estimate the survival of non-respondents to the cohort study and compare it with the survival in patients with baseline HR-QoL scores, we studied survival in several groups of patients. The first group was composed of patients who did not respond to any questionnaire (non-respondents to the cohort study), the second by patients who did not reply to the baseline QoL evaluation but responded to at least one QoL questionnaire among the four expected. Then, patients with QLQ-C30 at diagnosis were split into groups of respondents identified using a complete linkage cluster method and taking into account the 15 dimensions of QLQ-C30 questionnaire [14].

Statistical methods

Baseline characteristics of the different groups of patients previously defined were compared using the Chi2 test. For each groups, QoL dimensions were described as mean \pm standard error.

To eliminate the effect of age-related mortality, relative survival (RS) was calculated using the STREL program [15]. One and 5-year-RS were computed for each group and each level of interest variables.

The effect of QoL dimensions on 5-year RS was expressed as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) and estimated in univariate and multivariate analysis using Esteve's model [16] with the approach described by Dickman [17]. The proportionality assumption was verified by testing the interaction with time.

The prognostic impact of QoL at diagnosis and the exploratory analysis of the relationship between QoL deterioration and older patients' survival were assessed using the same model selection steps.

First, in a univariate model, each QoL dimension was independently assessed. Variables with a p-value less than 0.20 were introduced into a multivariate model adjusted on sex, age category and tumour stage.

Statistical analyses were performed using Stata SE 13.1 software (Stata Corporation, College Station, TX, USA). All tests were two-sided with a significance level set at 0.05.

Cancer Registry activities are approved by the National Commission for Data Processing and Civil Liberties (CNIL). The quality of the data collection is evaluated every 4 years by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Institut de Veille Sanitaire (InVS) and the Institut National du Cancer (INCa).

Results

Patients' characteristics

Four hundred and one patients were eligible to participate in the study. A total of 156 (39%) completed a QLQ-C30 questionnaire at diagnosis (identified as QLQ-C30 at T0 hereafter). Ninety patients (22%) responded to QLQ-C30 questionnaires at T3 and/or T6 months, but not at diagnosis (QLQ-C30 T3/T6) and 155 (39%) did not return the QLQ-C30 (no QLQ-C30).

Among the 401 eligible patients, the median age at diagnosis was 76 years (range 65-96), 52% were men and 69% had colon cancer. Ninety-two (23%) had regionally-advanced cancer (stage III) and 93 (23%) had stage IV or unclassified cancer.

A comparison of the characteristics at diagnosis of the three groups of patients is shown in table 1. Patients with no QLQ-C30 were older than patients with QLQ-C30 at T0 (69.7% and 46.8% of patients older than 75 years, respectively) and had a higher prevalence of advanced tumour stage (stage IV-unclassified: 30.5% vs. 16.0%, $p=0.053$).

Twenty-seven patients (17%) with no QLQ-C30 died within the three months following their diagnosis and 36 (23%) died within the first six months, compared with 6 (4%) and 14 (9%), respectively, for patients with a QLQ-C30 at T0.

Quality of life at diagnosis for 156 patients with QLQ-C30 at T0

The mean global health score was 53.6 (Standard Error SE=1.9) (Table 2). Patients had the highest QoL scores in physical, cognitive and social functioning domains, with mean scores of 72.4 (SE=2.0), 73.2 (SE=2.2) and 73.7 (SE=2.5), respectively. The mean role dimension score was 64.8 (SE=2.9). Fatigue and appetite loss were the most frequent symptoms, with mean scores of 43.0 (SE=2.5) and 28.1 (SE=2.9), respectively.

The complete linkage cluster method enabled us to identify three sub-groups of patients with different QoL level at diagnosis: high, intermediate or low QoL (Table 2). The mean QoL scores differences between the highest and lowest QoL group ranged from 32 to 69 points for functioning dimensions and from 8 to 59 points for symptom dimensions.

Survival

Survival in older CRC patients

Among the 401 eligible patients, 1-year Relative Survival (RS) was 86% [95% CI: 82%-90%]. Among the 156 patients with a QLQ-C30 at T0, 1-year RS was 93% [95% CI: 86%-97%], while that of patients with no QLQ-C30 was 72% [95% CI: 64%-79%] (Table 3). This survival gap between patients with a QLQ-C30 at T0 and patients with no QLQ-C30 persisted 5 year after diagnosis, with 5-year RS of 70% [95% CI: 60-79] and 49% [95% CI: 39%-58%], respectively.

Five-year RS in patients in the high QoL sub-group was 79% [95% CI: 64%-89%] compared with 50% [95% CI: 29%-68%] ($p=0.039$) and 51% [95% CI: 29%-70%] ($p=0.043$) for patients in the intermediate and low QoL sub-groups, respectively.

Prognostic factors of relative survival in 156 patients with QLQ-C30 at T0

After adjustment on age, gender and cancer stage, patients with intermediate or low quality of life scores had a greater risk of death of 3.1 ($p=0.029$) and 2.7 ($p=0.037$), respectively, compared with patients with high QoL scores. In univariate analysis (Table 4), scores below the median cut-off of each functioning domain, except emotional functioning, were significantly associated with lower survival. Among symptoms dimensions, a high fatigue score was associated with a high hazard ratio for death ($HR=3.1$, $p=0.011$). In multivariate analysis, a role functioning score lower than median remained significantly associated with lower survival ($HR=3.1$, $p=0.027$).

Table 5 describes Hazard Ratios associated with a 10-point or more deterioration in QoL scores between assessments at diagnosis and those at 3 or 6 months in univariate and multivariate analysis. After 3 and 6 months of follow-up in multivariate analysis, increased appetite loss remained a statistically significant predictor of death with HRs of 5.7 ($p=0.009$) and 11.4 ($p=0.003$), respectively.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first population-based study to examine the impact of health-related QoL and early changes in QoL on survival in older patients with colorectal cancer. A high standard of follow-up was applied and resulted in no patients being lost to follow-up within the 5-year study period.

Patients with role dimension scores lower than the median had a 5-year RS of 49% compared with 80% for patients with role dimension scores higher than the median. Role dimension reflects limitations in doing hobbies, or taking part in leisure or daily activities, whatever the cause of the limitations in these activities. Social activities and hobbies are important themes when defining a good quality of life for older people [18-20].

Although significant in univariate analysis, social functioning ($HR=4.3$, $p<0.0001$) did not remain significantly linked to relative survival in multivariate analysis. This lack of association could be explained by the fact that the two questions that comprise this scale enquire about the effect of both physical condition and medical treatment on Social Function. Both factors could thus affect an individual's social dimension differently, leading to a different prognostic impact of this dimension on patients' survival. Moreover, age differences could play a role compared to younger patients. Indeed, as older people may have already lost enough, social function may not change so much. The prognostic value of the social dimension varies depending on the study. Social functioning did not remain significantly linked with the survival in 396 patients with stage III-IV CRC [6] whereas Efficace et al. demonstrated that any 10-point increase in social functioning was associated with a 9% reduction in a patient's risk of death in advanced CRC [5]. These elements need further investigation.

Increased appetite loss in early follow-up was significantly associated with lower survival. Similar results were found by Braun et al: every 10-point increase in appetite loss was associated with a 7% increased risk of death after adjustment on age, gender and tumour extension [6]. These results are coherent with the fact that cancer is generally associated with undernutrition. Fifty per cent of patients

with cancer suffer from anorexia [21] and weight loss is associated with increased morbidity and mortality [22].

The main limitation of this study is the low rate of response to the QLQ-C30 questionnaire at diagnosis (39%). This weakens the power of the analysis for the relationship between QoL at diagnosis or its longitudinal change and survival. However, population-based studies among older patients are known to experience lower response rates than studies conducted in younger populations, as older patients can present a higher prevalence of comorbidities, a higher rate of cognitive impairment or difficulties in writing, reading or understanding [23-25]. Patients who returned no QLQ-C30 questionnaires were older and diagnosed with more advanced cancer than were patients with QLQ-C30 at T0. Thirty-six of them died within 6 months following the diagnosis. Logically, 1-year RS in these patients was poorer (72%) than in patients with QLQ-C30 at T0 (93%), and this survival difference remained after 5 years of follow-up (49% vs. 70%). All of these elements suggest that overall the health state of patients with no QLQ-C30 was poorer than that of patients with QLQ-C30 at T0 and that most of these non-respondents were not able to participate in the cohort study.

Five-year RS in patients with no QLQ-C30 (49%) was close to that in patients with the intermediate (50%) or low QoL scores (51%). Given this finding, we can hypothesize that most patients with no QLQ-C30 had a poor quality of life at diagnosis.

This study has several strengths. First of all, the population was not selected on clinical or personal criteria. Such studies are rare as most studies that assess the relationship between survival and QoL in CRC patients are based on clinical series [3, 4]. The results may therefore be more relevant to everyday patient care than are data derived from highly-selected clinical trials. Secondly, patients' survival was estimated using relative survival, a method that provides a measure of the proportion of patients who die from their cancer. In contrast, Cox's proportional hazards regression model, traditionally used in clinical series, does not discriminate between the effects of prognostic factors on disease-specific mortality and their effects on all-cause mortality [26].

In conclusion, Quality of Life assessments at diagnosis are strong independent predictors of survival in older colorectal cancer patients. Moreover, patients with greater appetite loss in early follow-up have significantly lower survival. Preventing any deterioration in older patients' Quality of Life should be a major management goal in order to improve survival.

Table 1: Characteristics at diagnosis of older colorectal cancer patients according to response to QLQ-C30 (n=401)

	QLQ-C30 response			P value
	At diagnosis n=156 n (%)	At T3/T6 or T12 months n=90 n (%)	No QLQ-C30 n=155 n (%)	
Gender				
Men	80 (51.3)	50 (55.6)	80 (51.6)	0.788
Women	76 (48.7)	40 (44.4)	75 (48.4)	
Age				
[65-74]	83 (53.2)	38 (42.2)	47 (30.3)	<0.001
[75+]	73 (46.8)	52 (57.8)	108 (69.7)	
Location				
Colon	117 (75.0)	60 (66.7)	101 (65.2)	0.140
Rectum	39 (25.0)	30 (33.3)	54 (34.8)	
Tumour stage				
Stage Tis-I-II	90 (57.7)	48 (54.5)	75 (48.7)	0.054
Stage III	41 (26.3)	19 (21.6)	32 (20.8)	
Stage IV-unclassified	25 (16.0)	21 (23.9)	47 (30.5)	

P value: Chi2 test

Unknown tumour stage: n=3

Table 2: Patients' Quality of Life means at diagnosis according to groups defined using complete linkage cluster method on the 15 QoL dimensions of QLQ-C30 questionnaire

QLQ-C30 Dimensions	n	Mean (SE)	Higher HR-QoL (n=84) Mean (SE)	Intermediate HR-QoL (n=35) Mean (SE)	Lower HR-QoL (n=27) Mean (SE)
Global Health	150	53.6 (1.9)	65.0 (2.1)	43.1 (2.6)	33.0 (4.0)
Physical Role	155	72.4 (2.0)	85.7 (1.7)	61.8 (3.7)	47.5 (5.2)
Emotional	149	64.8 (2.9)	87.2 (2.1)	46.2 (4.5)	18.0 (4.2)
Cognitive	151	66.7 (2.4)	82.5 (1.8)	60.2 (3.9)	27.0 (4.8)
Social	153	73.2 (2.2)	82.3 (2.5)	73.8 (3.2)	48.1 (5.9)
Fatigue	153	73.7 (2.5)	88.7 (2.0)	65.7 (5.4)	37.7 (5.5)
Nausea	153	43.0 (2.5)	21.8 (1.9)	61.6 (3.1)	81.1 (3.2)
Pain	153	09.5 (1.7)	01.8 (0.6)	14.3 (3.6)	23.5 (6.1)
Dyspnoea	155	26.3 (2.3)	13.9 (1.9)	37.6 (5.0)	49.4 (6.4)
Insomnia	153	25.3 (2.5)	09.2 (1.9)	41.9 (5.5)	45.7 (6.9)
Appetite Loss	151	34.0 (2.9)	16.3 (2.5)	52.4 (5.7)	59.3 (7.8)
Constipation	152	28.1 (2.9)	10.0 (2.2)	41.0 (6.0)	64.2 (6.4)
Diarrhoea	153	20.9 (2.4)	15.5 (2.7)	32.4 (5.9)	23.5 (6.4)
Financial difficulties	151	21.6 (2.6)	19.3 (3.1)	08.6 (3.7)	42.0 (8.3)
	147	10.7 (2.1)	06.4 (2.0)	09.5 (4.0)	24.0 (7.1)

n: number of available Quality of Life assessment

SE: Standard Error

Patients with QLQ-C30 at diagnosis with missing QoL assessment in at least one of the 15 dimensions were not included in the classification (n=10)

Table 3: One and five-year Relative Survival of older patients with CRC according to study participation

Group of patients	N (Number of deaths within 5 years)	1-year Relative Survival (%)	5-year Relative Survival (%)
Global sample of patients	401 (205)	86 [82-90]	63 [57-69]
Study participation and answer to QLQ-C30 questionnaire			
QLQ-C30 at T0 ^a	156 (68)	93 [86-97]	70 [60-79]
Higher HR-QoL ^b	84 (28)	94 [82-98]	79 [64-89]
Intermediate HR-QoL ^b	35 (21)	90 [72-96]	50 [29-68]
Lower HR-QoL ^b	27 (15)	87 [65-96]	51 [29-70]
QLQ-C30 at T3/T6 ^c	90 (41)	94 [84-98]	66 [52-77]
No QLQ-C30 ^d	155 (96)	72 [64-79]	49 [39-58]

a: QLQ-C30 at diagnosis

b : quality of life groups identified using a cluster analysis with complete linkage method on the 15 QLQ-C30 dimensions – n=10 patients with a least one missing QLQ-C30 dimension not included in the cluster analysis

c: QLQ-C30 at T3 or T6 months but not at diagnosis

d: Non respondent to the cohort study

Table 4: Univariate and multivariate analyses of prognostic factors of survival for the 156 patients with QLQ-C30 at T0

Factor	N (nb deaths)	Five-year relative survival [95% CI]	Univariate			Multivariate ^a		
			HR	[95%CI]	P value	HR	[95%CI]	P value
<i>QLQ-C30</i>								
Global Health	>=50 ^b	101 (40)	74 [60-83]	1.0				
	<50	49 (26)	62 [41-77]	1.5	[0.7-3.3]	0.265		
Physical	>=80 ^b	86 (24)	81 [68-89]	1.0			1.0	
	<80	69 (43)	54 [36-68]	3.6	[1.6-8.1]	0.002	1.6	[0.7-3.8] 0.314
Role	>=67 ^b	97 (33)	80 [66-88]	1.0			1.0	
	<67	52 (32)	49 [31-64]	3.6	[1.7-7.8]	<0.001	3.1	[1.1-8.3] 0.027
Emotional	>=67 ^b	91 (38)	70 [57-81]	1.0				
	<67	60 (29)	63 [46-76]	1.4	[0.7-2.9]	0.393		
Cognitive	>=83 ^b	85 (32)	78 [62-88]	1.0			1.0	
	<83	68 (36)	56 [41-69]	2.4	[1.1-5.3]	0.024	2.1	[0.7-5.6] 0.166
Social	>=83 ^b	92 (30)	81 [67-90]	1.0			1.0	
	<83	61 (38)	47 [32-62]	4.3	[1.9-9.7]	<0.001	0.9	[0.4-2.5] 0.906
Fatigue	<=33 ^b	77 (22)	82 [67-91]	1.0			1.0	
	>33	76 (45)	55 [39-68]	3.1	[1.3-7.4]	0.011	1.0	[0.3-3.5] 0.985
Nausea	=0	112 (47)	71 [59-81]	1.0				
	>0	41 (20)	65 [42-80]	1.2	[0.5-2.8]	0.638		
Pain	<=17 ^b	84 (34)	74 [58-84]	1.0				
	>17	71 (34)	66 [49-78]	1.3	[0.6-2.8]	0.472		
Appetite Loss	=0	81 (31)	75 [59-85]	1.0				
	>0	71 (35)	64 [48-76]	1.6	[0.7-3.3]	0.238		

N (nb deaths): number of patients at risk at the beginning of the study (number of death within 5 years of follow-up)

HR: Hazard ratio 95%CI: 95% Confidence interval

a: Adjusted on age category, gender, cancer stage

b: Median score

Table 5: Univariate and multivariate analysis of the relationship between QoL deterioration between assessments at diagnosis and at 3 and 6 months of follow-up and five-year survival

