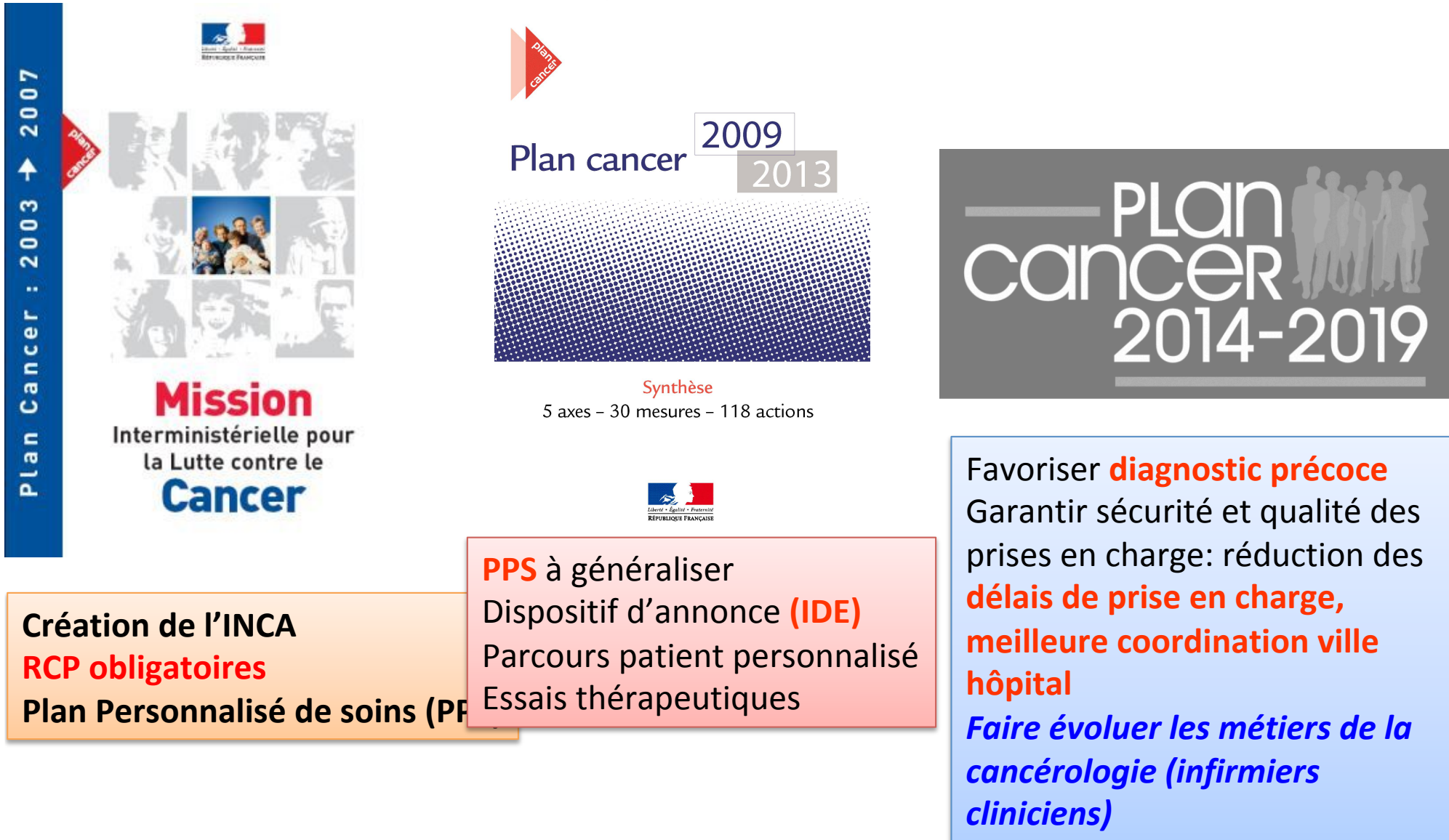


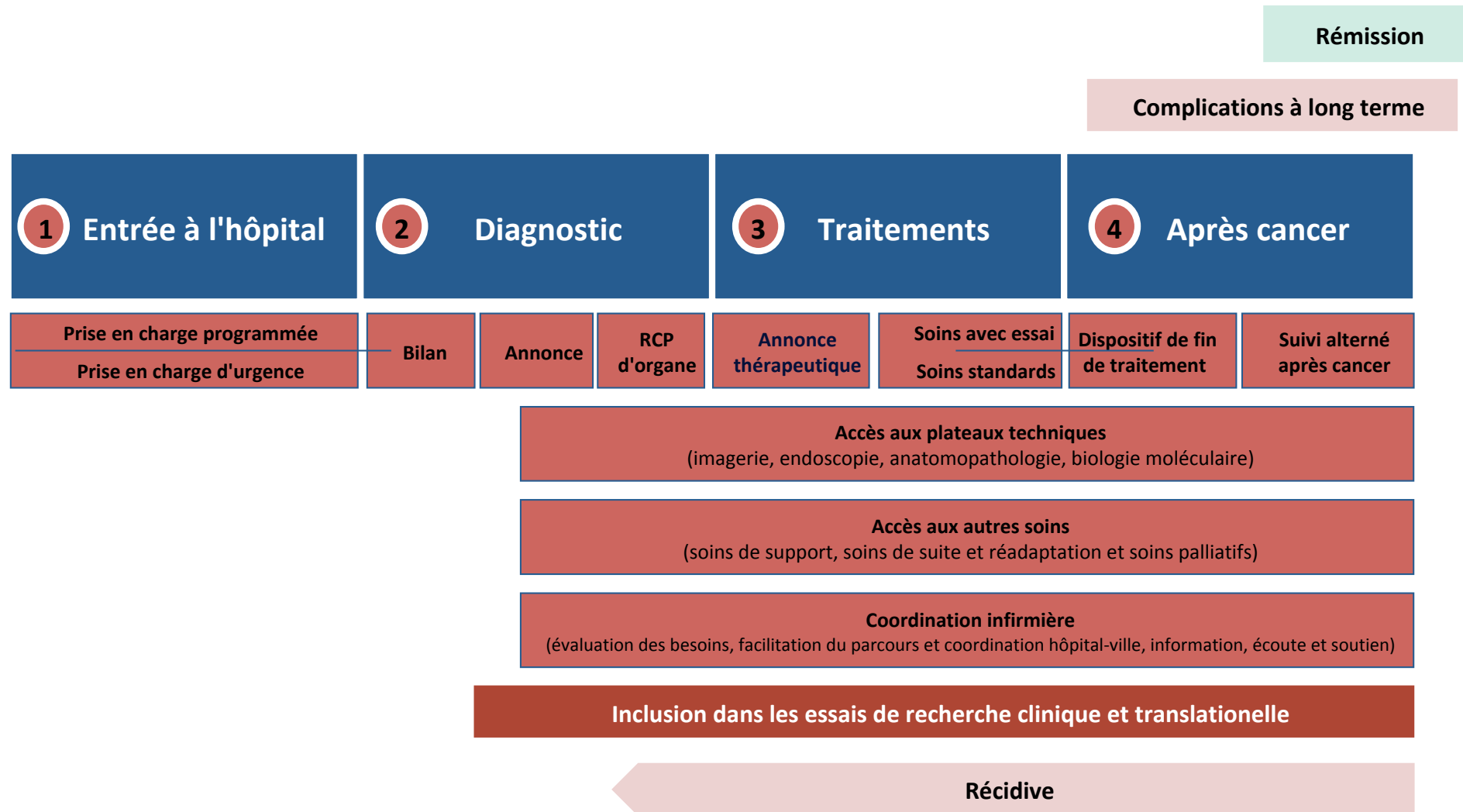
Impact de l'amélioration de la filière diagnostique sur le pronostic

Marie Wislez
Oncologie Thoracique
Hôpital Cochin AP-HP
Université Paris Descartes

Les trois plans « cancer »

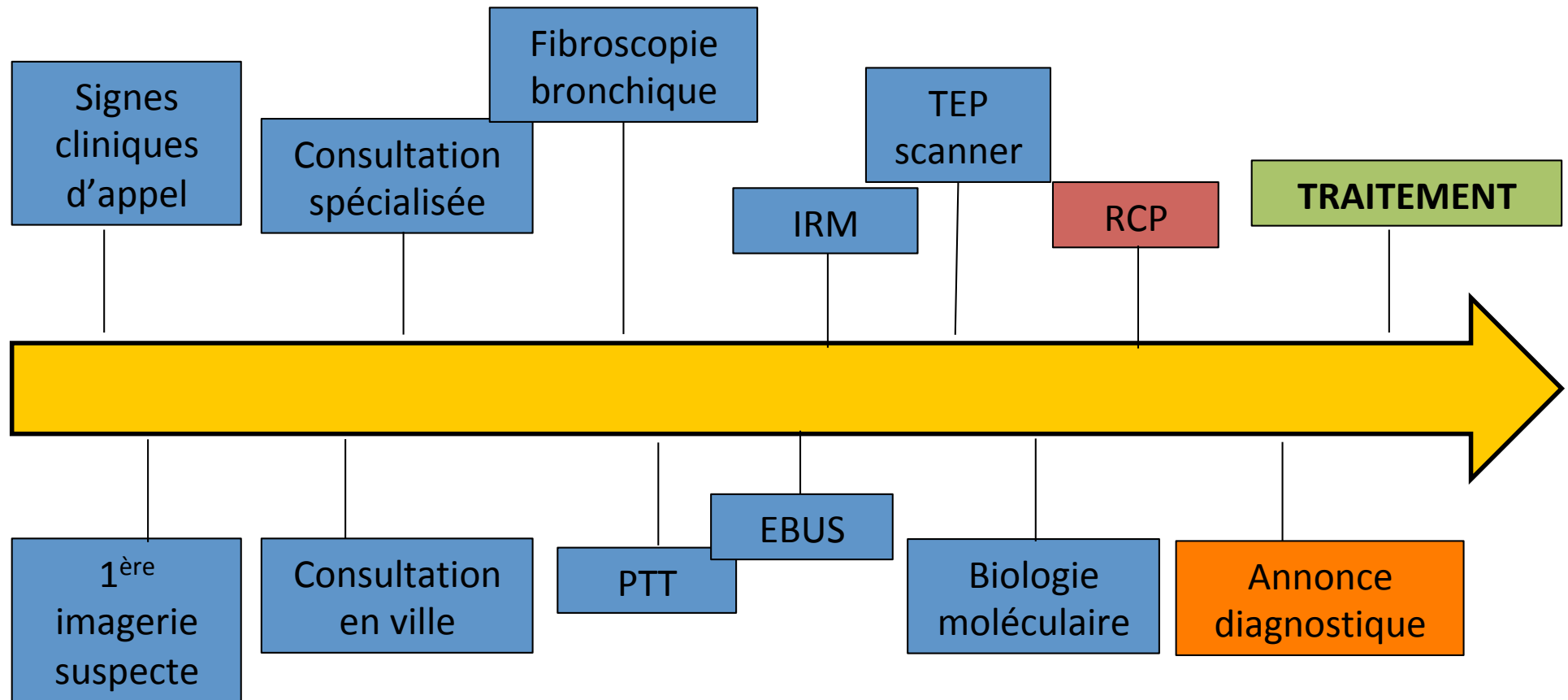


Parcours patient : les étapes incontournables

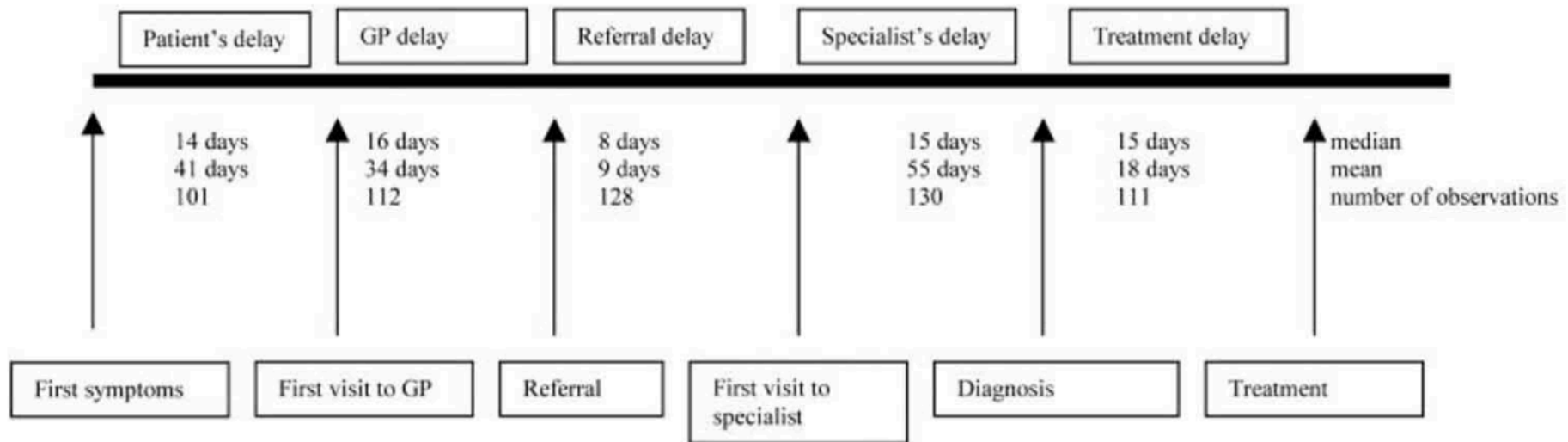


Complexité du parcours de soins

cancer du poumon : parcours complexe



Que mesure t'on dans les études?



Comment analyser les études?

délais du au patient : début des symptômes

ans enfant

histoire de la maladie :

oux persistante depuis 1 mois.

3/09/2018 : radiographie le : anomalie de la silhouette cardiaque

icanner ss injection le du fait des antécédents allergiques : masse médiastinale antérieure latérale droite, épanchement péricardique probable bronches et reste du parenchyme normaux.

l'interrogatoire ce jour : pas de fièvre, pas de sueurs, douleurs basi-thoraciques gauche sans irradiation à l'épaule mais majorées par inspiration profonde dont le début est difficile à situer. Se plaint depuis 2 ans de douleurs cervicales gauche et de l'épaule gauche. Depuis 2 à ans hyper-sensibilité cutanée du côté gauche. N'a pas de dyspnée, pas d'altération de l'état général ni orthopnée. Apparition il y 6 mois d'eczéma de la face latérale des cuisses, biopsié : diagnostic : eczéma traité par corticoïdes locaux.

l'examen ce jour : 57,5 kg poids de base 59 kg, pouls 75/min, saturation 89%, P/A 13/7. Examen physique normal. testicules normaux, pas d'adénopathie périphérique.

bilan biologique prélevé ce jour : LDH, Béta2, microglobulines, Béta-HCG, Alpha-foeto-protéines.

échographie cardiaque ce jour dont j'attends les résultats .

au total, dans les 48 heures : bilan par scanner crâne TAP, nouvelle radiographie thoracique, fibroscopie bronchique, EFR, IRM cérébrale, scanner avec injection permettra de comprendre si images évocatrices d'un thymome ou carcinome thymique, d'un lymphome thymique. Un tumeur germinale semble peu probable, il n'a pas de calcification. Un carcinome pulmonaire ne parait pas probable.

Comment analyser les études?

délais dus au spécialiste

- Études rétrospectives : caractéristiques démographiques ?
 - Caractérisation de la présentation clinique
 - Altération de l'état général
 - pas le performans status
 - Examens invasifs supplémentaires
 - Ponction sous scanner, echo-endoscopie, TEP FDG
 - Comorbidités
 - Antiagrégant plaquettaires/ anticoagulants
 - Insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale, ...
 - Anxiété (anesthésie générale)

Ces caractéristiques influencent les délais mais aussi la survie

Comment analyser les études?

délais traitement

- Études rétrospectives
 - Type histologique
 - Cancer à petites cellules / non à petites cellules
 - Biomarqueurs immunohistochimie, biologie moléculaire
 - Stade
 - Affiner le bilan d'extension et nécessité d'examens supplémentaires
 - VO2, scintigraphie pulmonaire, echo cœur, echo doppler des TSAO, coronarographie ...

Ces caractéristiques influencent les délais mais aussi la survie

Quel est l'impact de ces délais
sur la survie ?