QoL	Deterioration	T3 months vs. T0						T6 months vs. T0					
		Univariate			Multivariate ^a			Univariate			Multivariate ^a		
Dimensions		HR	[95%CI]	P value	HR	[95%CI]	P value	HR	[95%CI]	P value	HR	[95%CI]	P value
Global Health	No	1.0						1.0			1.0		
	Yes	1.9	[0.6-5.9]	0.289				3.2	[1.1-9.2]	0.032	1.3	[0.2-6.5]	0.784
Physical	No	1.0						1.0					
	Yes	1.7	[0.5-6.1]	0.414				1.2	[0.2-10.1]	0.844			
Role	No	1.0						1.0					
	Yes	0.9	[0.2-4.0]	0.908				2.3	[0.7-7.1]	0.251			
Emotional	No	1.0						1.0					
	Yes	1.3	[0.4-4.0]	0.689				2.1	[0.6-7.3]	0.263			
Cognitive	No	1.0						1.0					
	Yes	1.5	[0.6-4.1]	0.429				0.8	[0.2-2.5]	0.639			
Social	No	1.0						1.0					
	Yes	1.1	[0.3-3.6]	0.895				1.2	[0.4-3.8]	0.792			
Fatigue	No	1.0						1.0			1.0		
	Yes	1.1	[0.4-3.3]	0.864				2.7	[0.9-7.9]	0.071	5.9	[0.8-45.3]	0.087
Nausea	No	1.0			1.0			1.0					
	Yes	4.3	[1.5-12.0]	0.006	2.0	[0.4-9.6]	0.388	1.3	[0.3-4.6]	0.729			
Pain	No	1.0						1.0					
	Yes	1.2	[0.4-3.6]	0.809				0.8	[0.1-4.0]	0.733			
Appetite Loss	No	1.0			1.0			1.0			1.0		
	Yes	5.2	[1.8-14.9]	0.002	5.7	[1.6-21.0]	0.009	2.9	[0.9-9.8]	0.079	11.4	[2.2-58.1]	0.003

a: Adjusted on age category, gender, cancer stage

HR: Hazard ratio

95%CI: 95% Confidence interval

Yes: deterioration greater than 10 points No: stabilisation or improvement of Quality of Life between assessments at diagnosis and T3 or T6 assessments

References

- [1] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3):159-75.
- [2] Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J. Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2005 Oct;41(15):2297-303.
- [3] Byrne C, Griffin A, Blazeby J, Conroy T, Efficace F. Health-related quality of life as a valid outcome in the treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S95-104.
- [4] Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:102.
- [5] Efficace F, Bottomley A, Coens C, Van Steen K, Conroy T, Schoffski P, et al. Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer? *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(1):42-9.
- [6] Braun DP, Gupta D, Grutsch JF, Staren ED. Can changes in health related quality of life scores predict survival in stages III and IV colorectal cancer? *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:62.
- [7] Bouvier AM, Jooste V, Bonnetain F, Cottet V, Bizollon MH, Bernard MP, et al. Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):879-86.
- [8] Fritz A, Jack A, Parkin DM, Percy C, Shanmugarathan S, Sobin L, et al. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), Third Edition: World Health Organization; 2000.
- [9] Sobin L, Gospodarowick M, Witterkind C. TNM Classification of malignant tumor, 7th edition. John Wiley & Sons I, editor: Wiley & UICC; 2010.
- [10] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. [Multicenter Study]. 1993 Mar 3;85(5):365-76.
- [11] Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Group obotEQoL, editor. Brussels: EORTC2001.
- [12] Runbin DB. Inference and missing data. *Biometrika*. 1976;63(2):581-92.
- [13] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):139-44.
- [14] Everitt BS. *Cluster Analysis*, 5th Edition 2011.
- [15] Cancer Research UK Cancer Survival Group (2006). *strel* computer program, version v1.2.7 Oct 2008. Department of Non-Communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK; 2008; Available from: <http://www.lshtm.ac.uk/eph/ncde/cancersurvival/tools/#strel>.
- [16] Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion. *Stat Med*. 1990 May;9(5):529-38.
- [17] Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat Med*. 2004 Jan 15;23(1):51-64.
- [18] Gabriel Z, Bowling A. Quality of life from the perspectives of older people. *Ageing and Society*. 2004;24(05):675-91.
- [19] Bowling A, Gabriel Z, Dykes J, Dowding LM, Evans O, Fleissig A, et al. Let's ask them: a national survey of definitions of quality of life and its enhancement among people aged 65 and over. *Int J Aging Hum Dev*. 2003;56(4):269-306.
- [20] Farquhar M. Elderly people's definitions of quality of life. *Soc Sci Med*. 1995 Nov;41(10):1439-46.

[21] Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M, Soubeyran P, Bourdel-Marchasson I. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Sep;67(3):243-54.

[22] Newman AB, Yanez D, Harris T, Duxbury A, Enright PL, Fried LP. Weight change in old age and its association with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Oct;49(10):1309-18.

[23] Petty DR, Zermansky AG, Raynor DK, Vail A, Lowe CJ, Freemantle N, et al. "No thank you": why elderly patients declined to participate in a research study. *Pharm World Sci*. 2001 Feb;23(1):22-7.

[24] Heun R, Hardt J, Muller H, Maier W. Selection bias during recruitment of elderly subjects from the general population for psychiatric interviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247(2):87-92.

[25] Drivsholm T, Eplöv LF, Davidsen M, Jørgensen T, Ibsen H, Hollnagel H, et al. Representativeness in population-based studies: a detailed description of non-response in a Danish cohort study. *Scand J Public Health*. 2006;34(6):623-31.

[26] Le Teuff G, Abrahamowicz M, Bolard P, Quantin C. Comparison of Cox's and relative survival models when estimating the effects of prognostic factors on disease-specific mortality: a simulation study under proportional excess hazards. *Stat Med*. 2005 Dec 30;24(24):3887-909.

4.3.3 Analyses complémentaires valeur pronostique de la survie

Valeur pronostique de l'estimation de la qualité de vie du patient au diagnostic par le médecin traitant

De nombreuses études ont montré la valeur prédictive de la qualité de vie au diagnostic sur la survie des patients atteints d'un cancer. Néanmoins l'évaluation de la qualité de vie chez le patient âgé peut s'avérer parfois difficile car elle se heurte à un contexte particulier. Les patients âgés ont plus souvent des difficultés cognitives (difficulté de lecture, d'écriture ou de compréhension) et ont une prévalence plus élevée des comorbidités. Par ailleurs ils sont moins habitués que les générations plus jeunes à compléter des questionnaires. Les études épidémiologiques de population menées auprès de ces patients sont souvent confrontées à des taux de réponse bas. Quand l'objectif du recueil de la qualité de vie est de servir de facteur de confusion dans les analyses, il peut être intéressant d'obtenir une estimation de la qualité de vie des patients par leur médecin traitant afin de diminuer la présence de questionnaires manquants.

La qualité de vie des patients a été recueillie à l'aide du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC. Les médecins traitants ont estimé la qualité de vie de leurs patients à l'aide l'Index de Spitzer. La valeur pronostique de ces évaluations sur la survie des patients a été estimée à l'aide du modèle d'Estève avec l'approche de Dickman. Des modèles univariés ont été lancés, suivis de modèles multivariés. L'analyse multivariée a consisté à introduire séparément l'index de Spitzer et les 15 dimensions du QLQ-C30 dans des modèles ajustés sur l'âge, le genre et l'extension tumorale (un modèle pour l'Index de Spitzer et 15 modèles distincts pour le QLQ-C30).

Parmi les 156 patients avec un questionnaire de qualité de vie renseigné au moment du diagnostic, 143 avaient simultanément un Index de Spitzer. En analyse univariée, un Index de Spitzer inférieur au score médian était associé à une moins bonne survie (HR=2,9, p=0,013) (Tableau 12). De même, des scores inférieurs à la médiane pour les dimensions fonctionnelles physiques (HR=3,6, p=0,002), rôle (HR=3,6, p<0,001) cognitif (HR=2,4, p=0,024) et social (HR=4,3, p<0,001) et un score supérieur à la médiane pour la fatigue (HR=3,1, p=0,011) étaient significativement associés à un excès de risque de décès au cours des 5 années de suivi. Après ajustement sur l'âge, le sexe et l'extension tumorale, les dimensions de qualité de vie déclarée par le patient restaient significativement associée à la survie. En revanche, la qualité de vie estimée par le médecin n'apportait plus d'information prédictive supplémentaire.

La qualité de vie est une question individuelle et personnelle. Ces résultats illustrent que l'estimation de la qualité de vie du patient par le médecin traitant n'est pas aussi informative et fiable que la qualité de vie déclarée par le patient lui-même. Dans une population de patients âgés avec un cancer

colorectal, la qualité de vie est un facteur pronostique indépendant de survie seulement quand elle est estimée par les patients eux-mêmes.

Tableau 12 : Analyses univariées et multivariées des facteurs pronostiques liés à la survie des 156 patients avec un questionnaire QLQ-C30 au moment du diagnostic

Facteurs		Univarié			Multivariée ^a		
		HR	[95%CI]	P value	HR	[95%CI]	P value
Patients (QLQ-C30)							
Physique	$\geq 80^b$	1,0			1,0		
	< 80	3,6	[1,6-8,1]	0,002	2,2	[1,0-4,7]	0,056
Rôle	$\geq 67^b$	1,0			1,0		
	< 67	3,6	[1,7-7,8]	<0,001	4,3	[2,0-9,0]	<0,001
Cognitif	$\geq 83^b$	1,0			1,0		
	< 83	2,4	[1,1-5,3]	0,024	2,9	[1,4-6,1]	0,006
Social	$\geq 83^b$	1,0			1,0		
	< 83	4,3	[1,9-9,7]	<0,001	2,3	[1,0-5,0]	0,043
Fatigue	$\leq 33^b$	1,0			1,0		
	> 33	3,1	[1,3-7,4]	0,011	2,7	[1,2-5,8]	0,013
Médecin traitant	$\geq 8^b$	1,0			1,0		
(Index de Spitzer)	< 8	2,9	[1,2-6,8]	0,013	1,4	[0,4-5,4]	0,614

a : Modèles ajustés sur l'âge, le genre et l'extension tumorale

b : Cut-point médian

HR: Hazard Ratio

4.4 La qualité de vie dans les études de population : Evaluation par le clinicien vs. auto-évaluation (objectif 3)

Cette analyse a fait l'objet d'un article soumis à *Psycho-Oncologie* et d'une communication affichée.

4.4.1 Résumé

Le recueil de données de qualité de vie dans le domaine de la recherche clinique connaît un intérêt croissant étant donné sa capacité à prédire la réponse au traitement ou la survie des patients.

Pour ces patients, l'utilisation d'une source alternative d'information permettant d'estimer leur qualité de vie semble intéressante à considérer. Le médecin traitant est un personnage important tout au long de la prise en charge de ces patients. En général, ces professionnels connaissent leurs patients depuis de nombreuses années et sont témoins des difficultés rencontrées au cours du traitement. Toutefois, lorsque la qualité de vie est recueillie en tant qu'objectif principal d'une étude, de nombreuses études ont montré que seule la qualité de vie déclarée par le patient avait les propriétés permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'avoir une valeur pronostique sur la survie. En effet, des différences ont été mises en évidence entre la qualité de vie des patients estimée par les professionnels de santé et la qualité de vie déclarée par les patients.

Cependant, quand l'objectif est d'utiliser la qualité de vie comme facteur de confusion dans les analyses, le niveau de qualité de vie estimé par les médecins traitants pourrait être en accord avec le niveau de qualité de vie déclaré par les patients.

L'objectif de cette étude était de mesurer, dans une population de patients âgés avec un cancer colorectal, l'accord entre la qualité de vie déclarée par le patient et estimée par le médecin traitant, de voir l'évolution de cet accord dans le temps et d'identifier les facteurs associés à ces discordances.

Les patients âgés de plus de 65 ans et diagnostiqués avec un cancer du côlon ou du rectum en Saône et Loire entre 2003 et 2005 ont été sélectionnés selon la méthodologie définie précédemment. Ils devaient remplir le questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 au moment du diagnostic, 3 mois, 6 mois et un an après. Le médecin traitant devait renseigner l'Index de Spitzer aux mêmes temps d'étude. L'Index de Spitzer comporte 5 questions mesurant 5 aspects de la qualité de vie : activité, vie quotidienne, santé, soutien, perspectives. Parmi les dimensions du QLQ-C30, seules les dimensions santé globale, physique, rôle, émotionnelle, sociale et la dimension de symptôme fatigue pouvaient être reliées à l'un des items évalués dans l'Index de Spitzer et ont donc été analysées.

Les dimensions du QLQ-C30 et l'index de Spitzer ont été recodées dans de nouvelles variables catégorielles à 3 modalités définies selon les terciles des distributions.

La relation qui existait entre la moyenne des dimensions du QLQ-C30 et les modalités de chacun des items de l'Index de Spitzer a été analysée à l'aide d'un modèle mixte d'analyse de variance pour mesures répétées. La classe de référence était la modalité reflétant la meilleure qualité de vie d'un item considéré de l'Index de Spitzer. La concordance entre les terciles des dimensions du QLQ-C30 et les terciles de l'Index de Spitzer a ensuite été estimée à chaque temps de mesure par le coefficient Kappa de concordance pondéré.

Enfin, les facteurs influençant le désaccord ont été recherchés. Une sur-estimation ou une sous-estimation de la qualité de vie du patient par le médecin étaient définies comme un tercile de l'Index de Spitzer respectivement supérieur ou inférieur au tercile de la dimension considérée du QLQ-C30. L'accord parfait (terciles identiques) a été défini comme la classe de référence. Les variables genre de la dyade médecin-patient (homme-homme/femme-femme/mixte), stade tumoral, classe d'âge, présence d'une chimiothérapie, radiothérapie, ont été introduites dans un modèle mixte de régression logistique polynomiale afin d'identifier les facteurs influençant le désaccord entre patients et médecins.

Entre 2003 et 2005, 401 patients étaient éligibles pour participer à l'étude. Parmi eux, 246 (62%) ont renvoyé un questionnaire QLQ-C30 et 247 (62%) avaient leur qualité de vie estimée par le médecin à l'aide de l'Index de Spitzer. Au total, 222 patients (55%) avaient simultanément au moins un QLQ-C30 et un Index de Spitzer renseignés.

Les répondants étaient plus jeunes, ils avaient plus souvent un cancer du côlon, plus souvent une chirurgie à visée curative et un stade au diagnostic localisé que les non-répondants.

Les moyennes ajustées de chacune des dimensions du QLQ-C30 étaient significativement associées aux modalités des items de l'Index de Spitzer. Ainsi, les patients qui ne pouvaient pas faire eux-mêmes leurs tâches ménagères (modalité 0 à l'item "Activité" de l'Index de Spitzer) avaient une moyenne ajustée de la dimension qualité de vie globale de 19 points inférieure aux patients qui avaient vaqué à leurs occupations habituelles, qui pouvaient réaliser leurs tâches ménagères ou qui pouvaient participer à des activités bénévoles (modalité 2 à l'item "Activité") (figure 1).

Le coefficient de concordance Kappa pondéré montrait un accord moyen (généralement entre 0.40 et 0.60) entre les terciles du QLQ-C30 et les terciles de l'Index de Spitzer, ceci quel que soit le temps d'étude considéré.

Les résultats montrent que les médecins peuvent à la fois sur-estimer ou sous-estimer la qualité de vie de leurs patients. Globalement, la sous-estimation des dimensions qualité de vie globale, des dimensions physique, émotionnelle et rôle tend à diminuer à l'issue des 12 mois de suivis. Une interaction a été mise en évidence entre le genre du médecin et le genre du patient, les médecins femmes ayant tendance à sous-estimer la qualité de vie de leurs patientes femmes en comparaison à des hommes estimant des hommes.

Les taux de réponses des praticiens étaient proches de ceux des patients (61 vs. 62% respectivement), le recours à l'estimation d'un hétéro-évaluateur n'a pas empêché l'apparition du problème de valeurs manquantes dans les données que qualité de vie. Cela montre l'importance de sensibiliser les hétéro-évaluateurs de l'enjeu de leur évaluation.