Ces caractéristiques des patients influencent les délais
mais aussi la survie

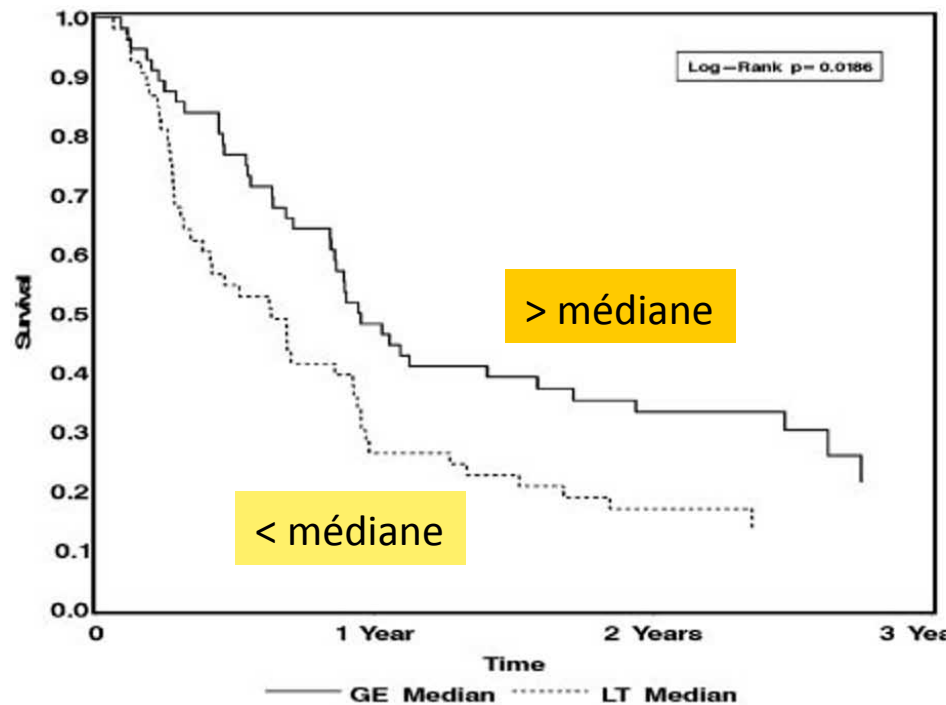
Délais spécialiste – traitement

survie

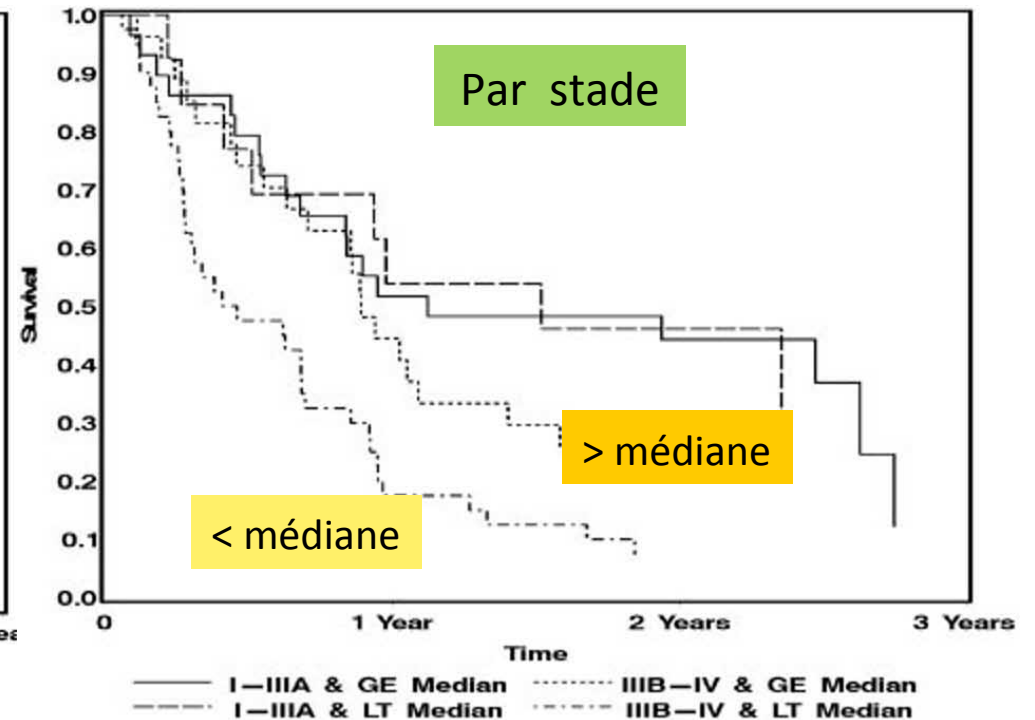
CBNPC, N=132, Finlande

spécialiste – diag : 15 jours
diag – traitement : 15 jours

Specialist to treatment delay



Specialist to treatment delay

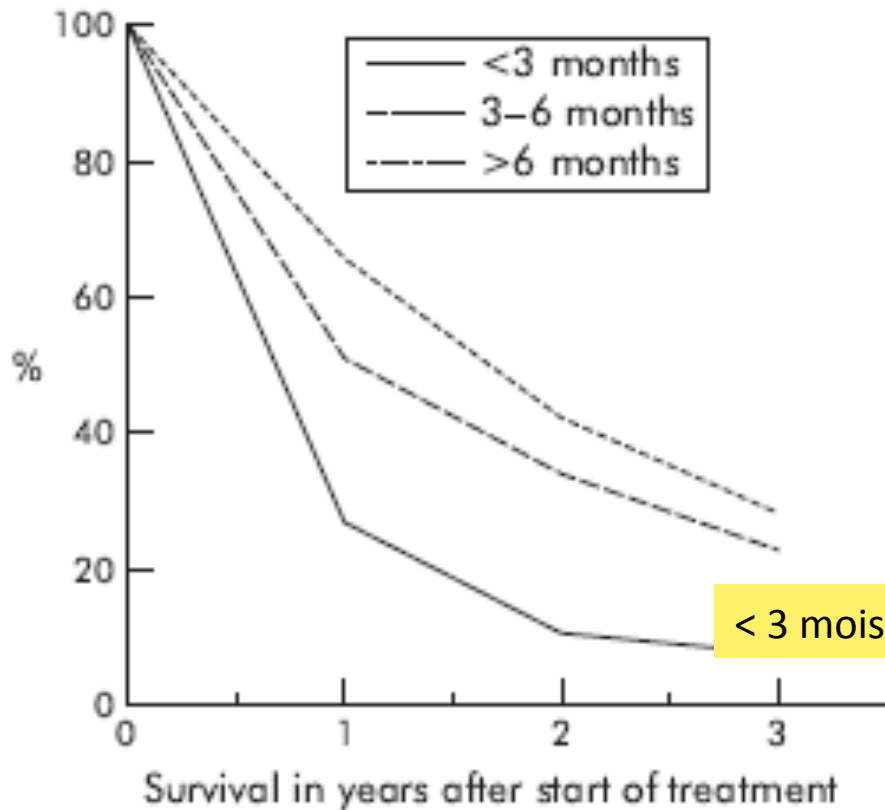


Délais traitement *survie*

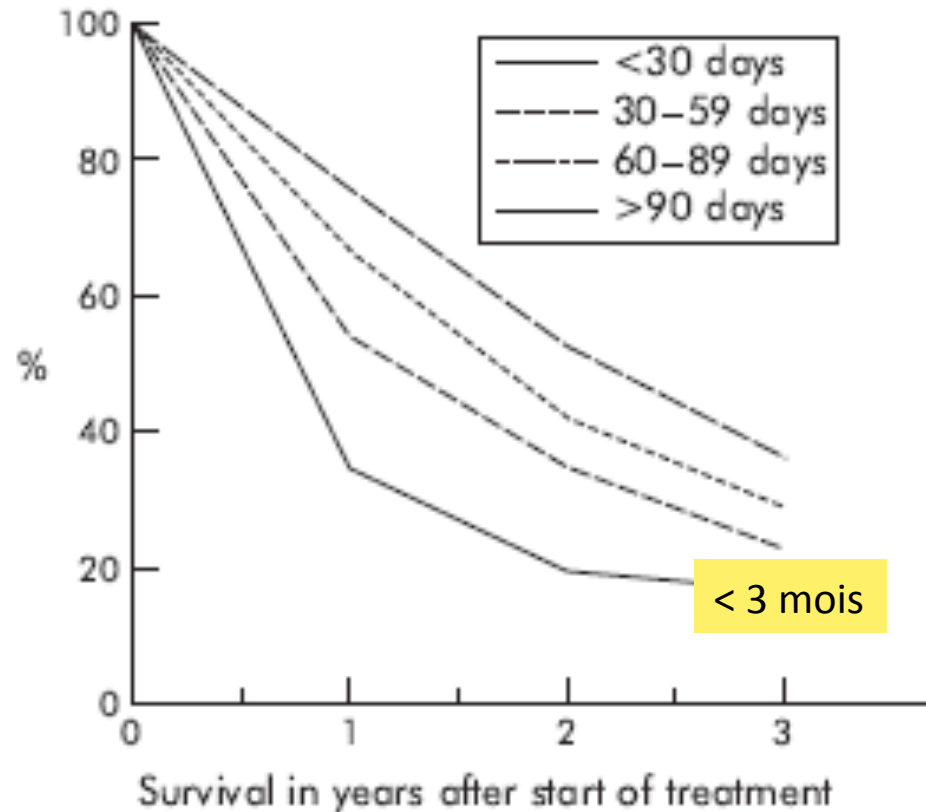
CBNPC, N=466, Suède

symptôme – traitement : 4,6 mois
délais hospital : 1,6 mois

Symptome to treatment delay

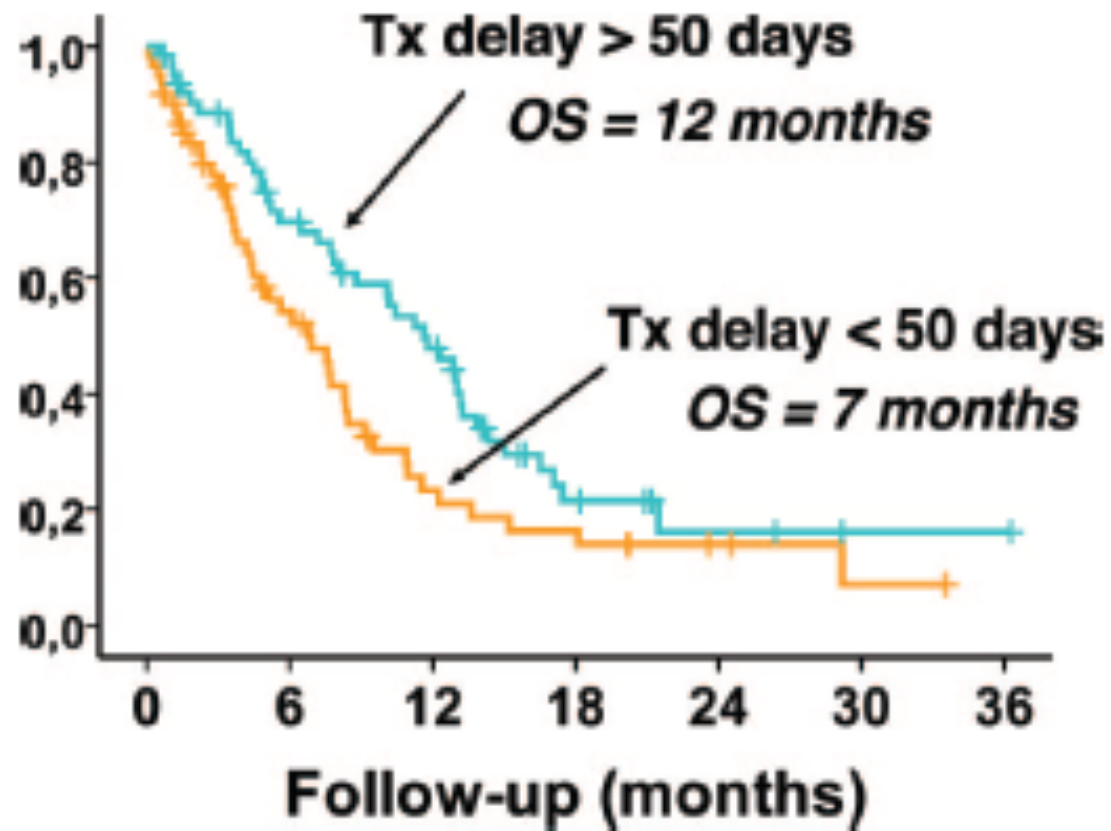


Hospital delay



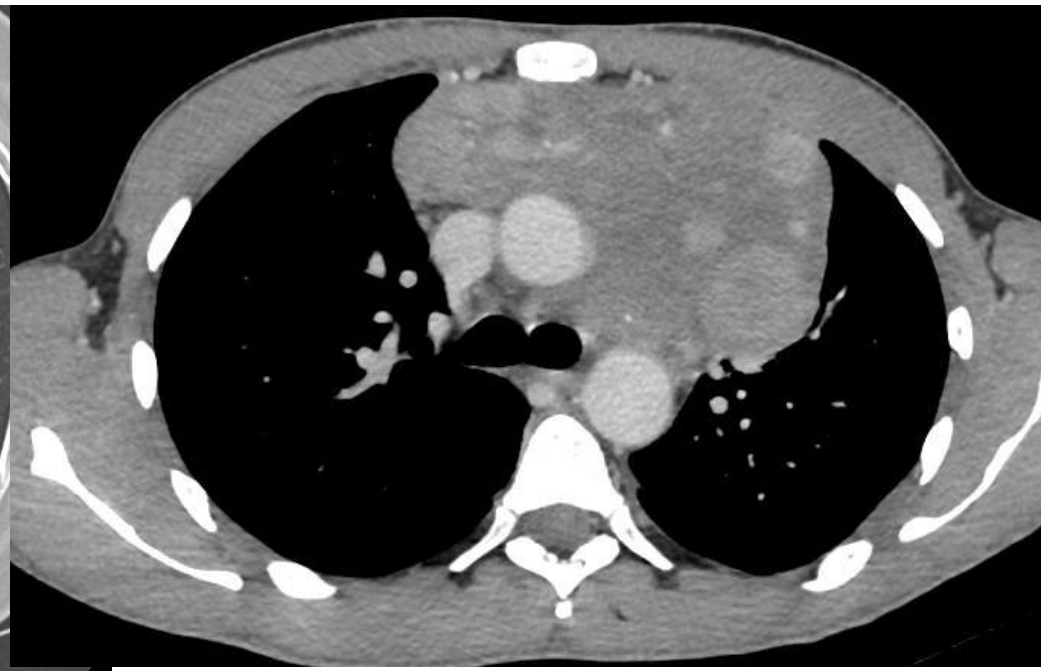
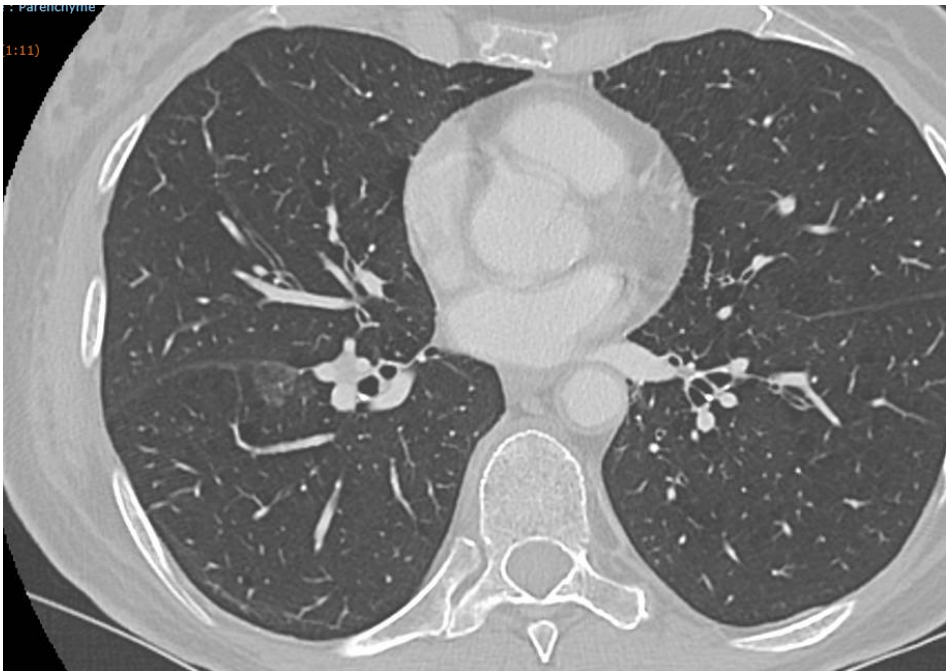
Délais traitement *survie*

CBNPC, N=459, Quebec, sous-groupe des patients métastatiques



Comment analyser les études?