La concordance entre les niveaux de qualité de vie estimés par le praticien et déclarés par le patient était moyenne. Plusieurs éléments semblent intervenir dans l'estimation de la qualité de vie et conduire à une sous-estimation ou une sur-estimation de la qualité de vie du patient. La sous-estimation des niveaux de qualité de vie tendait à s'amoinrir avec le temps, ce qui pourrait suggérer une meilleure communication entre le médecin et son patient au fur et à mesure de la prise en charge. La qualité de vie étant souvent estimée au diagnostic, ces résultats soulignent les efforts de dialogue qui doivent être mis en œuvre dès la découverte du cancer.

A moins de remédier à ces éléments, ces résultats tendent à montrer que l'accord entre l'estimation du niveau de qualité de vie par le praticien et la déclaration par le patient est trop faible même pour être inclus comme facteur de confusion dans les études épidémiologiques.

4.4.2 Article 3

Article 3

Title: Quality of life in population based studies: Evaluation by clinicians compared to self-evaluation.

Fournier Evelyne¹, Truchot Didier², Jooste Valérie³, Quipourt Valérie⁴, Woronoff Anne-Sophie¹, Bouvier Anne-Marie³, Mercier Mariette^{5,6}

- 1: Doubs and Belfort Territory Cancer Registry, University Hospital of Besançon, EA3181, France
- 2: Laboratory of Psychology, University of Franche-Comté, EA 3188, Besançon, France
- 3: Burgundy Digestive Cancer Registry, Inserm U866, University of Bourgogne, France
- 4: Unité de Coordination en Oncogériatrie, Centre Gériatrique de Champmaillot, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France
- 5: University of Franche-Comté, EA3181, France
- 6: Quality of life and Cancer Clinical Research Platform, France

Corresponding author: Fournier Evelyne
Doubs and Belfort Territory Cancer Registry, EA3181
Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
2 place Saint Jacques
25000 Besançon, France
Email: efournier@chu-besancon.fr
Tel. +33 381 21 83 14
Fax. +33 381 21 83 11

Acknowledgments

We thank all private and public pathologists who agreed to collaborate in the rapid designation of incident cases.

We thank all the patients and general practitioners who agreed to participate to the study, Stéphanie Normand for her help collecting the data and Walter Jay Dowling for copyediting and editorial assistance.

Funding information

This study was fully funded by a grant from the National Hospital-based Clinical Research Program (Programme Hospitalier de Recherche Clinique, PHRC) from the French Ministry of Health (2004) and the Regional Council of Burgundy (2004).

Statement of interest

We declare none of the authors had personal interest in this study.

Abstract

Objectives

Obtaining patients ratings of quality of life (QoL) is sometime challenging in the context of population-based studies. Substituting patients' ratings by more accessible proxy ratings seems attractive especially when QoL is collected as a confusion factor in epidemiological studies. Our aim was to explore the agreement between colorectal cancer (CRC) patients' self-reported level of QoL and the level of QoL provided by their general practitioner.

Methods

All patients aged 65 and over, diagnosed with a new CRC and registered in the Digestive Cancer Registry of Burgundy between 2003 and 2005 were eligible. Patients were asked to complete the EORTC QLQ-C30 QoL questionnaire at inclusion and at 3, 6 and 12 months after diagnosis. The Spitzer Index was completed by each general practitioner at the same time points. The kappa concordance coefficient was used to estimate agreement. The evolution of agreement with time and factors influencing disagreement were investigated using multinomial regressions.

Results

Patients' response rate to questionnaires was equivalent to general practitioners' (61%). A moderate agreement between the two assessments was shown. General practitioners' under-estimation of patients' QoL level decreased significantly after one year of follow-up. Female general practitioners showed an increased risk of under-estimating their female patients' QoL for role (RR=3.48,p=0.032), emotional (HR=3.11,p=0.041) and fatigue (RR=6.3, p=0.003) compared to male patients estimated by male general practitioners.

Conclusions

The moderate concordance between self-rated and other-rated QoL shows that physician's rating cannot be used to estimate patients' QoL level, even when used as confusing factors in epidemiological studies.

Key words: quality of life, proxy, physician, elderly, population study, colorectal cancer, oncology

Introduction:

There is a growing interest in using Quality of life assessment (QoL) in clinical research to predict treatment response, survival duration [1-3] and clinical outcomes for patients with cancer [4]. Collecting QoL assessment in elderly patients may be not easy. Response rates are often lower in elderly than in younger population [5, 6]. Elderly patients may present cognitive impairments leading to difficulties in writing, reading or understanding questionnaires [7]. Non-response bias [8] and non-random missing data in QoL among elderly patients with cancer may also threaten the internal validity of findings. For these patients, an alternative source of information for QoL would be of interest.

The general practitioners are key figures all over the duration of the disease of patients. They may provide useful information on patient's QoL. Yet, previous studies have shown discrepancies concerning various issues between patients' QoL declaration and health care professionals' estimations ([9, 10]).

Gender is among the patient and doctor characteristics likely to influence interactions in a medical setting. It impacts the communication pattern between doctor and patient. For instance, compared to their male colleagues, female doctors are more prone to involve patients in decision making and to collect information about psychosocial issues. Gender of doctor influences patterns of communication with patients, in particular when referring to intimate health problems [11]. Furthermore, within same gender dyads (i.e., female / female, male / male) there is less tension regarding status and power. In their review, Sandhu et al. [12] showed that gender dyads influenced, for instance, the talk content, the communication style, and the length of the consultation.

The aim of this study was to explore, in an elderly general population, the agreement between patient's self-reported level of QoL and the corresponding related QoL provided by their general practitioner throughout the first year after a diagnosis of colorectal cancer, and to assess factors associated with disagreement.

Material and methods

Patients

Patients older than 65 years, living in an administrative area of Burgundy (Saone-et-Loire, 550000 inhabitants), diagnosed between March, 2003, and September, 2005, with a primary colon or rectal carcinoma and registered in the Digestive cancer registry covering the area, were eligible. They were identified every week from all pathology laboratories located in or bordering the geographic area (for method description, see [13]). As soon as the patient was identified, a physician affiliated to the registry contacted the patient's general practitioner so that the patient could be invited to participate. Age, sex and clinical data concerning the cancer were collected for each patient from medical files by the registry's staff, according to standard procedures. The cancer site was classified according to the International Classification of Diseases for Oncology (ICDO3) [14]. Tumour extension at the time of diagnosis was classified according to the TNM Classification of Malignant Tumours (TNM) [15]. Non-resected cancers with no evidence of visceral metastasis were classified as 'unclassified' cases. Administration of chemotherapy and radiotherapy were recorded (Yes/No). Comorbidities at diagnosis were categorized using the Charlson's Comorbidity Index [16]. general practitioner's place of residence was classified as urban or rural areas according to the official classification of the French National Institute for Statistics and Economic Studies [17].

Quality of life measures

Patients' Quality of Life was measured at each time-point using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) [18, 19]. The QLQ-C30, version 3.0, includes five functional dimensions (physical, role, emotional, cognitive, and social), three symptom dimensions (fatigue, pain, and nausea/vomiting), six single items (appetite loss, dyspnea, insomnia, Constipation, Diarrhoea, financial difficulties, and one global scale (global health status). A linear transformation was used to standardize raw scores so that all QoL scores ranged between 0 (worst) and 100 (best) for functional scores and global health, and 0 (best) to 100 (worst) for symptoms scales.

In accordance with the QLQ-C30 scoring guidelines [19], when at least half of the items from a dimension were answered, all items that were completed were used. As missing data were not linked to any patient or tumor characteristics, they were considered as missing completely at random and imputed using the simple mean imputation procedure [20]. Scores with less than 50% of items answered were ignored.

The Spitzer Index was also completed by each general practitioner at the same four time points. Spitzer Index is a short measure of QoL which can be rated by both clinicians and patients. It is a validated tool adapted to French sociological conditions and uses a clinician assessment by proxy [21, 22]. The scale measures five specific aspects of QoL: activity, daily living, health, support, and outlook, with a choice of three possible answers (0–2). Final Spitzer Index score range from 0 to 10 with higher scores reflecting a better QoL. Among QLQ-C30 items, global health, four functioning scales (physical,

role, emotional, social) and one symptom score (fatigue) could be linked to at least one item of the Spitzer Index questionnaire and were thus retained for the analysis.

QLQ-C30 and Spitzer Index questionnaires were given at diagnosis, at 3, 6 and 12 months after diagnosis.

Questionnaires were given directly to the patient by their general practitioner or sent by mail. Completed questionnaires were returned by mail to the Burgundy Digestive Cancer Registry.

Statistics

Baseline characteristics between respondents and non-respondents to the cohort study were compared using the Chi2 test.

- Relation between relevant QLQ-C30 dimensions and Spitzer Index item codes

Multivariate mixed models analyses of variance for repeated measures were used to estimate the mean differences in QLQ-C30 scores for each aspect of QoL measured with the Spitzer Index items. The best QoL code for each Spitzer Index item (code of 2 for activity, daily living, health, support or outlook) was considered as a reference category. Means were adjusted for stage at diagnosis and time of follow-up.

- Agreement at each time point

The Global Spitzer Index score (ranging 0-10) and each QLQ-C30 score (ranging 0-100) were recoded into new qualitative variables with classes defined according to the tercile distribution of the given score. The new variables ranged from 1 (lowest quality of life) to 3 (highest quality of life). Weighted Kappa inter-rater agreements [23] between categorized QLQ-C30 scores and categorized global Spitzer Index scores were computed for each time point. Perfect agreement equates to a kappa of 1.0, 0.81–1.0 as almost perfect, 0.61–0.80 as substantial, 0.41–0.60 as moderate, 0.21–0.40 as slight agreement and chance agreement would equate to 0.0.

- Factors influencing disagreement

Under-estimation and over-estimation of patient's QoL level were respectively considered for tercile distribution of the categorized global Spitzer Index score lower or higher than the tercile distribution of a categorized QLQ-C30 score. Perfect agreement was defined as reference level.

Assessments of factors influencing under and over estimation was performed using two-level multinomial regression with random effects[24]. Patient and general practitioner's gender influence on discordance were analyzed in a three modality variable: male general practitioner estimating male patient (reference category); female general practitioner estimating female patient and mixed.

Each variables of interest were first introduced in a univariate model. Variables with a *p* value lower than 0.20 were introduced into a multivariate model systematically adjusted for tumoral extension and time of follow-up. All statistics were performed using Stata 13.1 software (Stata Corporation, College Station, TX, USA). The significance level was set at 0.05.

Results:

Response rates

Between March, 2003, and September, 2005, 401 patients were selected to participate to the study. Among them, 246 (61%) replied to at least one QLQC-30 questionnaire and 247 (62%) had their QoL estimated by their general practitioner. Overall, 222 patients (55%) had at least one simultaneous QLQ-C30 questionnaire and Spitzer Index and were considered respondents.

Patient characteristics

A comparison of the baseline characteristics between respondents and non-respondents is shown in Table 1. Respondents were younger than non-respondents (48% of patients aged between 65 and 74 years old vs. 34%, $p=0.004$), had more often colon than rectal cancer (74% vs. 64%, $p=0.028$), more often had a R0 resection (83% vs. 69%, $p=0.006$) and had more frequently a localized cancer (stage Tis-I-II 59% vs. 47%, $p=0.005$) than non-respondents.

The distribution QLQ-C30 scores and Spitzer Index is presented in Table 2. At baseline, patients had the highest QoL scores in physical (mean score: 72.1) and social functioning domain (73.5). The mean Spitzer Index was 7.5. Patients with Spitzer Index without QLQ-C30 had at baseline a significantly lower Spitzer Index than patients with QLQ-C30, (means of 6.3 vs. 7.5 ($p<0.001$) respectively).

Relation between QLQ-C30 scores and Spitzer Index items codes

Adjusted mean QLQ-C30 scores were significantly associated with Spitzer Index items codes (Figure 1). Patients who did not work nor study (Spitzer Index Activity code=0) during the week preceding the questionnaire had an adjusted mean global health score 19 points lower than patients that worked or studied full-time (Spitzer Index Activity code=2). Patients who had been seriously confused, very frightened or consistently anxious (Spitzer Index Outlook code=0) had an adjusted mean global health score 19 points lower than patients who usually appeared calm and positive (Spitzer Index Outlook code=2).

Patients with a global Spitzer Index score in the lowest tercile had a mean global health score 27 points lower than patients with their global Spitzer Index score in the highest tercile. Similarly, they had physical, role, emotional and social functioning adjusted means scores 24, 42, 26 and 36 points lower than patients in the highest tercile of global Spitzer Index score respectively (results not shown).

Agreement between categorized QLQ-C30 scores and categorized global Spitzer Index score was measured. Perfect agreement ranged between 44.6% and 62.1% according to the considered QLQ-C30 dimension and time of follow-up (Table 3). Whatever the dimension and the time-point, disagreement was generally equally distributed between under and over estimation. For most times and dimensions, the weighted kappa coefficient ranged between 0.40 and 0.60, which shows a moderate agreement.

Table 4 presents the results of the multinomial regression models. No factor or follow-up time influenced the relationship between categorized Global health score and categorized global Spitzer Index score. Under-estimation of patients' QoL level for physical, emotional and social functioning scores significantly decreased after 12 months of follow-up. Chemotherapy increased the risk of QoL underestimation (RR=2.36, $p=0.018$) for physical functioning. Conversely, radiotherapy increased the risk of QoL overestimation for emotional and social functioning. A female general practitioner estimating the QoL of a female patient had an increased risk of underestimation for role (RR=3.48, $p=0.032$) and emotional (RR=3.11, $p=0.041$) functioning dimensions compared to a male general practitioner estimating a male patient's QoL. Female general practitioner also underestimated fatigue symptoms of their female patients (RR=6.30, $p=0.003$).

Rural/urban localization of the general practitioner had an impact of fatigue level estimation. Patients living in urban area were more at risk of having their QoL underestimated than were patients living in rural area.

Discussion

The interest of QoL measure in clinical research in the field of oncogeriatrics is well established. For aged patients not able to estimate their own QoL, the estimation of QoL by their general practitioner may be attractive.

Characteristics of patients with or without QoL assessment

Patients and general practitioners response rate were similar (61% and 62% respectively). Patients without any self-reported or proxy-estimated QoL data were older, more often treated with palliative intent and were diagnosed with more advanced cancer. Hence, the use of proxy rating did not eliminate the problem of substantial missing data. It shows a real need to make proxies sensitive to the importance of their ratings. Similar problem of low response rates among proxy raters were experienced by Moinpour et al. [25] in patients with brain metastases. In this study, proxy's compliance ranged from 76% at the beginning of the follow-up to 11% after 18 months, while patients' compliance ranged from 80% to 22% respectively.

A mixed model analysis of variance demonstrated a strong relationship between Spitzer Index modalities of answers and mean QLQ-C30 dimensions with, for example, mean differences of respectively -32, -43 and -44 points in physical, social and role functioning between patients who were not managing personal cares or light tasks (Daily living=0) and patients who were self-reliant in eating, washing, toileting and dressing (Daily living=2). Osoba et al. [26] have defined differences higher than 20 points as "very much". This shows that mean differences in QLQ-C30 dimensions between each Spitzer Index modality of answer were highly clinically significant.

Concordance was moderate between patients' and general practitioners' QoL ratings. At baseline, physical, emotional and social functioning scores were often underestimated by general practitioners. For all of them, this under-estimation decreased significantly after 12 months of follow-up, which could come from a better communication between the patient and his general practitioner. A correct estimation of patient' QoL implies a good relationship between the general practitioner and the patient. It moreover involves attention to the patient's QoL that can occur only if physicians and patients talk about it. Interviewing 273 cancer patients and ten physicians in a study investigating the attitude of cancer patients towards discussing QoL and oncologist's attitude and behavior regarding these issues, Detmar et al. [27] have shown that older people were more likely to prefer that their physician initiate discussion of QoL issues, while physicians generally expected their patients to initiate discussion. Since QoL measurements are usually performed at the beginning of a study, some efforts regarding QoL discussion should be addressed in the early stage of the patient care.

Our results show an interaction between general practitioner's gender and patient's gender. Female general practitioners underestimated female patients' QoL levels compared to male general practitioners estimating males' QoL levels. Patient gender influences the doctor-patient relationship. According to Elderkin-Thompson et al. [28], compared to their male counterparts, female patients ask more questions and give more details about their symptoms and their medical histories. Therefore, as female doctors are more empathic, supporting [28-30], and express more interest in psycho-social

dimensions of health [31, 32], it is clear that in facing a female patient they could underestimate their QoL.

Scores from general practitioner could be influenced by their own feelings about and experiences of caring for the patient [33]. Because general practitioners could expect their patients to have side effects due to therapy, patients with chemotherapy had their QoL at risk of being underestimated for physical functioning (OR=2.5, $p=0.021$).

On the other hand, patients with radiotherapy had a greater risk of seeing their QoL over-estimated for emotional and social functioning. This contradictory result could come from the fact that radiotherapy could have side-effects stronger than expected. This hypothesis is compatible with the fact that the wordings of the two questionnaires do not exactly cover the same area of patient's QoL. The social functioning dimension focuses on treatment interference on family life and social activity while the support item from Spitzer Index assesses the goodness of relationship with family and friends and their support to the patient, independently of any medical context. Estimating the QoL of patients with brain cancer, Moinpour et al. [25] found out that proxy raters overestimated the detrimental effects of radiotherapy on patient's QoL.

Lastly, the patient's declaration and the general practitioner's perception could differ because the answers given by the patients to the general practitioners during the course of their care might not reflect exactly the reality of their quality of life [33].

Some limitations of this study deserve to be acknowledged. The moderate number of patients at each time-point of this study means that caution should be exercised in interpreting the results. The sample size may partly explain the failure to observe any significant results for covariates known to influence agreement. On the other hand, both the mixed model analysis of variance and the mixed multinomial logistic regression analysis enabled us to take into account not only patients for whom both QLQ-C30 and Spitzer Index were available at each time-point, but also patients with missing evaluations at one or several time-points, hence strengthening the study power.

Some general practitioners' characteristics, as age, length of providing care, regularity of follow-up, length of visits, could also influence general practitioners' knowledge of patients' QoL but were not available in this study.

Moreover, the two QoL estimations were not assessed using the same questionnaires. Spitzer Index is a short and concise questionnaire, whose fulfilment doesn't require time to physicians. Part of the differences between the two judgments could come from differences in the structures and evaluated domains between QLQ-C30 questionnaire and Spitzer Index scales. Both questionnaires were intended to be quantitative and for the purpose of this study were transformed to provide qualitative variables. Yet, they were designed to be sensitive to changes in the health status of the persons and to discriminate among patients differing in health status. An improvement of patient's QoL should be reflected by better QLQ-C30 scores and higher Spitzer Index and thus by a potential translation from one tercile to another.

Conclusions

The findings from this study provide additional understanding of the factors that can influence disagreement of QoL estimation between self-rating elderly patients with colorectal cancer and its estimation by general practitioners. It gives new elements regarding the impact of patients and general practitioners' gender and shows up the need for a change of patient-physician relation to enhance the validity of QoL reports made by general practitioners'. Finally, this study highlights the need to make general practitioners' aware of the importance of their ratings in studies where their participation is expected to avoid participation bias. Unless all those improvements are implemented, those results tend to show that the agreement between general practitioners' QoL estimation and patients' declaration is too low to be used even as a confusion factor in epidemiological studies.

Table 1: Characteristics of non-respondents versus respondents (n=401)

	Non respondents (n=179) n	Respondents (n=222) n	P value (Chi2 test)
Age category			
[65-74]	61 (34.1)	107 (48.2)	0.004
[75+]	118 (65.9)	115 (51.8)	
Gender			
Men	92 (51.4)	118 (53.2)	0.726
Women	87 (48.6)	104 (46.9)	
Cancer location			
Colon	114 (63.7)	164 (73.9)	0.028
Rectum	65 (36.3)	58 (26.1)	
Resection			
R0 resection	124 (69.3)	184 (82.9)	0.006
Palliative	38 (21.2)	26 (11.7)	
No resection	17 (9.5)	12 (5.4)	
Chemotherapy			
No	124 (69.3)	151 (68.0)	0.788
Yes	55 (30.7)	71 (32.0)	
Radiotherapy			
No	148 (82.7)	190 (85.6)	0.427
Yes	31 (17.3)	32 (14.4)	
Stage			
Tis-I-II	84 (47.2)	129 (58.6)	0.005
III	39 (21.9)	53 (24.1)	
IV-Unclassified*	55 (30.9)	38 (17.3)	
Unknown	1	2	
Charlson Index			
No comorbidity	53 (44.2)	62 (33.2)	0.142
1 comorbidity	32 (26.7)	63 (33.7)	
2 or more comorbidities	35 (29.2)	62 (33.2)	
Unknown	59	35	

Respondents: at least one combination of QLQ-30 questionnaire and Spitzer index among the four expected

Unknown stage or Charlson Index not taken into account in column percentage and Chi2 test.

* Non-resected cancers with no evidence of visceral metastasis

Table 2: Overall distribution of QoL dimensions with both QLQ-C30 and Spitzer Index available

Dimension	At baseline		T3 months		T6 months		T12 months	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
EORTC QLQ-C30								
Global health	138	53.3 (1.9)	147	60.4 (1.8)	130	60.9 (2.0)	124	64.5 (2.0)
Physical	142	72.1 (2.2)	148	75.9 (1.9)	131	77.8 (1.8)	125	76.2 (2.0)
Role	137	63.6 (3.1)	145	69.2 (2.6)	130	74.9 (2.7)	123	75.6 (2.6)
Emotional	139	66.6 (2.5)	145	73.7 (2.0)	129	74.9 (2.2)	123	77.0 (2.1)
Social	141	73.5 (2.7)	141	76.6 (2.4)	126	80.8 (2.4)	122	79.5 (2.4)
Fatigue	141	42.8 (2.6)	146	37.6 (2.1)	129	33.4 (2.2)	124	31.1 (2.3)
Spitzer Index with QLQC30	143	7.5 (0.2)	148	7.9 (0.2)	132	8.1 (0.2)	125	8.7 (0.2)
Spitzer Index without QLQC30	36	6.3 (0.5)	14	6.7 (0.8)	7	7.1 (1.5)	8	7.0 (1.3)

n: number of available data for the dimension SE: Standard Error

Table 3: Evolution of agreement and Weighted Kappa coefficients between Spitzer index and QLQ-C30 dimensions level

Time of follow-up	QLQ-C30 Dimensions	n	Agreement (%)	Under-estimation (%)	Over-estimation (%)	Weighted Kappa
Baseline	Global health	138	54.3	23.2	22.5	0.503
3 months		147	54.4	31.3	14.3	0.482
6 months		130	56.9	26.2	16.9	0.513
12 months		124	60.5	19.4	20.2	0.538
Baseline	Physical	142	48.6	27.5	23.9	0.434
3 months		148	53.4	26.4	20.3	0.584
6 months		131	53.4	26.0	20.6	0.489
12 months		125	56.8	12.8	30.4	0.481
Baseline	Role	137	56.9	20.4	22.6	0.516
3 months		145	62.1	17.2	20.7	0.632
6 months		130	60.0	21.5	18.5	0.572
12 months		123	56.1	14.6	29.3	0.468
Baseline	Emotional	139	44.6	25.2	30.2	0.376
3 months		145	51.0	26.9	22.1	0.377
6 months		129	59.7	18.6	21.7	0.600
12 months		123	54.5	16.3	29.3	0.473
Baseline	Social	141	52.5	30.5	17.0	0.418
3 months		141	58.9	25.5	15.6	0.548
6 months		126	54.0	30.2	15.9	0.475
12 months		122	58.2	18.9	23.0	0.495
Baseline	Fatigue	141	48.9	15.6	35.5	0.440
3 months		146	50.0	13.0	37.0	0.475
6 months		129	57.4	10.9	31.8	0.538
12 months		124	45.2	11.3	43.5	0.377

Table 4: Factors Affecting Patient-Physician' Disagreement – Multivariate analysis

Variable	Estimation		Physical Functioning			Role Functioning			Emotional Functioning		
			RR	95%CI	P value	RR	95%CI	P value	RR	95%CI	P value
General practitioner's Gender X Patient Gender	Under-est	M x M				1.00			1.00		
		F x F				3.48	[1.12-10.87]	0.032	3.11	[1.05-9.22]	0.041
		Mixt				0.65	[0.31-1.39]	0.268	1.21	[0.60-2.44]	0.597
	Over-est	M x M				1.00			1.00		
		F x F				2.62	[0.91-7.49]	0.073	1.57	[0.56-4.35]	0.388
		Mixt				1.50	[0.79-2.85]	0.211	1.17	[0.64-2.14]	0.616
Chemotherapy	Under-est	No	1.00								
		Yes	2.36	[1.16-4.81]	0.018						
	Over-est	No	1.00								
		Yes	0.94	[0.51-1.72]	0.831						
Radiotherapy	Under-est	No							1.00		
		Yes							1.06	[0.46-2.45]	0.883
	Over-est	No							1.00		
		Yes							2.35	[1.13-4.85]	0.021
Follow-up	Under-est	At Diagnosis	1.00			1.00			1.00		
		3 Months	0.92	[0.48-1.77]	0.797	0.82	[0.39-1.73]	0.612	1.05	[0.53-2.06]	0.893
		6 Months	0.86	[0.43-1.69]	0.654	1.15	[0.55-2.42]	0.704	0.5	[0.24-1.03]	0.061
		12 Months	0.27	[0.12-0.61]	0.002	0.62	[0.27-1.4]	0.247	0.44	[0.2-0.95]	0.038
	Over-est	At Diagnosis	1.00			1.00			1.00		
		3 Months	0.76	[0.4-1.45]	0.405	0.93	[0.48-1.82]	0.838	0.57	[0.3-1.07]	0.082
		6 Months	0.78	[0.4-1.52]	0.467	0.77	[0.38-1.56]	0.468	0.47	[0.24-0.91]	0.025
		12 Months	1.37	[0.72-2.60]	0.345	1.71	[0.87-3.36]	0.123	0.83	[0.44-1.58]	0.577

M x M : Male general practitioner estimating Male patients' QoL, reference category F x F: Female general practitioner estimating Female patients' QoL

Mixed Multinomial regression models adjusted for time of follow-up and cancer stage with perfect agreement as reference level

Variables tested in univariate models: patient age and gender, cancer location, comorbidities, treatment strategies (curative or palliative finality, chemotherapy, radiotherapy), practitioner's gender and urban/rural residence

Table 4 (to follow): Factors Affecting Patient-Physician' Disagreement – Multivariate analysis

Variable	Estimation		Social Functioning			Fatigue		
			RR	95%CI	P value	RR	95%CI	P value
General practitioner's Gender X Patient Gender	Under-est	M x M	1			1		
		F x F	2.49	[0.86-7.24]	0.094	6.3	[1.9-20.82]	0.003
	Over-est	Mixt	1.70	[0.86-3.35]	0.127	1.4	[0.61-3.22]	0.425
		M x M	1			1		
		F x F	0.93	[0.39-2.25]	0.875	1.68	[0.68-4.17]	0.264
		Mixt	0.53	[0.30-0.95]	0.034	1.23	[0.72-2.08]	0.447
General practitioner's Residence	Under-est	Urban				1		
		Rural				0.27	[0.09-0.75]	0.013
	Over-est	Urban				1		
		Rural				1.13	[0.65-1.94]	0.668
Follow-up	Under-est	At Diagnosis	1			1		
		3 Months	0.72	[0.37-1.36]	0.309	0.86	[0.38-1.93]	0.713
		6 Months	0.92	[0.48-1.77]	0.804	0.51	[0.21-1.23]	0.132
		12 Months	0.40	[0.19-0.84]	0.015	0.62	[0.25-1.51]	0.290
	Over-est	At Diagnosis	1			1		
		3 Months	0.89	[0.45-1.76]	0.729	1.14	[0.65-2.01]	0.649
		6 Months	0.97	[0.48-1.99]	0.941	0.83	[0.46-1.5]	0.538
		12 Months	1.39	[0.71-2.72]	0.332	1.58	[0.88-2.86]	0.128

M x M : Male general practitioner estimating Male patients' QoL, reference category F x F: Female general practitioner estimating Female patients' QoL

Mixed Multinomial regression models adjusted for time of follow-up and cancer stage with perfect agreement as reference level

Variables tested in univariate models: patient age and gender, cancer location, presence of comorbidities, treatment strategies (curative or palliative finality, chemotherapy, radiotherapy), practitioner's gender and urban/rural place of exercise

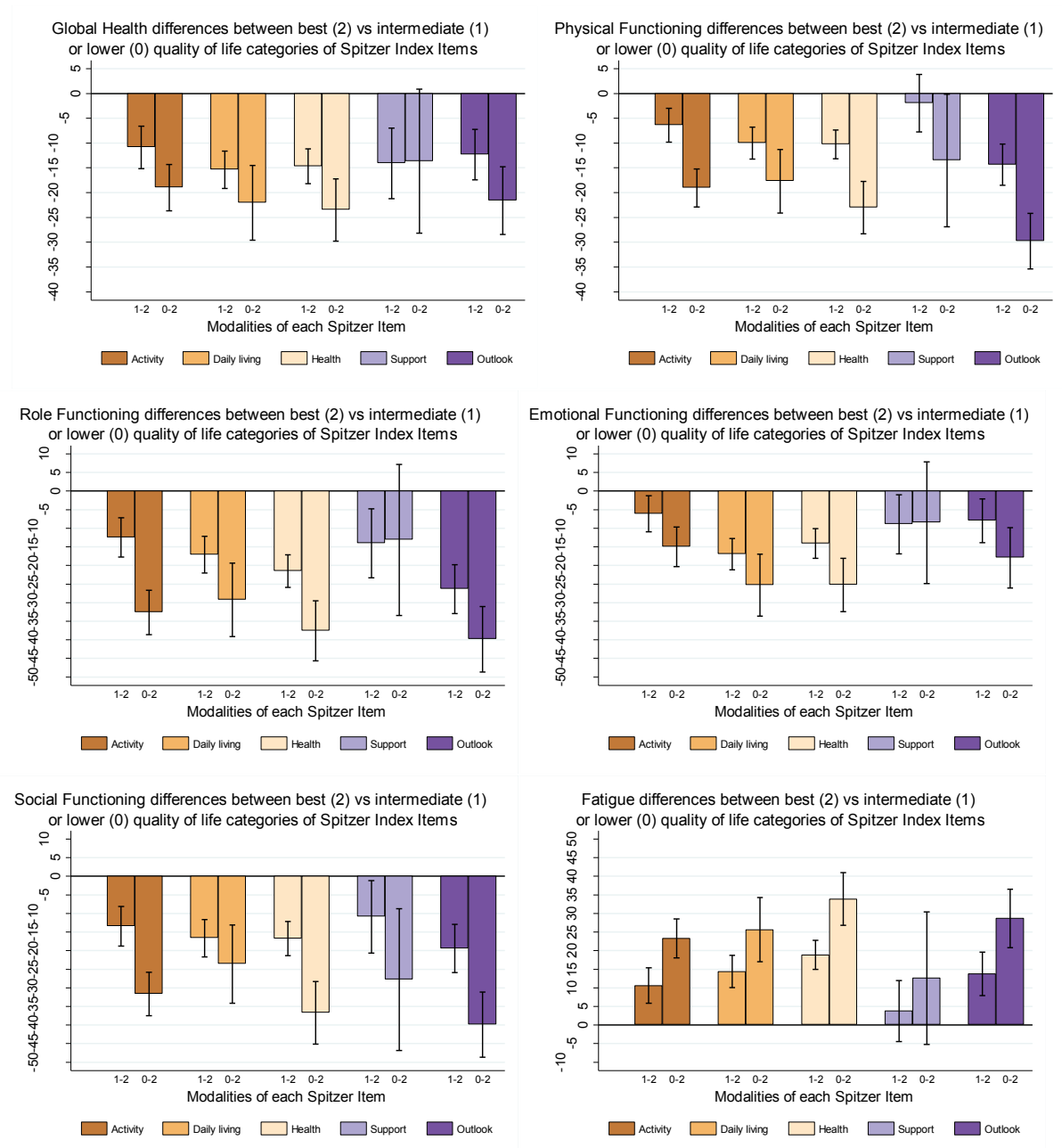


Figure 1

Mean differences in QLQ-C30 scores between patients with "intermediate" (code=1) or "low" (code=0) quality of life modalities of Spitzer Index items and patients with a "good" (code=2) quality of life modality, adjusted on tumoral stage and time of follow-up

Footnote:

1-2: Mean difference in the mean QLQ-C30 score of patients with an "intermediate" (code=1) quality of life category of a Spitzer Index Item - mean QLQ-C30 score of patients with a "good" quality of life category (code=2) of that given Spitzer Index item.

0-2 : Mean difference in the mean QLQ-C30 score of patients with a "low" (code =0) quality of life category of a Spitzer Index Item - Mean QLQ-C30 score of patients with a " good" (code=2) quality of life category of that given Spitzer Index item.