biais de la présentation clinique



Délais traitement *survie*

CBNPC, N=459, Quebec

Type de traitement

Stade

TABLE 1. Treatment Delays According to Treatment Group

| Approach | Median (d) | 25–75% IQR |
|--|------------|------------|
| Hospice care (<i>n</i> = 71) | 29 | 16–57 |
| Nonstandard treatment (<i>n</i> = 90) | 51 | 21–110 |
| Standard treatment (<i>n</i> = 319) | 73 | 42–110 |
| All (<i>n</i> = 480) | 62 | 30–108 |

IQR, interquartile range; *n*, patients with available data.

TABLE 4. Treatment Delays According to Disease Extent (*n* = 319)

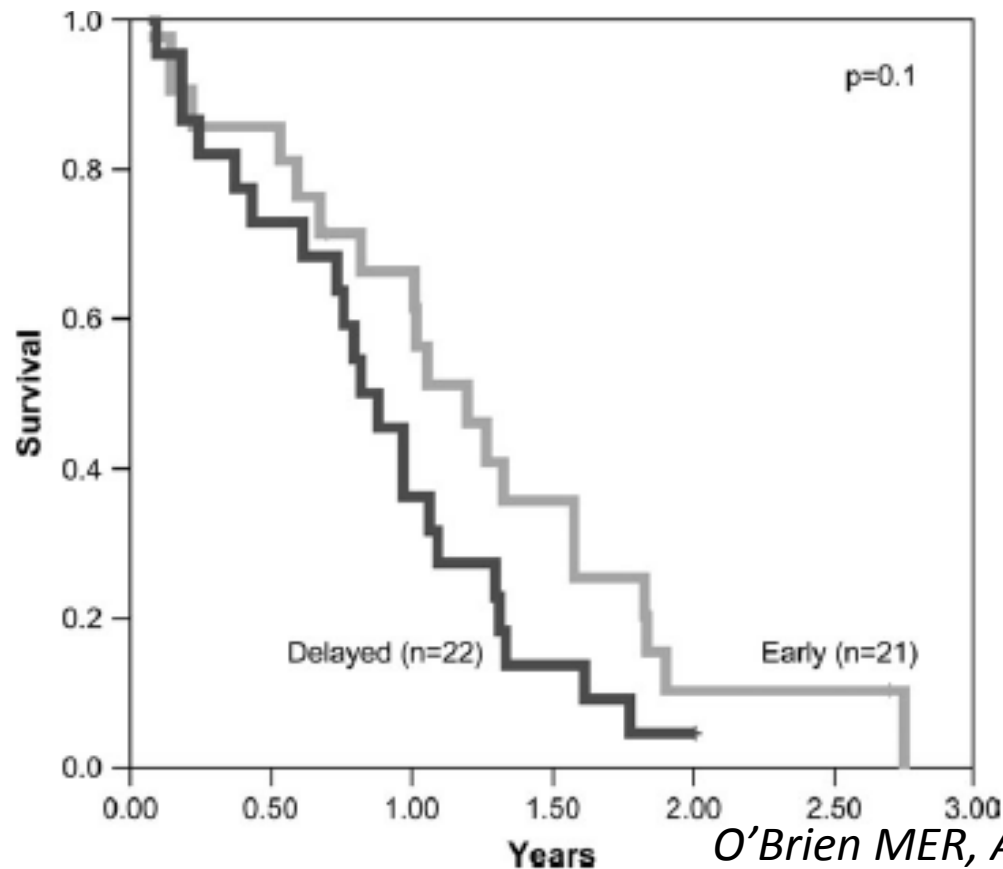
| Stages | Median (d) | 25–75% IQR |
|-----------------------------|------------|------------|
| Localized (<i>n</i> = 127) | 85 | 58–130 |
| Regional (<i>n</i> = 68) | 94 | 60–121 |
| Advanced (<i>n</i> = 124) | 50 | 30–76 |

IQR, interquartile range.