Example of reading: patients with a modality indicating a low quality of life for the Item "Activity" (patients not working or managing own household) of Spitzer Index had a mean Global Health 19 points lower compared to patients with a modality indicating a good quality of life for that item (patients with usual occupation or managing own household; or participating in unpaid or voluntary activities)

List of abbreviations

CRC : Colorectal Cancer
RR : Relative-Risk
QoL : Health-Related Quality of life
QLQ-C30 : Quality of life questionnaire-Core 30

Competing interests

The authors declare they have no competing interests.

Authors' contributions

AMB, VQ, and VJ collected and validated the data.

EF, VJ, MM and DT analysed the data.

EF, MM, DT, ASW, VJ, VQ, and AMB interpreted the data.

EF, DT and MM wrote the paper.

VJ, ASW, VQ and AMB contributed to the paper's writing and revised it critically.

AMB and MM designed the study and obtained financial supports.

Acknowledgments

We thank all private and public pathologists who agreed to collaborate in the rapid designation of incident cases.

We thank all the patients and general practitioners who agreed to participate to the study, Stéphanie Normand for her help collecting the data and Walter Jay Dowling for copyediting and editorial assistance.

Bibliography

1. Efficace F, Bottomley A, Coens C, Van Steen K, Conroy T, Schoffski P, Schmoll H, Van Cutsem E, Kohne CH: **Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer?** *Eur J Cancer* 2006, **42**(1):42-49.
2. Grande GE, Farquhar MC, Barclay SI, Todd CJ: **Quality of life measures (EORTC QLQ-C30 and SF-36) as predictors of survival in palliative colorectal and lung cancer patients.** *Palliat Support Care* 2009, **7**(3):289-297.
3. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC: **The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer.** *Br J Cancer* 2008, **98**(5):888-893.
4. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR: **Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor.** *Lung Cancer* 2001, **31**(2-3):233-240.
5. Petty DR, Zermansky AG, Raynor DK, Vail A, Lowe CJ, Freemantle N, Buttress AD: **"No thank you": why elderly patients declined to participate in a research study.** *Pharm World Sci* 2001, **23**(1):22-27.
6. Heun R, Hardt J, Muller H, Maier W: **Selection bias during recruitment of elderly subjects from the general population for psychiatric interviews.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997, **247**(2):87-92.
7. Dempster M, Donnelly M: **How well do elderly people complete individualised quality of life measures: an exploratory study.** *Qual Life Res* 2000, **9**(4):369-375.
8. Woolf SH, Rothemich SF, Johnson RE, Marsland DW: **Selection bias from requiring patients to give consent to examine data for health services research.** *Arch Fam Med* 2000, **9**(10):1111-1118.
9. Sneeuw KC, Aaronson NK, Sprangers MA, Detmar SB, Wever LD, Schornagel JH: **Comparison of patient and proxy EORTC QLQ-C30 ratings in assessing the quality of life of cancer patients.** *J Clin Epidemiol* 1998, **51**(7):617-631.
10. Sneeuw KC, Aaronson NK, Sprangers MA, Detmar SB, Wever LD, Schornagel JH: **Evaluating the quality of life of cancer patients: assessments by patients, significant others, physicians and nurses.** *Br J Cancer* 1999, **81**(1):87-94.
11. Kerssens JJ, Bensing JM, Andela MG: **Patient preference for genders of health professionals.** *Soc Sci Med* 1997, **44**(10):1531-1540.
12. Sandhu H, Adams A, Singleton L, Clark-Carter D, Kidd J: **The impact of gender dyads on doctor-patient communication: a systematic review.** *Patient Educ Couns* 2009, **76**(3):348-355.
13. Bouvier AM, Jooste V, Bonnetain F, Cottet V, Bizollon MH, Bernard MP, Faivre J: **Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study.** *Cancer* 2008, **113**(4):879-886.
14. Fritz A, Jack A, Parkin DM, Percy C, Shanmugarathan S, Sobin L, Whelan S: **International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), Third Edition:** World Health Organization; 2000.
15. Sobin L, Gospodarowick M, Witterkind C: **TNM Classification of malignant tumor, 7th edition:** Wiley & UICC; 2010.
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** *J Chronic Dis* 1987, **40**(5):373-383.
17. Halyard MY, Ferrans CE: **Quality-of-Life assessment for routine oncology clinical practice.** *J Support Oncol* 2008, **6**(5):221-229, 233.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC *et al*: **The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.** *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**(5):365-376.
19. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A: **EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition).** Brussels: EORTC; 2001.
20. Runbin DB: **Inference and missing data.** *Biometrika* 1976, **63**(2):581-592.
21. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR: **Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians.** *J Chronic Dis* 1981, **34**(12):585-597.

22. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D: **Critical review of the international assessments of health-related quality of life.** *Qual Life Res* 1993, **2**(6):369-395.
23. Cohen J: **A coefficient of agreement for nominal scales.** *Educ Psychol Meas* 1960(20):37-46.
24. Hedeker D: **A mixed-effects multinomial logistic regression model.** *Stat Med* 2003, **22**(9):1433-1446.
25. Moinpour CM, Lyons B, Schmidt SP, Chansky K, Patchell RA: **Substituting proxy ratings for patient ratings in cancer clinical trials: an analysis based on a Southwest Oncology Group trial in patients with brain metastases.** *Qual Life Res* 2000, **9**(2):219-231.
26. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: **Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(1):139-144.
27. Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH: **How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality-of-life issues.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(18):3295-3301.
28. Elderkin-Thompson V, Waitzkin H: **Differences in clinical communication by gender.** *J Gen Intern Med* 1999, **14**(2):112-121.
29. Elstad JI: **Women's priorities regarding physician behavior and their preference for a female physician.** *Women Health* 1994, **21**(4):1-19.
30. Roter DL, Frankel RM, Hall JA, Sluyter D: **The expression of emotion through nonverbal behavior in medical visits. Mechanisms and outcomes.** *J Gen Intern Med* 2006, **21** Suppl 1:S28-34.
31. Roter DL, Hall JA: **Why physician gender matters in shaping the physician-patient relationship.** *J Womens Health* 1998, **7**(9):1093-1097.
32. Roter DL, Hall JA, Aoki Y: **Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review.** *JAMA* 2002, **288**(6):756-764.
33. Addington-Hall J, Kalra L: **Who should measure quality of life?** *BMJ* 2001, **322**(7299):1417-1420.

Discussion

5 DISCUSSION

5.1 Principaux résultats

Le cancer colorectal est une pathologie qui touche essentiellement les sujets âgés. Alors que les patients âgés tendent à être en meilleure santé que les générations précédentes, un sous-traitement chirurgical ou thérapeutique leur est souvent proposé. Néanmoins, le sur-traitement de personnes âgées vulnérables ou faibles peut conduire à un excès de mortalité ou à l'apparition d'événements graves. Pour ces patients, la qualité de vie doit donc être prise en compte lors de la mise en place d'une stratégie thérapeutique.

Ce travail de recherche a mis en évidence une différence d'évolution de la qualité de vie entre les patients traités pour un cancer du côlon et ceux traités pour un cancer du rectum. La qualité de vie des patients avec un cancer du côlon s'améliore significativement et cliniquement à partir du 3^{ème} mois après le diagnostic sur plusieurs dimensions du QLQ-C30 (santé globale, émotionnel, fatigue, douleur). Les hommes avec un cancer du côlon ont une meilleure qualité de vie que les femmes pour les dimensions qualité de vie globale et physique. Pour les patients avec un cancer du rectum, l'amélioration de la qualité de vie apparaît au 6^{ème} mois en particulier pour le score de qualité de vie globale ($\Delta=10,0$ points). Cependant une augmentation de la perte d'appétit est mise en évidence 3 mois après le diagnostic pour ces patients. Un an après le diagnostic, la qualité de vie des patients âgés avec un cancer colorectal était globalement proche des données de référence européennes recueillies en population générale [158]. La comparaison entre la qualité de vie de survivants d'un cancer et d'une population de référence sans cancer fournit des informations sur l'existence de problèmes persistants liés à la maladie et dans cette population de patients âgés avec un cancer colorectal, les conséquences de la maladie ou de sa prise en charge sur la qualité de vie semblaient s'atténuer un an après le diagnostic.

Nous avons montré que la qualité de vie des patients au diagnostic, évaluée à l'aide du QLQ-C30, était significativement associée à leur survie. L'analyse multivariée mettait en évidence la valeur prédictive indépendante de la dimension fonctionnelle rôle (gêne dans les activités de tous les jours ou les activités de loisir). Les patients présentant une augmentation de la perte d'appétit de 10 points ou plus à 3 ou 6 mois [HR=2,5, (p=0,002) et HR=2,9, (p=0,003) respectivement] avaient un excès de risque de décès après cinq ans de suivis. Sachant que les patients avec un cancer du rectum ont plus de risque d'avoir une perte d'appétit, une attention particulière devrait être envisagée dans leur prise en charge.

D'autre part, la qualité de vie était significativement prédictive de la survie uniquement quand elle était évaluée par les patients eux-mêmes. En effet, la qualité de vie des patients estimée par le médecin traitant via l'Index de Spitzer n'amenait aucune information supplémentaire sur la survie des patients

après ajustement sur l'âge, le sexe et l'extension tumorale. Une analyse plus approfondie de la relation entre niveau de qualité de vie déclaré par le patient et niveau de qualité de vie perçu par le médecin a montré qu'il existait une faible concordance entre les deux appréciations. Une interaction, retrouvée dans la littérature, entre le genre du médecin et le genre du patient a été identifiée comme étant associée à une discordance entre les deux estimations. D'autres études prenant en compte de façon plus approfondies les caractéristiques des hétéro-évaluateurs ont mis en évidence l'expérience du professionnel de santé, sa charge de travail, l'ancienneté avec laquelle il connaît le patient, le temps passé à chacune des visites, mais aussi ses propres difficultés personnelles ou espérances vis-à-vis du traitement comme facteurs pouvant influencer l'appréciation de la qualité de vie des patients [54]. De leur côté, les patients pourraient ne pas exprimer leur ressenti réel vis-à-vis de leur qualité de vie.

5.2 Forces et limites de ce travail

L'intérêt majeur du projet de recherche est la réalisation d'une étude longitudinale sur une base de population et la prise en compte de l'ensemble des patients diagnostiqués avec un cancer colorectal entre 2003 et 2005 dans le département de la Saône et Loire. Elle permet de disposer, pour la première fois en France, de données évaluant l'impact à court et moyen terme du cancer colorectal sur la qualité de vie de patients âgés. Les cancers digestifs étant pris en charge en France sur des lieux de traitement différents et par des intervenants multiples, cette étude a nécessité une étroite collaboration entre les laboratoires d'anathomo-pathologistes, les médecins généralistes et le Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, collaboration qui a permis l'identification et la sollicitation dès le diagnostic des patients avec un cancer colorectal.

L'utilisation d'un questionnaire de qualité de vie validé en français et avec de bonnes propriétés psychométriques est un autre point fort de cette étude.

Par ailleurs, l'application des modèles mixtes pour l'analyse statistique a permis de prendre en compte l'ensemble des patients ayant rempli au moins un questionnaire, et pas uniquement les patients ayant répondu aux 4 temps d'étude. En effet l'analyse sur ces patients aurait été biaisée car ils sont plus jeunes, bénéficient plus fréquemment d'une chirurgie curative et présentent plus fréquemment un cancer du côlon que le reste de l'échantillon de répondants. De même, l'utilisation de la survie relative a permis de prendre en compte le risque de décès corrigé de la mortalité compétitive, particulièrement élevé dans cette population de patients âgés.

La principale limite de l'étude est le faible taux de réponse (environ 40% pour chaque temps d'étude) même s'il correspond au pourcentage qui peut être retrouvé dans ce type d'étude [159, 160].

La présence de données manquantes a plusieurs conséquences :

- L'échantillon n'est pas représentatif de la population ciblée les non-répondants étant plus âgés et diagnostiqués plus souvent avec un stade avancé. Leur survie relative à un an était inférieure

d'environ 20% à celle des répondants, correspondant à un excès de risque de décès dans la première année suivant le diagnostic. D'autre part leur survie relative à 5 ans était proche de la survie des répondants avec une mauvaise qualité de vie. Ces éléments peuvent refléter un lien entre non-réponse et caractéristiques des patients, ainsi qu'entre non-réponse et niveau de qualité de vie non-observée, laissant suspecter un mécanisme NMAR de la non-réponse. Malgré les efforts mis en œuvre dans les analyses, les données de cette étude peuvent donc être biaisées.

- Les données manquantes entraînent une perte de puissance statistique. Ceci pose en particulier un problème pour l'analyse longitudinale de la qualité de vie et l'analyse en sous-groupe, rendue nécessaire par l'existence d'une interaction entre la localisation cancéreuse et le temps de suivi. Ce manque de puissance pourrait expliquer l'absence de résultats significatifs concernant les facteurs influençant la qualité de vie des patients âgés avec un cancer du rectum. Les futures études s'intéressant à l'analyse longitudinale de la qualité de vie chez des patients présentant les mêmes caractéristiques devront prendre en compte l'existence de cette interaction dès la conception du protocole en particulier lors de la détermination du nombre de sujets nécessaires. D'autres hypothèses peuvent expliquer l'absence de résultats significatifs concernant l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la qualité de vie :

- le choix du moment de mesure de la qualité de vie, pourrait ne pas être adapté aux cycles de chimiothérapie ou de radiothérapie et ne correspondrait pas au maximum des effets secondaires aigus des traitements. Ces mesures ont en effet été réalisées à 3 mois, 6 mois et un an après le diagnostic, indépendamment de la date de traitement.

- un processus d'adaptation des patients (coping) pourrait générer un phénomène de response-shift dans l'évaluation de la qualité de vie qui pourrait intervenir dans la comparaison de l'effet de la radiothérapie ou de la chimiothérapie (néo)adjuvante. Bernard et al. [161] ont ainsi mis en évidence un processus de recalibration de la perception de la qualité de vie des patients avec un cancer du côlon ayant bénéficié d'une résection radicale. L'analyse du response shift n'était pas prévue dans le design de l'étude et des méthodes telles que le "then-test" ne peuvent pas être appliquées. Toutefois d'autres méthodes pourraient être intéressantes à réaliser a posteriori, tels que les modèles à équation structurelle (SEM Structural Equation Modeling) [162, 163].

On peut aussi noter que les facteurs analysés dans cette étude correspondent aux variables classiques citées dans la littérature scientifique. Le protocole de cette étude prévoyait d'analyser d'autres facteurs, notamment les conditions de vie socio-économiques du patient : statut marital, niveau d'étude, profession du patient et de son conjoint, lieu de vie, type d'habitat, propriétaire ou locataire, existence d'aide à domicile, degré d'isolement social, ressources et couverture sociale, moyen de transport. Certaines de ces variables n'ont pas été incluses dans les questionnaires patients (propriétaire ou locataire, ressources et couverture sociale, moyen de transport), d'autres ont été

posées uniquement dans le questionnaire initial. Les patients n'ayant pas souhaité participer à l'enquête au début de leur maladie mais ayant rejoint la cohorte plus tardivement n'ont pas eu l'opportunité de compléter ces données. En conséquence, la forte proportion de données manquantes pour ces variables n'a pas permis l'exploitation de ces informations.

Enfin le choix du seul QLQ-C30 pour évaluer la qualité de vie d'une population de patients âgés peut également être discuté. Un questionnaire spécifiquement adapté à la maladie étudiée (CR38) peut tout à fait se justifier si on souhaite estimer l'impact de la maladie et de son traitement sur la qualité de vie. Un questionnaire plus spécifiquement adapté aux patients âgés, tel que le questionnaire QLQ-ELD14 permettrait de mieux étudier l'impact de la maladie et des traitements sur les domaines qui concernent plus spécifiquement ces patients. Ce questionnaire n'était pas disponible lors de la réalisation de l'étude.

Conclusions et perspectives

6 CONCLUSIONS

Le cancer colorectal est une maladie qui touche majoritairement les patients âgés. Les évolutions dans la prise en charge des patients avec un cancer colorectal doivent prendre en compte non seulement les améliorations thérapeutiques (dépistage, traitement) mais aussi la qualité de vie des patients. Peu d'études se sont spécifiquement intéressées à la qualité de vie du patient âgé avec un cancer colorectal dans un contexte d'étude de population. Ce travail s'appuie sur les résultats d'une étude originale mise en place par le Registre Bourguignon des cancers digestifs.

Bien que limitée dans la généralisation de ses résultats en raison de la présence de données manquantes, cette étude suggère l'existence, quel que soit le traitement mis en œuvre, d'une amélioration de la qualité de vie plus précoce chez les patients avec un cancer du côlon, par rapport aux patients avec un cancer du rectum et un retour à une qualité de vie proche de la population générale un an après le diagnostic. De plus, la qualité de vie au diagnostic et plus particulièrement certaines dimensions est un facteur pronostique indépendant de la survie des patients quand elle est évaluée par le patient lui-même.

Cependant, de nouveaux traitements sont accessibles depuis la réalisation de cette étude. Il serait donc intéressant d'actualiser les données de cette étude afin d'étudier leur effet sur la qualité de vie.

Les résultats de ce travail ouvrent également différentes perspectives.

7 PERSPECTIVES

7.1 Analyses complémentaires sur la base actuelle des données

Les données recueillies dans le cadre de ce PHRC peuvent donner lieu à d'autres exploitations :

- **Différence Minimale Cliniquement Importante pour les patients âgés avec un cancer colorectal**

Un article basé sur les résultats présentés dans ce document est en cours de rédaction. Les résultats obtenus avec la méthode d'ancrage seront complétés par une méthode basée sur les distributions (Effect Size). Cette analyse permettra de fournir des éléments d'interprétation de l'évolution des scores de qualité de vie estimée à l'aide du QLQ-C30 dans une population de patients âgés pour les futures études portant sur cette thématique.

- **Analyse longitudinale de la qualité de vie par les modèles de type IRT**

La théorie de la réponse aux items (Item Response Theory, IRT) présente de nombreux avantages par rapport aux théories des tests classiques (Classical Test Theory CTT) dans l'analyse de données de qualité de vie [164]. Les modèles issus du modèle de Rasch figurent parmi les modèles les plus connus de cette théorie [165]. Il pourrait être intéressant de compléter l'analyse longitudinale présentée dans ce travail de recherche par la mise en œuvre de ces modèles plus récents.

- **Disparités géographiques et qualité de vie**

Une étude irlandaise basée les données de registre de population mettait en évidence l'existence de disparités géographiques de qualité de vie entre patients survivants (diagnostiqués au moins 8 mois avant la passation des questionnaires) atteints d'un cancer de la tête et du cou et vivant en zone rurale ou urbaine [166]. Les données du Registre Bourguignon des cancers digestifs permettent de disposer du lieu de résidence précis au moment du diagnostic. A partir de ces éléments, la typologie du lieu de résidence (zone rurale, urbaine, péri-urbaine) pourrait s'appuyer sur les zonages élaborés par l'INSEE et la relation entre qualité de vie et disparités géographiques pourrait être investiguée.

- **Disparités socio-économiques et qualité de vie**

Plusieurs études ont mis en évidence l'existence de disparités socio-économiques dans le dépistage, l'incidence des cancers, la précocité du diagnostic, la mortalité ou les résultats médicaux [167-171]. Cependant, chez ces patients, peu d'études s'intéressent à la relation entre la qualité de vie et les niveaux socio-économiques. Une étude portant sur les cancers de la prostate a montré que les hommes avec un niveau d'étude peu élevé avaient une qualité de vie plus mauvaise 6 mois après la fin de leur traitement et une moins bonne récupération de leur qualité de vie deux ans après le diagnostic, en

comparaison à des hommes avec un meilleur niveau d'études [172]. L'Indice européen de défavorisation [173], associé à l'adresse du patient au diagnostic, pourrait permettre d'estimer les caractéristiques socio-économiques des patients et d'investiguer, chez le patient âgé avec un cancer colorectal, la relation pouvant exister entre qualité de vie et situation socio-économiques.

7.2 Développement de messages de sensibilisations auprès des médecins et des patients sur l'évaluation de la qualité de vie des patients dans la pratique courante

La sensibilisation des médecins à la problématique de la qualité de vie dans leur pratique courante pourrait être envisagée, avec un bénéfice à la fois pour le médecin mais aussi et surtout le malade. En effet, l'évaluation en routine de la qualité de vie peut avoir des bénéfices dans la pratique clinique quotidienne. L'utilisation de données de qualité de vie peut faciliter la détection de problèmes physiques ou psychologiques. Utilisé en routine, les données de qualité de vie peuvent également être utiles dans le suivi de l'évolution de la maladie et l'impact des traitements prescrits [174-176]. Par ailleurs, ce recueil en routine permet d'améliorer la communication entre clinicien et patient, et d'améliorer ainsi la prise en charge de ce dernier [177].

A terme, de telles actions pourraient ainsi réduire les divergences qui existent entre la déclaration de la qualité de vie du patient et la perception de cette qualité de vie par le médecin, rendant potentiellement envisageable l'utilisation d'un tel proxy en particulier chez le sujet âgé en population générale.

7.3 La place des Registres des Cancers dans l'évaluation de la qualité de vie des patients

Le nombre de survivants d'un cancer augmente dans le monde entier en raison de la combinaison de l'augmentation du nombre de cas de cancers et de l'amélioration de la survie à 5 ans de ces patients. Le bien-être à long-terme de ces patients reçoit une attention croissante [178, 179]. Le 3^{ème} Plan Cancer (2014-2019) définit 17 objectifs prioritaires répartis en quatre "*ambitions*"[180]. L"*ambition*" numéro 2 "*Préserver la continuité et la qualité de vie*" souligne l'importance apportée à ce bien-être, plus particulièrement par ses objectifs spécifiques numéros 8 et 9 :

- Objectif spécifique 8 "*Réduire les risques de séquelles et de second cancer*", notamment en améliorant la connaissance des complications et des séquelles des cancers et de leurs traitements à court et moyen terme
- Objectif spécifique 9 "*Diminuer l'impact du cancer sur la vie personnelle*", en encourageant pour cela la recherche en sciences humaines et sociales et en santé publique afin de développer les connaissances sur la qualité de vie des patients, le retentissement psychosocial et les répercussions de la maladie plusieurs années après le diagnostic.

En raison de leur connaissance exhaustive des nouveaux cas et des survivants de cancers, les registres des Cancers devraient jouer un rôle important dans la réalisation de ces objectifs.

Dans ce contexte, peut-être est-il possible d'imaginer la mise en place, dans le futur, d'une structure s'inspirant du registre internet PROFILE (Patient Reported Outcomes Following Initial treatment and Long term Evaluation of Survivorship) développé par le Registre des Cancers d'Eindhoven au Pays-Bas [181, 182]. Une telle structure, reposant sur le recueil en ligne des données de qualité de vie, permettrait de collecter, en continue, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer afin d'évaluer les effets à long terme de la maladie et des traitements.

Elle permettrait, à terme, d'ajuster la stratégie thérapeutique aux besoins des patients, afin d'ajouter non seulement des années à la vie, mais de la qualité de vie aux années.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N: **Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides**. In. Edited by sanitaire Idv. Saint-Maurice (Fra); 2013.
2. **Situations démographiques et projections de population 2005-2050, scénario central**. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1089#sommaire]
3. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J: **Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study**. *Eur J Cancer* 2005, **41**(15):2297-2303.
4. Esbensen BA, Osterlind K, Roer O, Hallberg IR: **Quality of life of elderly persons with newly diagnosed cancer**. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004, **13**(5):443-453.
5. Mastracci TM, Hendren S, O'Connor B, McLeod RS: **The impact of surgery for colorectal cancer on quality of life and functional status in the elderly**. *Dis Colon Rectum* 2006, **49**(12):1878-1884.
6. Puts MT, Monette J, Girre V, Wolfson C, Monette M, Batist G, Bergman H: **Quality of life during the course of cancer treatment in older newly diagnosed patients. Results of a prospective pilot study**. *Ann Oncol* 2011, **22**(4):916-923.
7. **Registre bourguignon des cancers digestifs** [http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/temp/registre_cancers_digestifs_bourguignon.htm]
8. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L: **Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: Solid tumors**. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014, **62**(2):95-108.
9. **Dépistage et prévention du cancer colorectal - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS)** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_colon_vfinale_2013-08-30_vf_mel_2013-08-30_12-18-6_653.pdf]
10. Espey DK, Wu XC, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, Wingo PA, Howe HL, Ries LA, Miller BA *et al*: **Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives**. *Cancer* 2007, **110**(10):2119-2152.
11. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Levin TR *et al*: **Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology**. *CA Cancer J Clin* 2008, **58**(3):130-160.
12. Springer (ed.): **Survie des patients atteints de cancer en France - Etude des registres du réseau Francim**. Paris; 2007.
13. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T *et al*: **Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD)**. *Lancet Oncol* 2008, **9**(8):730-756.
14. Rollot F, Chauvenet M, Roche L, Hamza S, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM: **Long-term net survival in patients with colorectal cancer in France: an informative contribution of recent methodology**. *Dis Colon Rectum* 2013, **56**(10):1118-1124.
15. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J: **Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival**. *Gut* 2002, **51**(1):60-64.
16. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A: **Cancer treatment and survivorship statistics, 2014**. *CA Cancer J Clin* 2014.
17. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CM, Coebergh JW, Damhuis RA, Faivre J, Martinez-Garcia C, Pawlega J, Ponz de Leon M *et al*: **Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study**. *Gut* 2000, **47**(4):533-538.
18. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011** [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/]

19. Allemani C, Rachet B, Weir HK, Richardson LC, Lepage C, Faivre J, Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Baili P *et al*: **Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study**. *BMJ Open* 2013, **3**(9):e003055.
20. Consensus conference: **Prevention Screening and Management of the Colonic Cancers**. *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22**(3 Suppl):S1-295.
21. Association française de chirurgie: **Le choix thérapeutiques dans le cancer du rectum**; 2005.
22. Association Française de Chirurgie (ed.): **Recommandations pour la pratique clinique - Choix des thérapeutiques du cancer du rectum - Recommandations**; 2005.
23. Dekker JW, Gooiker GA, Bastiaannet E, van den Broek CB, van der Geest LG, van de Velde CJ, Tollenaar RA, Liefers GJ: **Cause of death the first year after curative colorectal cancer surgery; a prolonged impact of the surgery in elderly colorectal cancer patients**. *Eur J Surg Oncol* 2014.
24. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P: **Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer**. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD007046.
25. institut National du Cancer (ed.): **Les traitements du cancer du côlon**; 2010.
26. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ: **Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer**. *JAMA Surg* 2013, **148**(1):65-71.
27. Institut National du Cancer (ed.): **Les traitements du cancer du Rectum**; 2010.
28. Colorectal Cancer Collaborative Group: **Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review**. **Colorectal Cancer Collaborative Group**. *Lancet* 2000, **356**(9234):968-974.
29. **Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)**. *Qual Life Res* 1993, **2**(2):153-159.
30. Walters S (ed.): **Quality of Life Outcomes in Clinical Trials and Health-Care Evaluation**; 2009.
31. Wood-Dauphinee S: **Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going?** *J Clin Epidemiol* 1999, **52**(4):355-363.
32. Fairclough DL (ed.): **Design and analysis of quality of life studies in clinical trials**, Second Edition edn; 2010.
33. Kaplan RM, Bush JW: **Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis**. *Health Psychology* 1982, **1**(1):61-80.
34. Rodary C, Leplege A, Hill C: **[Evaluation of the quality of life in clinical research in cancerology]**. *Bull Cancer* 1998, **85**(2):140-148.
35. Osoba D: **What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology**. *Eur J Cancer* 1999, **35**(11):1565-1570.
36. de Haes J, Curran D, Young T, Bottomley A, Flechtner H, Aaronson N, Blazeby J, Bjordal K, Brandberg Y, Greimel E *et al*: **Quality of life evaluation in oncological clinical trials - the EORTC model**. **The EORTC Quality of Life Study Group**. *Eur J Cancer* 2000, **36**(7):821-825.
37. Moinpour CM: **Do quality of life assessments make a difference in the evaluation of cancer treatments?** *Control Clin Trials* 1997, **18**(4):311-317.
38. Trask PC, Hsu MA, McQuellon R: **Other paradigms: health-related quality of life as a measure in cancer treatment: its importance and relevance**. *Cancer J* 2009, **15**(5):435-440.
39. Johnson JR, Temple R: **Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs**. *Cancer Treat Rep* 1985, **69**(10):1155-1159.
40. Leplege A, Mesbah M, Marquis P: **[Preliminary analysis of the psychometric properties of the French version of an international questionnaire measuring the quality of life: the MOS SF-36 (version 1.1)]**. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43**(4):371-379.
41. Moret L, Chwalow J, Baudoin-Balleur C: **[Evaluation of quality of life: construction of a scale]**. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1993, **41**(1):65-71.

42. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D: **Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines.** *J Clin Epidemiol* 1993, **46**(12):1417-1432.
43. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J *et al*: **The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.** *J Clin Oncol* 1993, **11**(3):570-579.
44. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC *et al*: **The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.** *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**(5):365-376.
45. Sprangers MA, te Velde A, Aaronson NK: **The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38).** *European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer* 1999, **35**(2):238-247.
46. Whistance RN, Conroy T, Chie W, Costantini A, Sezer O, Koller M, Johnson CD, Pilkington SA, Arraras J, Ben-Josef E *et al*: **Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer.** *Eur J Cancer* 2009, **45**(17):3017-3026.
47. [<http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>]
48. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR: **Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians.** *J Chronic Dis* 1981, **34**(12):585-597.
49. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D: **Critical review of the international assessments of health-related quality of life.** *Qual Life Res* 1993, **2**(6):369-395.
50. Osoba D: **Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology.** *J Clin Oncol* 1994, **12**(3):608-616.
51. Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM: **Who should measure quality of life, the doctor or the patient?** *Br J Cancer* 1988, **57**(1):109-112.
52. Sprangers MA, Aaronson NK: **The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review.** *J Clin Epidemiol* 1992, **45**(7):743-760.
53. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ, Machin D: **Randomized trials with quality of life endpoints: are doctors' ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings?** *Qual Life Res* 1997, **6**(3):225-236.
54. Addington-Hall J, Kalra L: **Who should measure quality of life?** *BMJ* 2001, **322**(7299):1417-1420.
55. Sneeuw KC, Aaronson NK, Sprangers MA, Detmar SB, Wever LD, Schornagel JH: **Evaluating the quality of life of cancer patients: assessments by patients, significant others, physicians and nurses.** *Br J Cancer* 1999, **81**(1):87-94.
56. Sneeuw KC, Sprangers MA, Aaronson NK: **The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease.** *J Clin Epidemiol* 2002, **55**(11):1130-1143.
57. Dempster M, Donnelly M: **How well do elderly people complete individualised quality of life measures: an exploratory study.** *Qual Life Res* 2000, **9**(4):369-375.
58. Bernhard J, Cella DF, Coates AS, Fallowfield L, Ganz PA, Moinpour CM, Mosconi P, Osoba D, Simes J, Hurny C: **Missing quality of life data in cancer clinical trials: serious problems and challenges.** *Stat Med* 1998, **17**(5-7):517-532.
59. Fairclough DL (ed.): **Design and analysis of quality of life studies in clinical trials**, 2nd edition edn; 2010.
60. Young T, Maher J: **Collecting quality of life data in EORTC clinical trials--what happens in practice?** *Psychooncology* 1999, **8**(3):260-263.
61. Fielding S, Fayers PM, Ramsay CR: **Investigating the missing data mechanism in quality of life outcomes: a comparison of approaches.** *Health Qual Life Outcomes* 2009, **7**:57.
62. Fairclough DL, Peterson HF, Chang V: **Why are missing quality of life data a problem in clinical trials of cancer therapy?** *Stat Med* 1998, **17**(5-7):667-677.