Maladies métastatiques

délais de prise en charge et survie

A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial

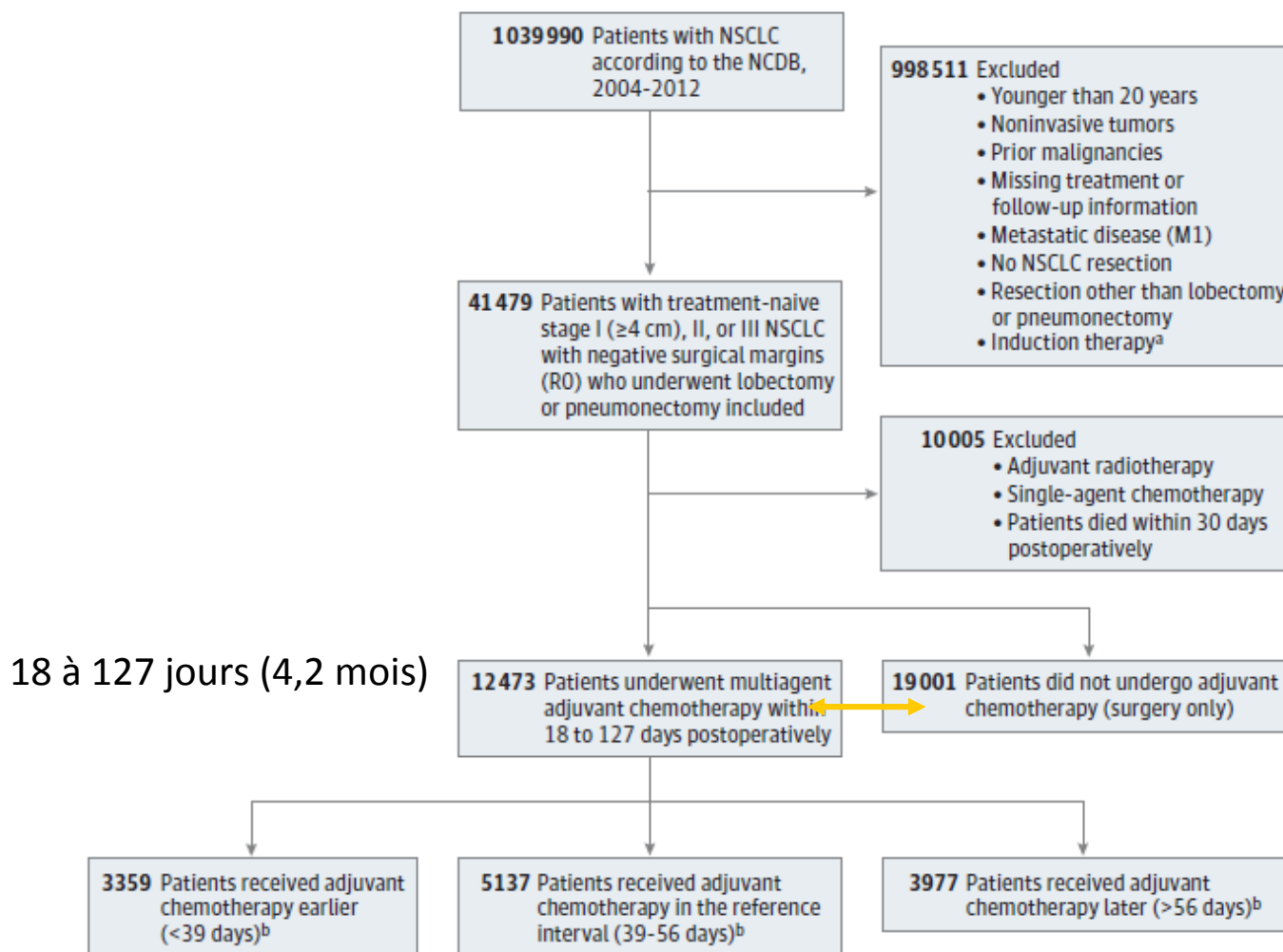


O'Brien MER, Annals of Oncology, 2006

Maladies localisées

délais chimiothérapie adjuvante

National Cancer Data Base American College of surgeons



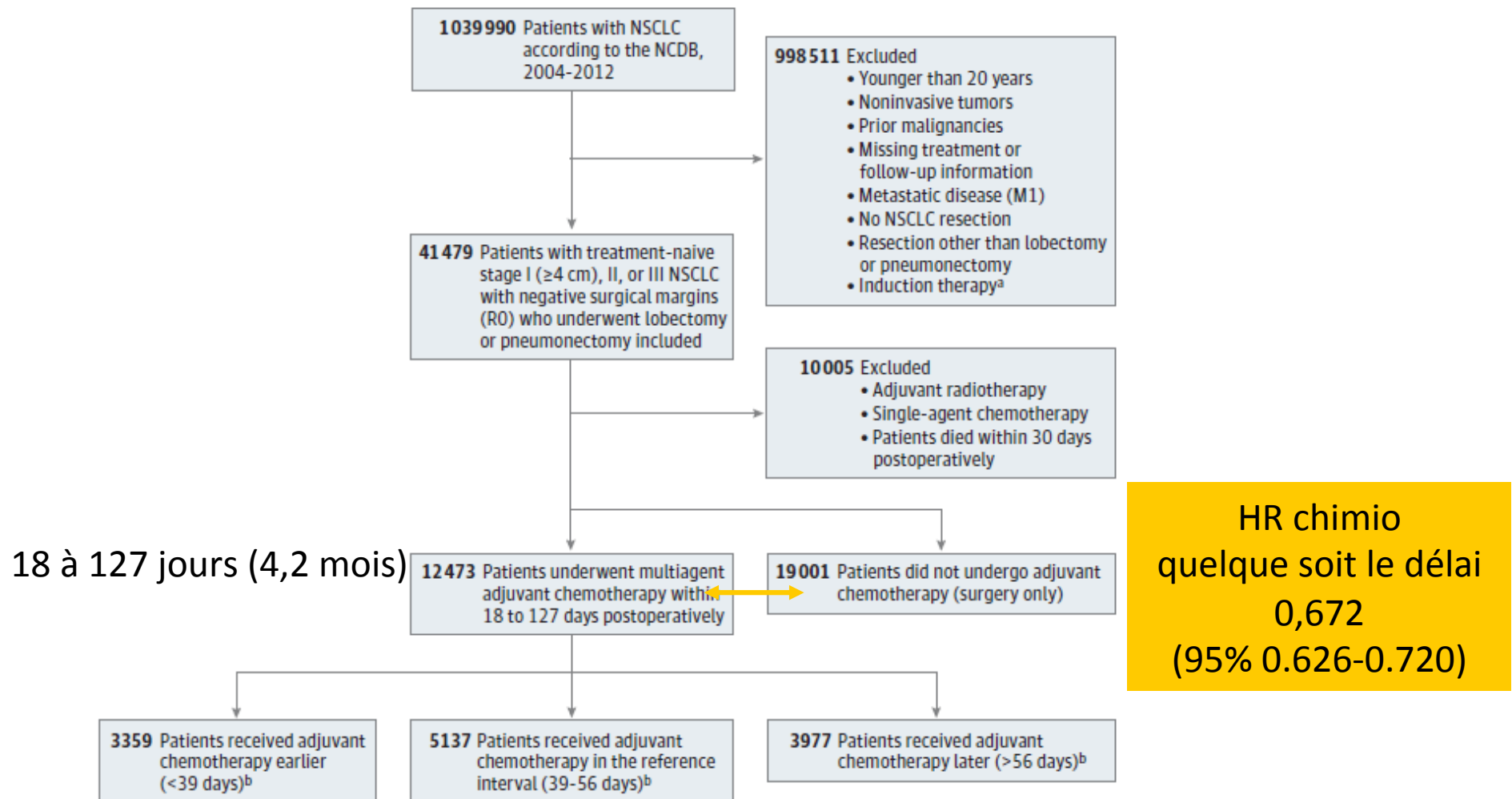
18 à 127 jours (4,2 mois)

Appariement :
structure, age, sex,
ethnie, assurance,
éducation, année
diag, score de
charlson, T, type
histo, pTNM, type de
resection
Pas le PS

Maladies localisées

délais chimiothérapie adjuvante

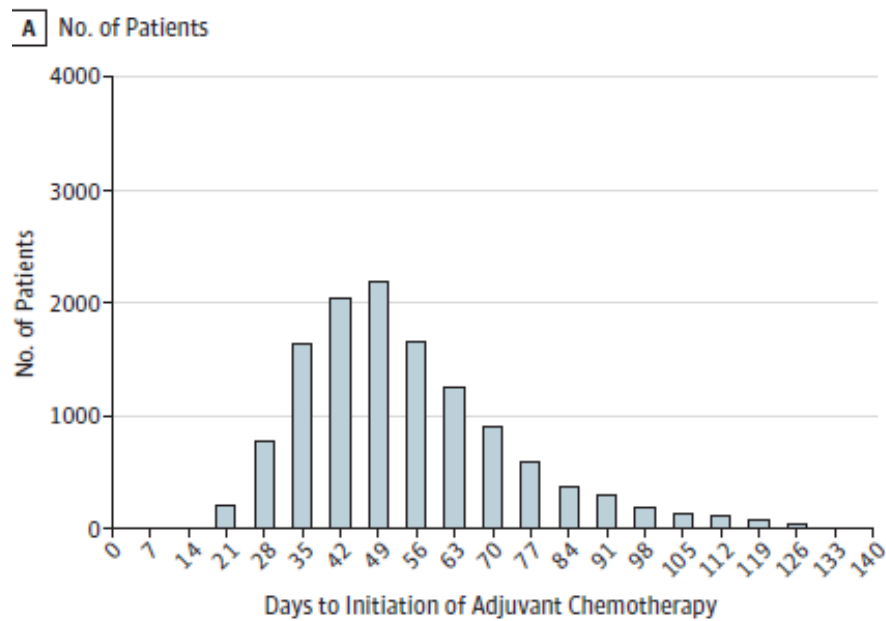
National Cancer Data Base American College of surgeons



Maladies localisées

délais chimiothérapie adjuvante

National Cancer Data Base American College of surgeons



48 jours = 6,7 semaines = 1,6 mois

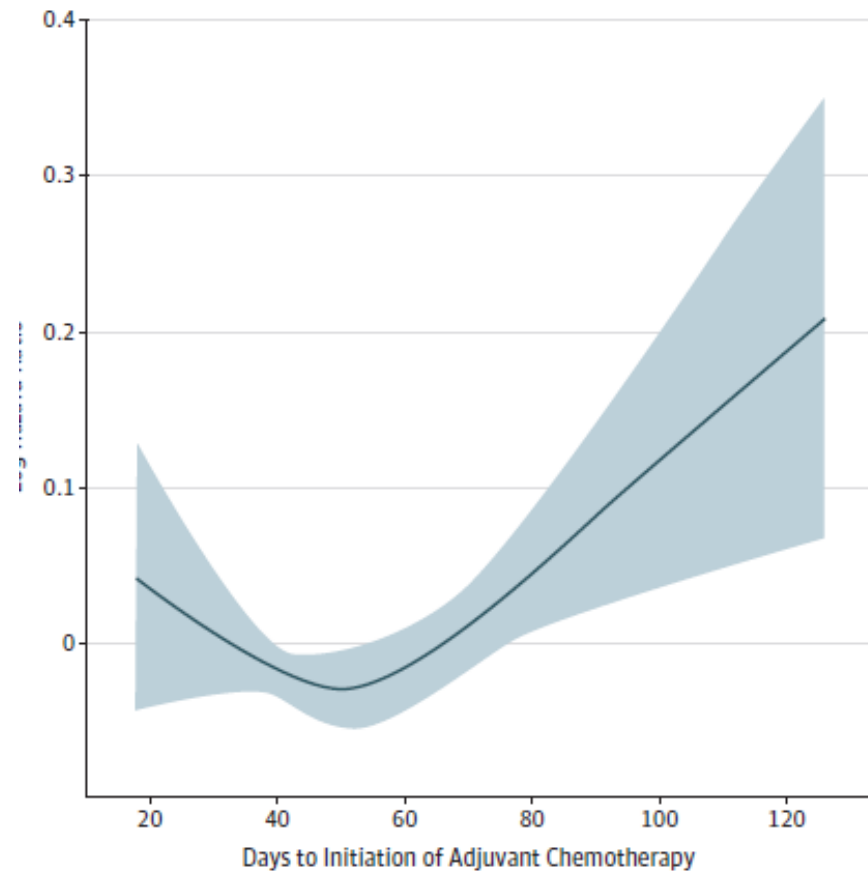


Table 1. Patient Characteristics of the Chemotherapy Time-Based Groups (continued)

| Characteristic | No. (%) ^a | | | | P Value |
|---|---------------------------|--|-------------------------|---------------------------|---------|
| | Earlier (<39 d; n = 3359) | Reference Interval (39-56 d; n = 5137) | Later (>56 d; n = 3977) | Surgery Only (n = 19 001) | |
| Tumor histological type | | | | | <.001 |
| Adenocarcinoma | 1960 (58) | 2863 (56) | 2057 (52) | 8800 (46) | |
| Squamous cell carcinoma | 1051 (31) | 1772 (35) | 1496 (38) | 8274 (44) | |
| Large cell carcinoma | 158 (5) | 223 (4) | 185 (5) | 853 (4) | |
| Other ^f | 190 (6) | 279 (5) | 239 (6) | 1074 (6) | |
| Tumor grade | | | | | <.001 |
| 1 | 175 (5) | 263 (5) | 176 (4) | 1228 (6) | |
| 2 | 1345 (40) | 2113 (41) | 1642 (41) | 7761 (41) | |
| 3 | 1633 (49) | 2446 (48) | 1902 (48) | 8727 (46) | |
| 4 | 107 (3) | 131 (3) | 98 (3) | 606 (3) | |
| Undetermined | 99 (3) | 184 (4) | | | |
| Tumor pathologic stage | | | | | |
| I | 766 (23) | 1257 (25) | | | |
| II | 1650 (49) | 2530 (49) | | | |
| III | 943 (28) | 1350 (26) | | | |
| Tumor size, median (IQR), cm | 4.0 (2.5-5.5) | 4.0 (2.5-5.5) | | | |
| Type of resection | | | | | |
| Lobectomy | 2967 (88) | 4465 (87) | | | |
| Pneumonectomy | 392 (12) | 672 (13) | | | |
| Length of inpatient stay, d | | | | | |
| ≤14 | 3295 (98) | 4982 (97) | | | |
| >14 | 64 (2) | 155 (3) | | | |
| Readmission within 30 d of discharge | | | | | |
| No | 3031 (90) | 4674 (91) | | | |
| Unplanned | 104 (3) | 138 (3) | | | |
| Planned | 138 (4) | 165 (3) | 71 (2) | 429 (2) | |
| Planned and unplanned | e | e | e | 25 (0) | |
| Unknown | 82 (2) | 154 (3) | 126 (3) | 375 (2) | |
| Ninety day mortality, d | | | | | <.001 |
| Alive >90 | 3308 (99) | 5076 (99) | 3948 (99) | 17 834 (94) | |
| Died ≤90 | 41 (1) | 44 (1) | 21 (1) | 1041 (5) | |