63. Donaldson GW, Moinpour CM: **Learning to live with missing quality-of-life data in advanced-stage disease trials.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(30):7380-7384.
64. Rubin DB: **Inference and missing data.** *Biometrika* 1976, **63**(2):581-592.
65. Troxel AB, Fairclough DL, Curran D, Hahn EA: **Statistical analysis of quality of life with missing data in cancer clinical trials.** *Stat Med* 1998, **17**(5-7):653-666.
66. Hamidou Z, Dabakuyo TS, Mercier M, Fraisse J, Causeret S, Tixier H, Padeano MM, Loustalot C, Cuisenier J, Sauzedde JM *et al*: **Time to deterioration in quality of life score as a modality of longitudinal analysis in patients with breast cancer.** *Oncologist* 2011, **16**(10):1458-1468.
67. Anota A, Hamidou Z, Paget-Bailly S, Chibaudel B, Bascoul-Mollevi C, Auquier P, Westeel V, Fiteni F, Borg C, Bonnetain F: **Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization?** *Qual Life Res* 2013.
68. Schwartz CE, Sprangers MA: **Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research.** *Soc Sci Med* 1999, **48**(11):1531-1548.
69. Sprangers MA, Schwartz CE: **Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model.** *Soc Sci Med* 1999, **48**(11):1507-1515.
70. Schwartz CE, Sprangers MA: **Guidelines for improving the stringency of response shift research using the thentest.** *Qual Life Res* 2010, **19**(4):455-464.
71. Liang MH: **Longitudinal construct validity: establishment of clinical meaning in patient evaluative instruments.** *Med Care* 2000, **38**(9 Suppl):II84-90.
72. Lydick E, Epstein RS: **Interpretation of quality of life changes.** *Qual Life Res* 1993, **2**(3):221-226.
73. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: **Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(1):139-144.
74. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH: **Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference.** *Control Clin Trials* 1989, **10**(4):407-415.
75. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR: **An integrated method to determine meaningful changes in health-related quality of life.** *J Clin Epidemiol* 2004, **57**(11):1153-1160.
76. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR: **Defining clinically meaningful change in health-related quality of life.** *J Clin Epidemiol* 2003, **56**(5):395-407.
77. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J: **Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes.** *J Clin Epidemiol* 2008, **61**(2):102-109.
78. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F: **The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(8):1355-1363.
79. Osoba D: **Translating the science of patient-reported outcomes assessment into clinical practice.** *J Natl Cancer Inst Monogr* 2007(37):5-11.
80. Montazeri A: **Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008.** *Health Qual Life Outcomes* 2009, **7**:102.
81. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, Osoba D, Bjordal K, Bottomley A: **Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials.** *Lancet Oncol* 2009, **10**(9):865-871.
82. Braun DP, Gupta D, Grutsch JF, Staren ED: **Can changes in health related quality of life scores predict survival in stages III and IV colorectal cancer?** *Health Qual Life Outcomes* 2011, **9**:62.
83. Earlam S, Glover C, Fordy C, Burke D, Allen-Mersh TG: **Relation between tumor size, quality of life, and survival in patients with colorectal liver metastases.** *J Clin Oncol* 1996, **14**(1):171-175.
84. Lis CG, Gupta D, Granick J, Grutsch JF: **Can patient satisfaction with quality of life predict survival in advanced colorectal cancer?** *Support Care Cancer* 2006, **14**(11):1104-1110.

85. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC: **The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer.** *Br J Cancer* 2008, **98**(5):888-893.
86. Efficace F, Bottomley A, Coens C, Van Steen K, Conroy T, Schoffski P, Schmoll H, Van Cutsem E, Kohne CH: **Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer?** *Eur J Cancer* 2006, **42**(1):42-49.
87. Grande GE, Farquhar MC, Barclay SI, Todd CJ: **Quality of life measures (EORTC QLQ-C30 and SF-36) as predictors of survival in palliative colorectal and lung cancer patients.** *Palliat Support Care* 2009, **7**(3):289-297.
88. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D: **Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer.** *Eur J Cancer* 2002, **38**(10):1351-1357.
89. Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Heffner KL, Loving TJ, Glaser R: **Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer.** *Ann Oncol* 2002, **13 Suppl 4**:165-169.
90. Garssen B: **Psycho-oncology and cancer: linking psychosocial factors with cancer development.** *Ann Oncol* 2002, **13 Suppl 4**:171-175.
91. Johnson C, Fitzsimmons D, Gilbert J, Arrarras JI, Hammerlid E, Bredart A, Ozmen M, Dilektasli E, Coolbrandt A, Kenis C *et al*: **Development of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer: The EORTC QLQ-ELD15.** *Eur J Cancer* 2010, **46**(12):2242-2252.
92. Fédération Nationale Des Centres De Lutte Contre Le Cancer: **Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon;** 2003.
93. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM: **Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study.** *J Clin Epidemiol* 1999, **52**(1):27-37.
94. Morero JF, Rainfray M, Mitry E (eds.): **Les cancers digestifs du sujet âgé.** Paris: Springer; 2010.
95. Aapro MS: **The frail are not always elderly.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(10):2121-2122.
96. Woodhouse KW, Wynne H, Baillie S, James OF, Rawlins MD: **Who are the frail elderly?** *Q J Med* 1988, **68**(255):505-506.
97. Woodhouse KW, O'Mahony MS: **Frailty and ageing.** *Age Ageing* 1997, **26**(4):245-246.
98. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K: **Frailty in elderly people.** *Lancet* 2013, **381**(9868):752-762.
99. Rockwood K: **Frailty and its definition: a worthy challenge.** *J Am Geriatr Soc* 2005, **53**(6):1069-1070.
100. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G *et al*: **Frailty in older adults: evidence for a phenotype.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, **56**(3):M146-156.
101. Song X, Mitnitski A, Rockwood K: **Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation.** *J Am Geriatr Soc* 2010, **58**(4):681-687.
102. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate JM, Louafi S, Mansourbakht T, Bonnetain F, Attar A *et al*: **Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study.** *Oncology* 2011, **81**(5-6):395-402.
103. Barret M, Antoun S, Dalban C, Malka D, Mansourbakht T, Zaanani A, Latko E, Taieb J: **Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer.** *Nutr Cancer* 2014, **66**(4):583-589.
104. Antoun S, Borget I, Lanoy E: **Impact of sarcopenia on the prognosis and treatment toxicities in patients diagnosed with cancer.** *Curr Opin Support Palliat Care* 2013, **7**(4):383-389.
105. Balducci L, Ades T, Carbone PP, Friedman M, Fulmer T, Galakotos A, Yancik R: **Cancer control and the older person. Issues in treatment.** *Cancer* 1991, **68**(11 Suppl):2527-2529.

106. Iversen LH: **Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark.** *Dan Med J* 2012, **59**(4):B4428.
107. Doat S, Thiebaut A, Samson S, Ricordeau P, Guillemot D, Mitry E: **Elderly patients with colorectal cancer: treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study.** *Eur J Cancer* 2014, **50**(7):1276-1283.
108. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, Koperna T, Longo WE, Wiggers T, Zbar AP: **The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force.** *Eur J Cancer* 2004, **40**(7):926-938.
109. Neary WD, Foy C, Heather BP, Earnshaw JJ: **Identifying high-risk patients undergoing urgent and emergency surgery.** *Ann R Coll Surg Engl* 2006, **88**(2):151-156.
110. Keller SM, Markovitz LJ, Wilder JR, Aufses AH, Jr.: **Emergency and elective surgery in patients over age 70.** *Am Surg* 1987, **53**(11):636-640.
111. Davis P, Hayden J, Springer J, Bailey J, Molinari M, Johnson P: **Prognostic factors for morbidity and mortality in elderly patients undergoing acute gastrointestinal surgery: a systematic review.** *Can J Surg* 2014, **57**(2):E44-52.
112. Bufalari A, Ferri M, Cao P, Cirocchi R, Bisacci R, Moggi L: **Surgical care in octogenarians.** *Br J Surg* 1996, **83**(12):1783-1787.
113. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, Choudat L, Sobhani I, Mentre F, Soule JC: **Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment.** *Crit Rev Oncol Hematol* 2009, **71**(3):249-257.
114. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB: **Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer.** *J Natl Cancer Inst* 2001, **93**(11):850-857.
115. Martijn H, Vulto JC: **Should radiotherapy be avoided or delivered differently in elderly patients with rectal cancer?** *Eur J Cancer* 2007, **43**(15):2301-2306.
116. Jorgensen ML, Young JM, Dobbins TA, Solomon MJ: **Does patient age still affect receipt of adjuvant therapy for colorectal cancer in New South Wales, Australia?** *J Geriatr Oncol* 2014.
117. Dobie SA, Baldwin LM, Dornitz JA, Matthews B, Billingsley K, Barlow W: **Completion of therapy by Medicare patients with stage III colon cancer.** *J Natl Cancer Inst* 2006, **98**(9):610-619.
118. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G: **A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients.** *N Engl J Med* 2001, **345**(15):1091-1097.
119. Dobie SA, Warren JL, Matthews B, Schwartz D, Baldwin LM, Billingsley K: **Survival benefits and trends in use of adjuvant therapy among elderly stage II and III rectal cancer patients in the general population.** *Cancer* 2008, **112**(4):789-799.
120. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ: **Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(25):4085-4091.
121. El Shayeb M, Scarfe A, Yasui Y, Winget M: **Reasons physicians do not recommend and patients refuse adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population based chart review.** *BMC Res Notes* 2012, **5**:269.
122. Mahoney T, Kuo YH, Topilow A, Davis JM: **Stage III colon cancers: why adjuvant chemotherapy is not offered to elderly patients.** *Arch Surg* 2000, **135**(2):182-185.
123. Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L, Hudis C: **Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older.** *Crit Rev Oncol Hematol* 2003, **46**(2):121-126.
124. Newcomb PA, Carbone PP: **Cancer treatment and age: patient perspectives.** *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**(19):1580-1584.
125. Townsley CA, Chan KK, Pond GR, Marquez C, Siu LL, Straus SE: **Understanding the attitudes of the elderly towards enrolment into cancer clinical trials.** *BMC Cancer* 2006, **6**:34.

126. Basche M, Baron AE, Eckhardt SG, Balducci L, Persky M, Levin A, Jackson N, Zeng C, Vranas P, Steiner JF: **Barriers to enrollment of elderly adults in early-phase cancer clinical trials.** *J Oncol Pract* 2008, **4**(4):162-168.
127. Anchisi A, Hugentobler V: **Accepter une chimiothérapie après 70 ans : une décision qui se mesure a postériori.** In: *Journées d'Etudes "L'âge et le pouvoir en question"*. Edited by Descartes UP. Paris; 2007.
128. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, Lacombe D, Monfardini S, Scalliet P, Wildiers H: **EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient.** *Eur J Cancer* 2010, **46**(9):1502-1513.
129. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC, Glimelius B, Sastre J, Mitry E, Van Cutsem E, Gosney M, Kohne CH, Aapro M: **Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations.** *Ann Oncol* 2009, **20**(1):5-16.
130. Balducci L, Extermann M: **Management of cancer in the older person: a practical approach.** *Oncologist* 2000, **5**(3):224-237.
131. Balducci L: **New paradigms for treating elderly patients with cancer: the comprehensive geriatric assessment and guidelines for supportive care.** *J Support Oncol* 2003, **1**(4 Suppl 2):30-37.
132. Balducci L: **Ageing, frailty, and chemotherapy.** *Cancer Control* 2007, **14**(1):7-12.
133. Farquhar M: **Elderly people's definitions of quality of life.** *Soc Sci Med* 1995, **41**(10):1439-1446.
134. Bowling A, Gabriel Z, Dykes J, Dowding LM, Evans O, Fleissig A, Banister D, Sutton S: **Let's ask them: a national survey of definitions of quality of life and its enhancement among people aged 65 and over.** *Int J Aging Hum Dev* 2003, **56**(4):269-306.
135. Gabriel Z, Bowling A: **Quality of life from the perspectives of older people.** *Ageing and Society* 2004, **24**(05):675-691.
136. Wilhelmson K, Andersson C, Waern M, Allebeck P: **Elderly people's perspectives on quality of life.** *Ageing and Society* 2005, **25**(4):585-600.
137. Xavier FM, Ferraz MP, Marc N, Escosteguy NU, Moriguchi EH: **Elderly people's definition of quality of life.** *Rev Bras Psiquiatr* 2003, **25**(1):31-39.
138. Alesii A, Mazzarella F, Mastrilli E, Fini M: **The elderly and quality of life: current theories and measurements.** *G Ital Med Lav Ergon* 2006, **28**(3 Suppl 2):99-103.
139. Fitzsimmons D, Gilbert J, Howse F, Young T, Arraras JI, Bredart A, Hawker S, George S, Aapro M, Johnson CD: **A systematic review of the use and validation of health-related quality of life instruments in older cancer patients.** *Eur J Cancer* 2009, **45**(1):19-32.
140. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S: **Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3).** *Eur J Cancer* 1998, **34**(9):1381-1389.
141. Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y: **Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30--reference values from a large sample of Swedish population.** *Acta Oncol* 2000, **39**(4):477-484.
142. Schwarz R, Hinz A: **Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population.** *Eur J Cancer* 2001, **37**(11):1345-1351.
143. Wheelwright S, Darlington AS, Fitzsimmons D, Fayers P, Arraras JI, Bonnetain F, Brain E, Bredart A, Chie WC, Giesinger J *et al*: **International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer.** *Br J Cancer* 2013, **109**(4):852-858.
144. Fang J, Power M, Lin Y, Zhang J, Hao Y, Chatterji S: **Development of short versions for the WHOQOL-OLD module.** *Gerontologist* 2012, **52**(1):66-78.
145. Power M, Quinn K, Schmidt S: **Development of the WHOQOL-old module.** *Qual Life Res* 2005, **14**(10):2197-2214.
146. Leplege A, Perret-Guillaume C, Ecosse E, Hervy MP, Ankri J, von Steinbuchel N: **[A new instrument to measure quality of life in older people: The French version of the WHOQOL-OLD].** *Rev Med Interne* 2013, **34**(2):78-84.

147. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** *J Chronic Dis* 1987, **40**(5):373-383.
148. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A: **EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition).** Brussels: EORTC; 2001.
149. Sarfati D, Blakely T, Pearce N: **Measuring cancer survival in populations: relative survival vs cancer-specific survival.** *Int J Epidemiol* 2010, **39**(2):598-610.
150. Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L: **Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion.** *Stat Med* 1990, **9**(5):529-538.
151. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T: **Regression models for relative survival.** *Stat Med* 2004, **23**(1):51-64.
152. Hills M, Rachet B, Falcaro M: **strel2: A command for estimating excess hazard and relative survival in large population-based studies - st0330.** *Stata Journal* 2014, **14**(1).
153. Everitt BS: **Cluster Analysis, 5th Edition.** In. Edited by Wiley; 2011.
154. Landis JR, Koch GG: **The measurement of observer agreement for categorical data.** *Biometrics* 1977, **33**(1):159-174.
155. Cella D, Hahn EA, Dineen K: **Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening.** *Qual Life Res* 2002, **11**(3):207-221.
156. Ward MM, Guthrie LC, Alba M: **Dependence of the minimal clinically important improvement on the baseline value is a consequence of floor and ceiling effects and not different expectations by patients.** *J Clin Epidemiol* 2014, **67**(6):689-696.
157. Rouquette A, Blanchin M, Sebille V, Guillemin F, Cote SM, Falissard B, Hardouin JB: **The minimal clinically important difference determined using item response theory models: an attempt to solve the issue of the association with baseline score.** *J Clin Epidemiol* 2014, **67**(4):433-440.
158. Hinz A, Singer S, Brahler E: **European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies.** *Acta Oncol* 2014, **53**(7):958-965.
159. Caravati-Jouvencaux A, Launoy G, Klein D, Henry-Amar M, Abeilard E, Danzon A, Pozet A, Velten M, Mercier M: **Health-related quality of life among long-term survivors of colorectal cancer: a population-based study.** *Oncologist* 2011, **16**(11):1626-1636.
160. Klein D, Mercier M, Abeilard E, Puyraveau M, Danzon A, Dalstein V, Pozet A, Guizard AV, Henry-Amar M, Velten M: **Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study.** *Breast Cancer Res Treat* 2011, **129**(1):125-134.
161. Bernhard J, Hurny C, Maibach R, Herrmann R, Laffer U: **Quality of life as subjective experience: reframing of perception in patients with colon cancer undergoing radical resection with or without adjuvant chemotherapy.** **Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK).** *Ann Oncol* 1999, **10**(7):775-782.
162. Schwartz CE, Ahmed S, Sawatzky R, Sajobi T, Mayo N, Finkelstein J, Lix L, Verdam MG, Oort FJ, Sprangers MA: **Guidelines for secondary analysis in search of response shift.** *Qual Life Res* 2013, **22**(10):2663-2673.
163. Oort FJ: **Using structural equation modeling to detect response shifts and true change.** *Qual Life Res* 2005, **14**(3):587-598.
164. Cappelleri JC, Jason Lundy J, Hays RD: **Overview of classical test theory and item response theory for the quantitative assessment of items in developing patient-reported outcomes measures.** *Clin Ther* 2014, **36**(5):648-662.
165. Rasch G (ed.): **Probabilistic models for some intelligence and attainment tests.** Chicago 1980.
166. Thomas AA, Timmons A, Molcho M, Pearce A, Gallagher P, Butow P, O'Sullivan E, Gooberman-Hill R, O'Neill C, Sharp L: **Quality of life in urban and rural settings: A study of head and neck cancer survivors.** *Oral Oncol* 2014, **50**(7):676-682.
167. Harvei S, Kravdal O: **The importance of marital and socioeconomic status in incidence and survival of prostate cancer. An analysis of complete Norwegian birth cohorts.** *Prev Med* 1997, **26**(5 Pt 1):623-632.

168. Konski A, Berkey BA, Kian Ang K, Fu KK: **Effect of education level on outcome of patients treated on Radiation Therapy Oncology Group Protocol 90-03.** *Cancer* 2003, **98**(7):1497-1503.
169. Mackenbach JP, Huisman M, Andersen O, Bopp M, Borgan JK, Borrell C, Costa G, Deboosere P, Donkin A, Gadeyne S *et al*: **Inequalities in lung cancer mortality by the educational level in 10 European populations.** *Eur J Cancer* 2004, **40**(1):126-135.
170. Baade PD, Turrell G, Aitken JF: **A multilevel study of the determinants of area-level inequalities in colorectal cancer survival.** *BMC Cancer* 2010, **10**:24.
171. Dejardin O, Bouvier AM, Herbert C, Velten M, Buemi A, Delafosse P, Maarouf N, Bouteux S, Launoy G: **Social and geographic disparities in access to reference care site for patients with colorectal cancer in France.** *Br J Cancer* 2005, **92**(10):1842-1845.
172. Knight SJ, Latini DM, Hart SL, Sadetsky N, Kane CJ, DuChane J, Carroll PR: **Education predicts quality of life among men with prostate cancer cared for in the Department of Veterans Affairs: a longitudinal quality of life analysis from CaPSURE.** *Cancer* 2007, **109**(9):1769-1776.
173. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, Lang T, Launoy G: **Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version.** *J Epidemiol Community Health* 2012, **66**(11):982-989.
174. Greenhalgh J, Meadows K: **The effectiveness of the use of patient-based measures of health in routine practice in improving the process and outcomes of patient care: a literature review.** *J Eval Clin Pract* 1999, **5**(4):401-416.
175. Espallargues M, Valderas JM, Alonso J: **Provision of feedback on perceived health status to health care professionals: a systematic review of its impact.** *Med Care* 2000, **38**(2):175-186.
176. McHorney CA: **Health status assessment methods for adults: past accomplishments and future challenges.** *Annu Rev Public Health* 1999, **20**:309-335.
177. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK: **Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2002, **288**(23):3027-3034.
178. Ganz PA: **Why and how to study the fate of cancer survivors: observations from the clinic and the research laboratory.** *Eur J Cancer* 2003, **39**(15):2136-2141.
179. Oberguggenberger A, Hubalek M, Sztankay M, Meraner V, Beer B, Oberacher H, Giesinger J, Kemmler G, Egle D, Gamper EM *et al*: **Is the toxicity of adjuvant aromatase inhibitor therapy underestimated? Complementary information from patient-reported outcomes (PROs).** *Breast Cancer Res Treat* 2011, **128**(2):553-561.
180. **Plan Cancer 2014-2019** [<http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer?gclid=CKaWrO-Jz78CFckSwwodxBgAkg>]
181. **Patient Reported Outcomes Following Initial treatment and Long term Evaluation** [<http://www.profilesregistry.nl/>]
182. van de Poll-Franse LV, Horevoorts N, van Eenbergen M, Denollet J, Roukema JA, Aaronson NK, Vingerhoets A, Coebergh JW, de Vries J, Essink-Bot ML *et al*: **The Patient Reported Outcomes Following Initial treatment and Long term Evaluation of Survivorship registry: scope, rationale and design of an infrastructure for the study of physical and psychosocial outcomes in cancer survivorship cohorts.** *Eur J Cancer* 2011, **47**(14):2188-2194.

ANNEXES

ANNEXE 1

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS COLORECTAUX

Stades AJCC-UICC 6^{ème} édition 2002

Taille tumeur primitive (T)	
Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou chorionique sans extension à la sous-muqueuse
T1	Envahissement de la sous-muqueuse sans la dépasser
T2	Envahissement de la musculuse sans la dépasser
T3	Envahissement de la sous-séreuse (sans atteindre le revêtement mésothélial) et du tissu péricolique non péritonéalisé ou du tissu périrectal
T4	Envahissement des organes de voisinage en perforant le péritoine viscéral
Ganglions régionaux* (N)	
N0	pas d'adénopathie régionale
N1	1 à 3 adénopathies métastatiques régionales
N2	4 adénopathies métastatiques régionales ou plus
Nx	adénopathies régionales non évaluées
Métastases (M)	
M0	pas de métastase
M1	métastases à distance (dont ganglions iliaques externes ou iliaques communs)
Mx	statut métastatique inconnu

* l'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Si les ganglions lymphatiques examinés sont négatifs mais que le nombre habituellement réséqué n'est pas atteint, classer pN0

Classification en stades

<i>Stades</i>	<i>TNM</i>		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1 - T2	N0	M0
Stade IIa	T3	N0	M0
Stade IIb	T4	N0	M0
Stade IIIa	T1 – T2	N1	M0
Stade IIIb	T3 – T4	N1	M0
Stade IIIc	Tout T	N2	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Classification R0 R1 R2

Résidu tumoral	Limites d'exérèse
R0*	saines avec absence de résidu tumoral microscopique
R1	non saines avec présence de résidu microscopique
R2	présence d'un résidu macroscopique mentionné par le chirurgien

*quand les marges sont inférieures à 1 mm, elles doivent être considérées comme envahies et classées R1

ANNEXE 2

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en **entourant le chiffre** qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Votre date de naissance (jj/mm/aaaa) : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aaaa) : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller au W.C ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal de cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4

ANNEXE 3

INDEX DE QUALITE DE VIE (d'après SPITZER)

ACTIVITE : pendant la semaine écoulée

- a travaillé ou étudié à temps plein ou presque ; ou s'est occupé de sa maison ; ou a participé à des activités bénévoles (retraité ou non) 2
- a travaillé ou étudié ; ou s'est occupé de sa maison ; ou a participé à des activités bénévoles, mais avec une assistance importante ou une réduction significative des heures de travail, ou des horaires adaptés ; ou a été en congé maladie 1
- n'a pas été apte à travailler ou à étudier ni à s'occuper de sa maison 0

VIE QUOTIDIENNE : pendant la semaine écoulée

- a été capable de s'alimenter seul, de se laver, s'habiller ; d'utiliser les transports en commun ou de conduire lui-même sa voiture 2
- a nécessité une assistance (autre personne ou équipement spécial) pour les activités quotidiennes et les transports, mais a pu effectuer de petits travaux 1
- n'a pas été capable d'assurer ses soins personnels ni aucun petit travail et/ou n'a pas quitté son lieu de résidence (domicile – hôpital) 0

SANTE : pendant la semaine écoulée

- a semblé se sentir bien ou a dit « se sentir bien » la plupart du temps 2
- a manqué d'énergie ou ne s'est pas senti « dans son assiette » un peu plus fréquemment que d'habitude 1
- s'est senti très malade ou très « mal fichu », paraissant faible et fatigué, la plupart du temps ; ou était inconscient 0

SOUTIEN : pendant la semaine écoulée

- a eu de bonnes relations avec les autres, et a reçu un vrai soutien de la part d'au moins un membre de sa famille et/ou un ami 2
- le soutien reçu, ou perçu, a été limité de la part de la famille ou d'amis en raison même de sa condition de malade 1
- le soutien de la famille ou des amis a été peu fréquent ou seulement en cas de nécessité absolue ; ou le patient était inconscient 0

ATTITUDE GENERALE : pendant la semaine écoulée

- a paru généralement calme et d'esprit positif, acceptant et assumant bien ses conditions de vie, y compris son environnement 2
- s'est senti parfois inquiet car n'assumant pas parfaitement ses conditions de vie ou a eu des périodes manifestes d'angoisse ou de dépression 1
- a été sérieusement désorienté ou paralysé par la peur ou chroniquement angoissé et déprimé ; ou a été inconscient 0

SCORE

... / 10

Quel degré de fiabilité attribuez-vous à ce questionnaire ?

totale- ment fiable: 1	fiable: 2	assez fiable: 3	peu fiable: 4	très peu fiable: 5	aucune confiance : 6
------------------------------	--------------	--------------------	------------------	-----------------------	-------------------------

ANNEXE 4

Questionnaire à compléter par le patient

Merci de répondre vous-même à ces questions en entourant les propositions qui correspondent le mieux à votre état.

Statut marital : Célibataire Marié(e) Veuf(ve) Divorcé(e)

Niveau d'étude : Primaire Secondaires Enseignement supérieur

Profession : En période d'activité : -----
Profession du conjoint pour les femmes au foyer : -----

Résidence : A domicile Chez les enfants En institution
Vivez-vous seul ? : Oui Non

Type d'habitat : Appartement Maison Institution

Aide à domicile : Aide-ménagère Aide-soignante Infirmière
Garde-malade Voisins Famille
Auxiliaire de vie Repas fournis par la commune

Commentaire

ANNEXE 5

Nom Prénom du patient :

Date de naissance :

Echelle de Performance

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

0 : activité normale

1 : patient ambulatoire mais activité physique modérément limitée

2 : alitement pendant moins de la moitié des heures normales d'éveil

3 : alitement pendant plus de la moitié des heures normales d'éveil

4 : alitement constant

ANNEXE 6

INDEX DE COMORBIDITE DE CHARLSON

Comorbidité	<input type="checkbox"/>	REGLES DE REMPLISSAGE	Poids
Infarctus du myocarde	<input type="checkbox"/>	ATCD documenté d'IDM	1
OAP cardiogénique	<input type="checkbox"/>	ATCD d'OAP symptomatique répondant au traitement spécifique	1
Artériopathie	<input type="checkbox"/>	Claudication intermittente, pontage artériel, gangrène, ischémie aiguë, anévrisme > 6 cm	1
AVC ou AIT	<input type="checkbox"/>	ATCD d'AVC ou AIT sauf si absence de séquelles ou Séquelles mineures	1
Démence	<input type="checkbox"/>	Déficit cognitif chronique	1
Atteinte pulmonaire chronique	<input type="checkbox"/>	Dyspnée symptomatique due à une insuffisance respiratoire chronique (asthme inclus)	1
Connectivite	<input type="checkbox"/>	Lupus, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde...	1
Ulcère gastro-duodéal	<input type="checkbox"/>	ATCD de traitement pour UGD	1
Hépatopathie peu sévère	<input type="checkbox"/>	Cirrhose sans HTP, hépatite chronique	1
Hépatopathie modérée ou sévère	<input type="checkbox"/>	Cirrhose avec HTP, rupture de VO	3
Diabète sans complication	<input type="checkbox"/>	Diabète traité	1
Diabète compliqué	<input type="checkbox"/>	Rétinopathie, neuropathie, néphropathie	2
Hémiplégie	<input type="checkbox"/>	Hémiplégie ou tétraplégie	2
Néphropathie modérée ou sévère	<input type="checkbox"/>	Créatinine >3 mg/dl (265µmol/l), dialyse, transplantation	2
2 ^{ème} tumeur solide (non métastatique)	<input type="checkbox"/>	Traitement initial dans les 5 dernières années (tumeurs cutanées non mélaniques ou cancers cervicaux in situ exclus)	2
2 ^{ème} tumeur solide métastatique	<input type="checkbox"/>		6
Leucémie	<input type="checkbox"/>	LMC, LLC, LAM, LAL, Vaquez	2
Lymphome, myélome multiple	<input type="checkbox"/>	LNH, Hodgkin's, Waldenström, myélome multiple	2
SIDA	<input type="checkbox"/>		6

Score= somme des poids

Thèse d'Université - Evelyne Fournier – Université de Franche-Comté
**Estimation et rôle pronostique de la qualité de vie des patients âgés atteints d'un cancer colorectal.
Etude à partir d'un registre de population**

Résumé

Par sa fréquence et sa gravité, le cancer colorectal pose un problème majeur de santé publique en France et touche majoritairement les sujets âgés. Dans cette population, le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie ressentie est une préoccupation importante de la prise en charge thérapeutique. Très peu d'études évaluant la qualité de vie au diagnostic des patients âgés avec un cancer colorectal, son évolution à court et moyen terme et son impact sur la survie des patients ont été menées en population générale. Ce travail s'appuie sur une étude de population réalisée par le Registre Bourguignon des cancers digestifs portant sur les patients âgés de 65 ans ou plus et diagnostiqués entre 2003 et 2005 en Saône et Loire. La qualité de vie a été mesurée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC et par l'Index de Spitzer, renseignés respectivement par les patients et les médecins traitants au moment du diagnostic, 3 mois, 6 mois et 12 mois après.

Parmi les 401 patients éligibles, 246 ont renvoyé un questionnaire à au moins un des temps d'étude, dont 156 au diagnostic. Les non-répondeurs à l'ensemble de l'étude étaient plus âgés et diagnostiqués avec un stade tumoral plus avancé, notamment parmi les patients avec un cancer du côlon.

La qualité de vie des patients s'améliorait avec le temps, à partir de 3 mois pour les cancers du côlon et 6 mois pour les cancers du rectum. Elle n'était pas modifiée par la présence de traitements adjuvants ni par la visée curative ou palliative de la prise en charge. La qualité de vie au diagnostic était un facteur pronostique indépendant de la survie des patients quand elle était évaluée par les patients eux-mêmes. Une augmentation de la perte d'appétit à 3 ou 6 mois était significativement associée à une moins bonne survie des patients, après ajustement sur l'âge, le sexe et le stade tumoral. La concordance entre le niveau de qualité de vie déclaré par les patients et l'appréciation de la qualité de vie par le médecin traitant était moyenne à faible.

En conclusion, cette étude montre que la mesure de la qualité de vie est un facteur important dans l'évaluation de la prise en charge du patient âgé avec un cancer du côlon ou du rectum. Chez ces patients, l'administration d'un traitement adjuvant n'entraîne pas d'altération de la qualité de vie à court et moyen terme, confirmant la nécessité de ne pas prendre uniquement en compte l'âge chronologique lors de la décision thérapeutique. Enfin, elle souligne l'importance de l'évaluation de la qualité de vie par le patient lui-même, y compris dans un contexte d'étude épidémiologique en population réalisée auprès de patients âgés dont il est parfois difficile d'obtenir la participation à une étude.

***Mots clés :** cancer colorectal, qualité de vie, survie, patient âgé, étude populationnelle, étude prospective*

Summary

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in France and predominantly affects older patients. In this population, maintaining or improving quality of life level should be considered as a goal when deciding cancer treatment. To date, few studies evaluating the baseline quality of life of older colorectal cancer patients, its short term evolution and its prognosis value on patients' survival have been performed in the context of a population-based study. This work is based on a prospective longitudinal cohort study performed by the Burgundy Digestive Cancer Registry. All patients aged 65 and over, diagnosed with a new colorectal cancer and registered by the Registry between 2003 and 2005 were eligible. Patients were asked to complete the EORTC QLQ-C30 QoL questionnaire at inclusion and at 3, 6 and 12 months after diagnosis. The Spitzer Index was completed by each general practitioner at the same time points.

Among the 401 eligible patients, 246 fulfilled at least one questionnaire among the four expected. Among them 156 replied to the baseline assessment. Non-respondents were older and diagnosed with a more advanced cancer stage, more specifically among colon cancer patients.

Patients' quality of life improved with time, as soon as 3 months after diagnosis for colon cancer patients, this improvement being delayed to 6 months for rectal cancer patients. Quality of life was affected neither by the presence of adjuvant treatment, nor by the palliative or curative intent of cares. Quality of life was an independent prognosis factor of survival, only when assessed by patients themselves. Increased appetite loss 3 or 6 months after diagnosis, compared to baseline level, was significantly linked with lower survival after adjustment on age, gender and tumor extension. The agreement between the levels of quality of life declared by patients and the level of quality of life estimated by patients' general practitioner was low.

In conclusion, this study shows that quality of life is of major importance when evaluating elderly colorectal cancer patients' care. For those patients, adjuvant treatment did not seem to impact quality of life or its evolution with time, suggesting that chronological age should not determine candidacy for treatments. Lastly, it underlines the value of elderly patients' rating of their quality of life in the context of a population based study, even if getting this assessment is challenging.

***Key-words:** colorectal cancer, quality of life, survival, older patients, population-based study, prospective study*