Facteurs prédictifs d'une administration > 56 jours de la chimiothérapie :

- Age
- Non white
- Pas d'assurance
- Niveau éducation faible
- Epidermoïde
- Pneumonectomie
- Durée de séjour prolongée > 14 jours
- Une réadmission dans les 30 jours

Efficacité de la CT adjuvante

essais randomisés doublet à base de Platine

| Essai | Stade | n | Chimio | ↑Survie |
|--------|----------|------|-------------------|---------|
| E3590 | II-III A | 488 | Cis/VP16 | Non |
| ALPI | I-III | 1209 | Cis/MVd | Non |
| BLT | I-III | 381 | Cis/4 options | Non |
| IALT | I-III | 1867 | Cis/Vinca or VP16 | Oui⇒Non |
| JBR.10 | IB-II | 482 | Cis/Vin | Oui |
| CALGB | IB | 344 | Carbo/Pac | Oui⇒Non |
| ANITA | I-III A | 840 | Cis/Vin | Oui |

Méta-analyse ~ + 5% survie à 5 ans, stade et PS dépendant

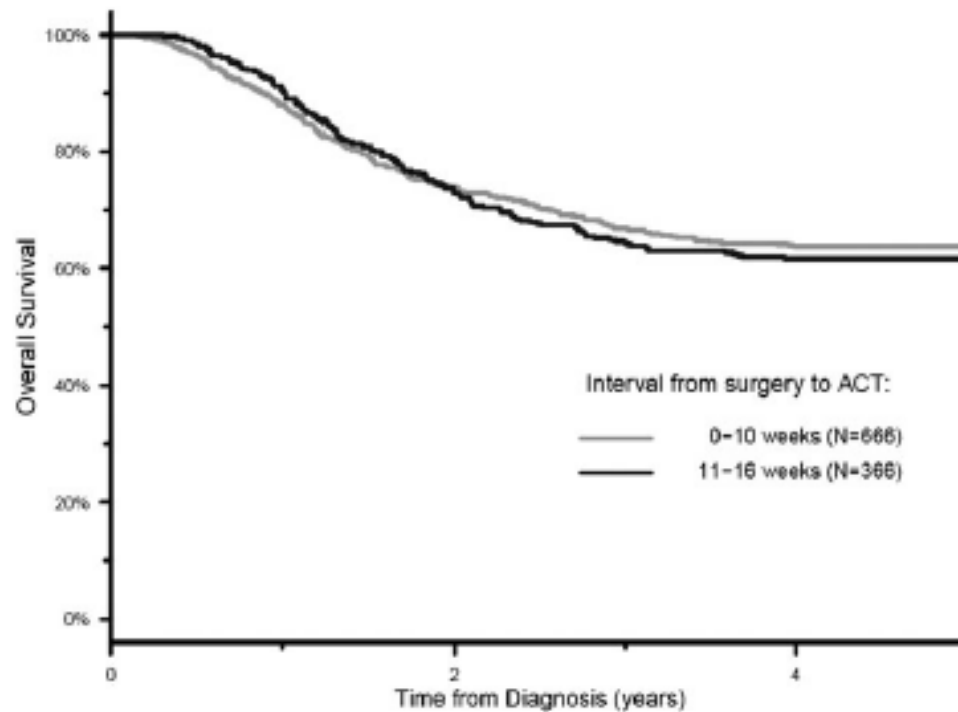
NEJM 00; JNCI 03; EuroJTS 04, NEJM 04; NEJM 05; JCO 2008; Lancet Oncology 06

Maladies localisées

délais chimiothérapie adjuvante

Registre Ontario 2004-2006 : 1032 cas

Délais et survie



Variables et délais Chimiothérapie

Treatment-related

Surgery

| | |
|-------------------------|-----|
| Lobectomy (n = 600) | 36% |
| Pneumonectomy (n = 187) | 37% |
| Segmentectomy (n = 245) | 34% |

Length of hospital stay

| | |
|--------------|-----|
| Unit = 1 day | N/A |
|--------------|-----|

Rehospitalization after surgery^b

| | |
|--------------|-----|
| No (n = 947) | 34% |
| Yes (n = 85) | 47% |

Geographic region of Ontario

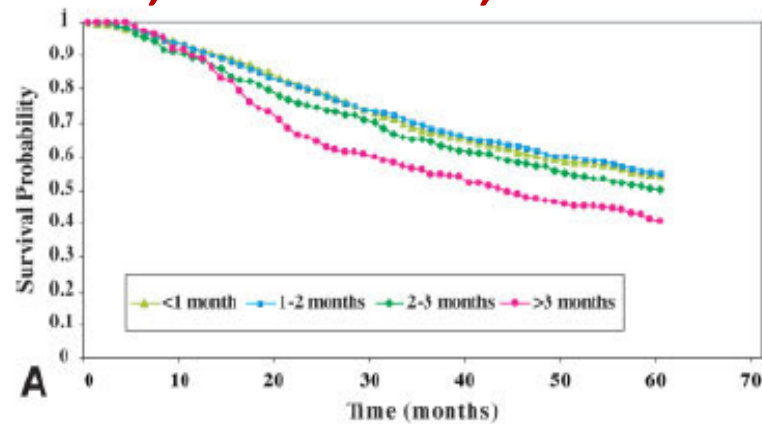
| | |
|-------------|-----|
| A (n = 414) | 35% |
| B (n = 112) | 36% |
| C (n = 109) | 28% |
| D (n = 95) | 42% |
| E (n = 32) | 19% |
| F (n = 37) | 11% |
| G (n = 76) | 29% |
| H (n = 157) | 50% |

Abbreviations: CI, confidence interval; N/A, not applicable; NOS, not otherwise

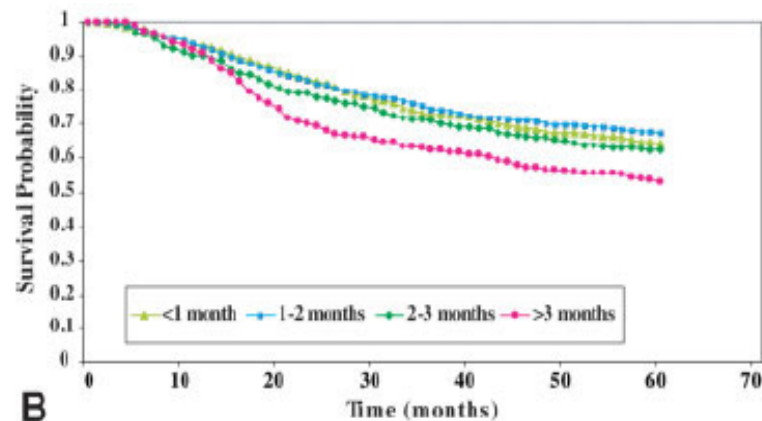
Maladies localisées

délais chimiothérapie adjuvante

- Colon, Stade III, $n=4382$



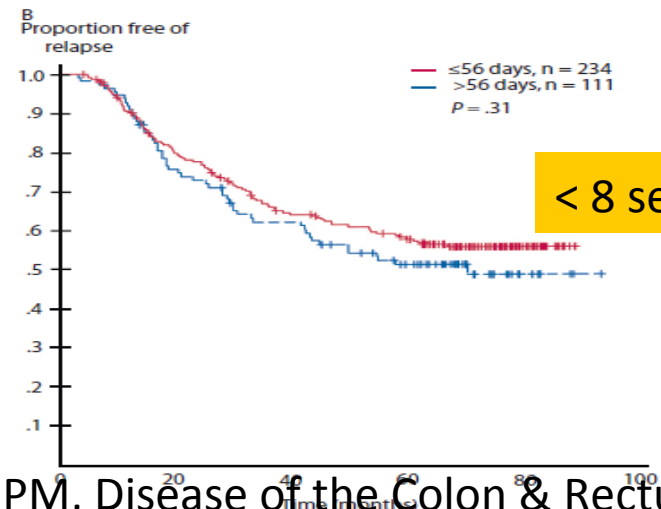
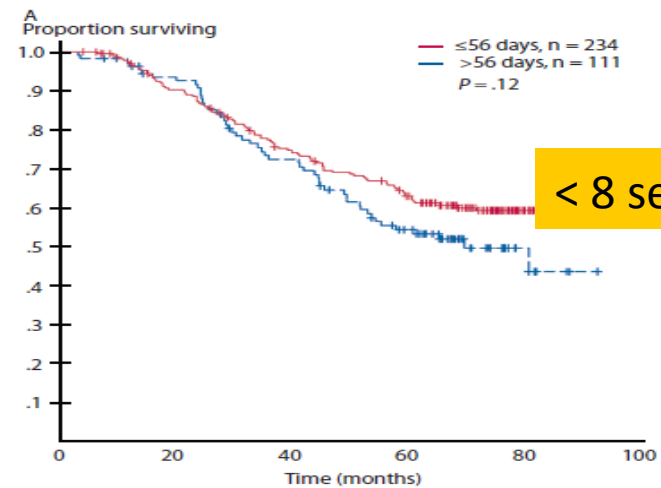
A Overall Survival



B Cancer-Specific Survival

Hershman D, Cancer 2006

- Colon, Stade III, $n=345$

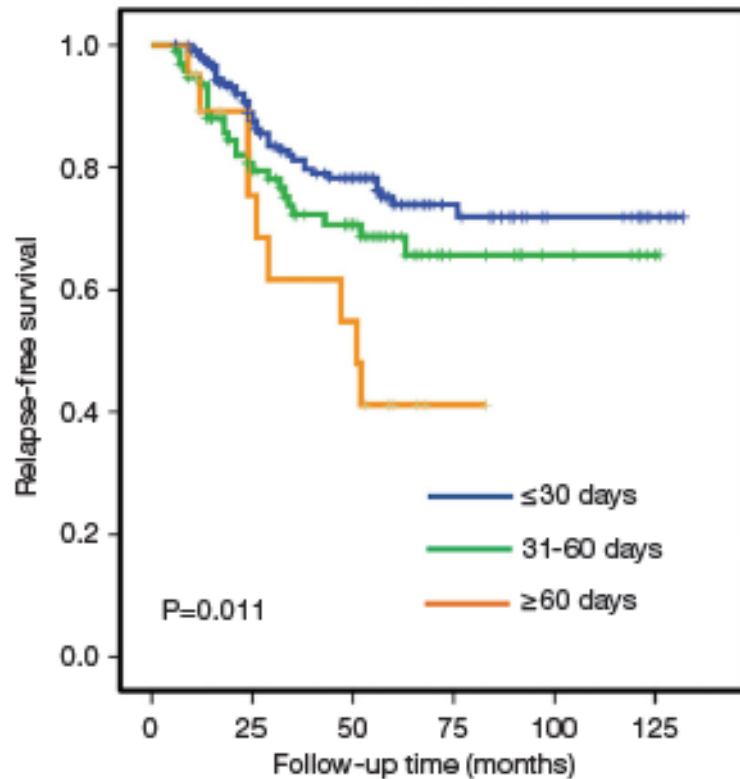


Czakowski PM, Disease of the Colon & Rectum, 2011

Maladies localisées

délais chimiothérapie adjuvante

- Sein, I-III A, TNBC, n=331



Li S, J Thorac Dis 2018

- Sein, I-III, n=6827

| TTC (days) | HR | 95% |
|---------------------------|------|-----------|
| All | | |
| 31-60 v ≤ 30 | 1.05 | 0.94-1.17 |
| ≥ 61 v ≤ 30 | 1.19 | 1.02-1.38 |
| Stage I | | |
| 31-60 v ≤ 30 | 0.85 | 0.64-1.13 |
| ≥ 61 v ≤ 30 | 0.80 | 0.54-1.18 |
| Stage II | | |
| 31-60 v ≤ 30 | 1.13 | 0.97-1.31 |
| ≥ 61 v ≤ 30 | 1.17 | 0.96-1.41 |
| Stage III | | |
| 31-60 v ≤ 30 | 1.14 | 0.88-1.48 |
| ≥ 61 v ≤ 30 | 1.76 | 1.26-2.45 |
| Hormone receptor-positive | | |
| 31-60 v ≤ 30 | 1.14 | 0.95-1.37 |
| ≥ 61 v ≤ 30 | 1.29 | 1.02-1.64 |
| HER2-positive | | |
| 31-60 v ≤ 30 | 0.92 | 0.69-1.22 |
| ≥ 61 v ≤ 30 | 1.16 | 0.82-1.64 |
| Triple negative | | |
| 31-60 v ≤ 30 | 1.74 | 1.32-2.30 |
| ≥ 61 v ≤ 30 | 1.54 | 1.09-2.15 |

Gagliato DM, J Clin Oncol 2014

Maladies localisées

temps de doublement tumoral

CBNPC n=40 patients, I-IIIB, 2009

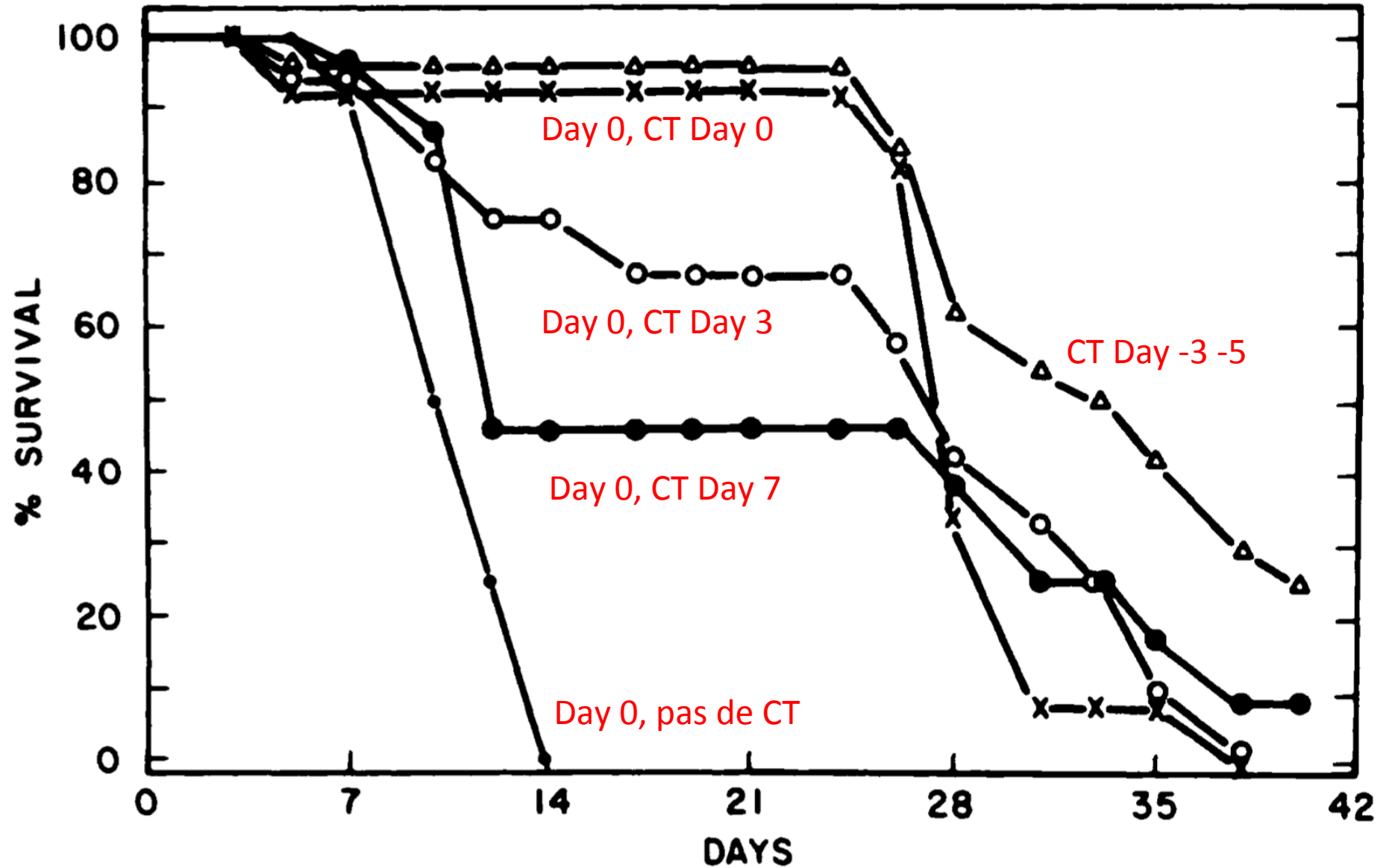
Rétrospectif

≥ 2 scanners et 2 TEP FDG avant traitement

Table 2. Clinical progression rates at 4, 8, and 16 weeks from the initial staging scans

| Event | Number of events | 4 week | 8 week | 16 week | Median interval (rang |
|----------------------|------------------|--------|--------|---------|------------------------|
| Any progression | 19 | 13% | 31% | 46% | 7.6 weeks (1.4–128.3) |
| Any new site | 17 | 13% | 31% | 46% | 7.1 weeks (1.4–25.0) |
| Overall stage change | 10 | 3% | 13% | 21% | 16.3 weeks (3.1–128.3) |
| Distant metastasis | 4 | 3% | 13% | 13% | 5.3 weeks (3.1–7.1) |

Maladies « localisées » *modèles murins*



Etude de l'INCa

études des délais, 8 régions françaises, 2011

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective multicentrique de cohorte menée dans huit régions :

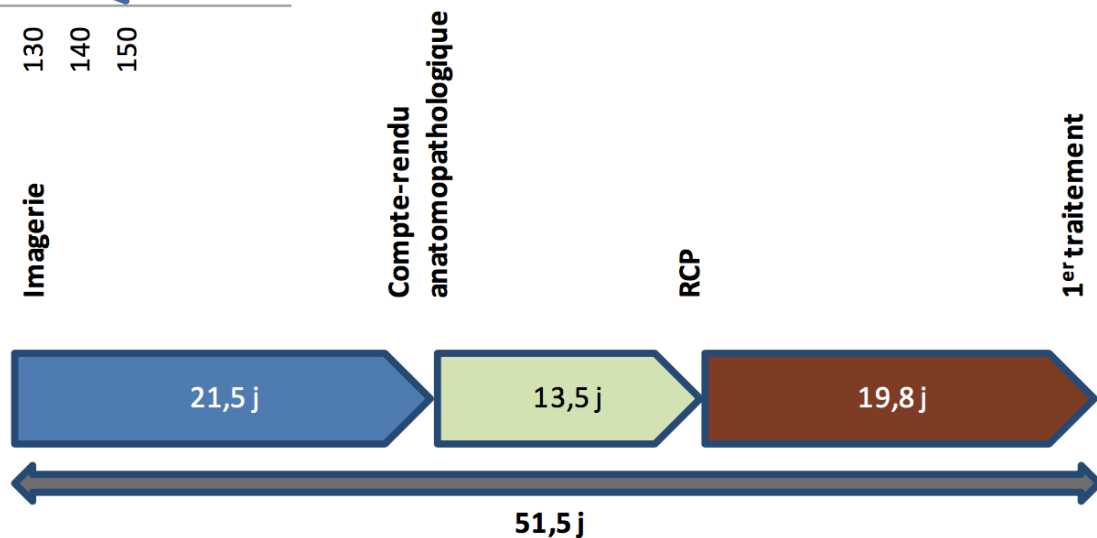
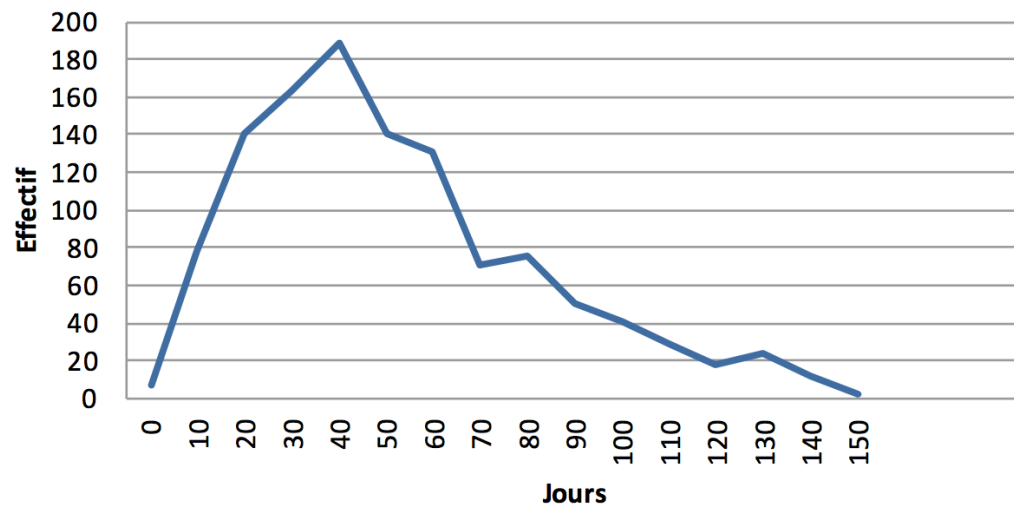
- Alsace
- Auvergne
- Franche-Comté
- Lorraine
- Nord-Pas-de-Calais
- Picardie
- Poitou-Charentes
- Provence—Alpes-Côte d'Azur

Étude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon - INCa – juin 2012.

Etude de l'INCa

études des délais, 8 régions françaises, 2011

Délai global imagerie - 1^{er} traitement



Étude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon - INCa – juin 2012.

Etude de l'INCa

études des délais, 8 régions françaises, 2011

LES FAITS MARQUANTS

Les valeurs moyennes et médianes du délai d'accès au diagnostic :

- ✓ Un délai moyen d'accès au diagnostic de 21,5 jours (écart-type : 17,6 jours).
- ✓ Un délai médian d'accès au diagnostic de 16 jours avec dans un quart des cas un délai inférieur à 8 jours et dans un autre quart supérieur à 32 jours.

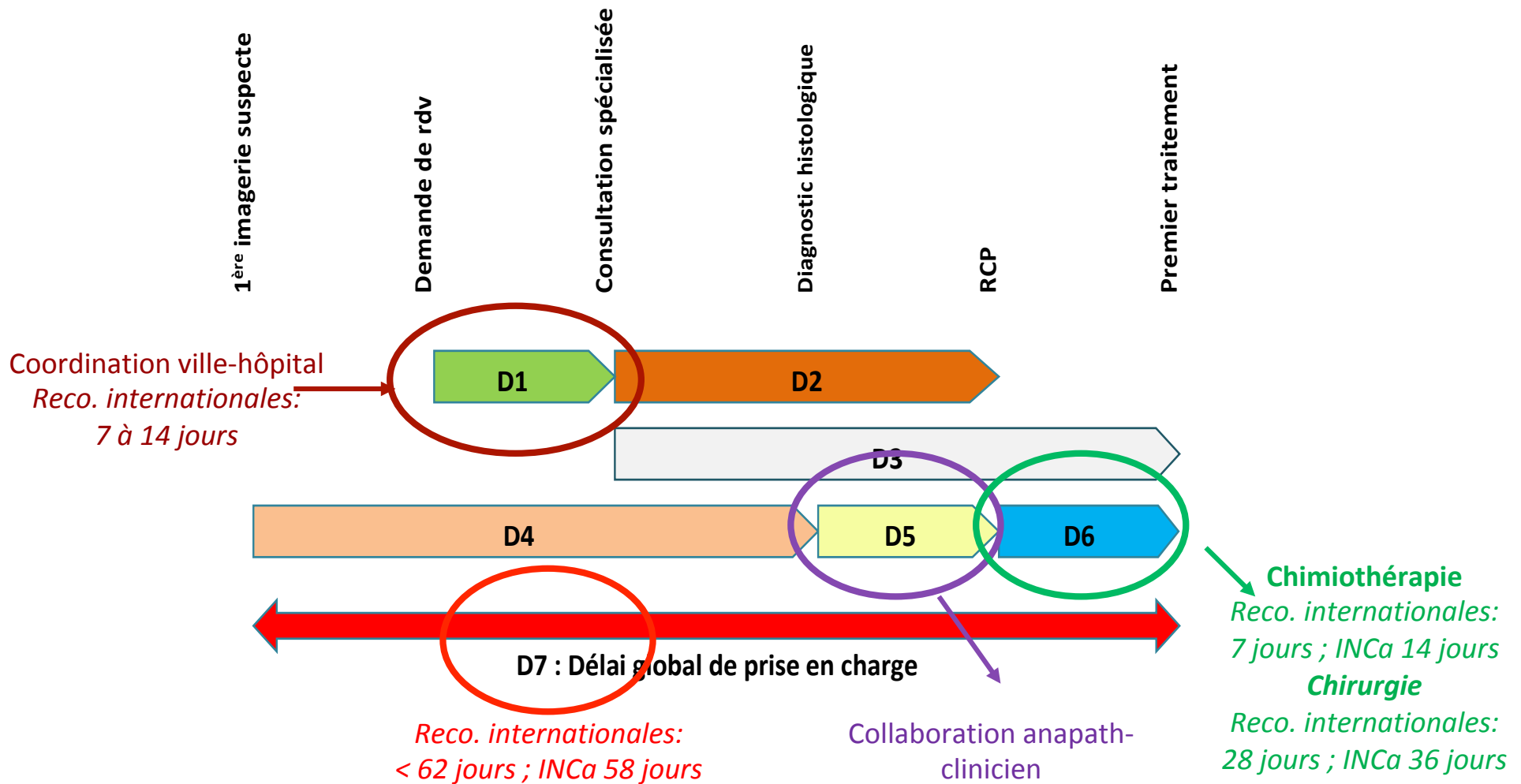
Les résultats issus de l'analyse multivariée :

- ✓ Pas d'effet de l'âge sur le délai d'accès au diagnostic.
- ✓ Pas d'effet du sexe sur le délai d'accès au diagnostic.
- ✓ Un accès au diagnostic allongé en cas de découverte du cancer suite à un dépistage spontané par rapport à une découverte fortuite.
- ✓ Un accès au diagnostic allongé pour les tumeurs de stade 0 à II par rapport aux tumeurs de stade III ou IV.
- ✓ Un accès au diagnostic allongé en cas de prise en charge en CLCC par rapport à une prise en charge en centre hospitalier.
- ✓ Pas d'effet des autorisations de l'établissement de prise en charge sur le délai d'accès au diagnostic.
- ✓ Des différences significatives de délai d'accès au diagnostic entre régions.

Quelles sont les
recommandations ?

Recommandations

plan cancer 2009-13

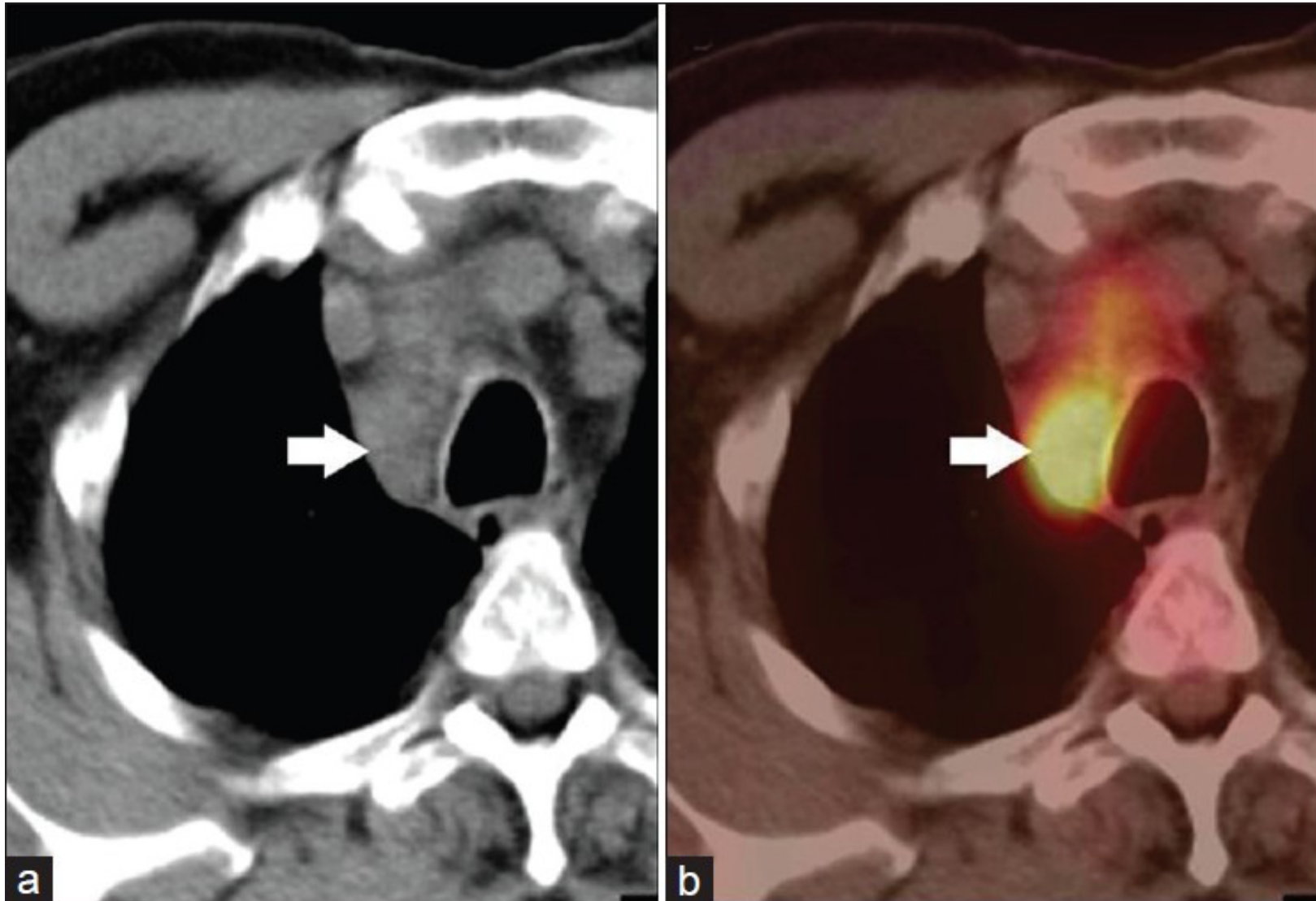


Délais d'obtention du résultat de la biologie moléculaire

Biomarqueurs France project (*n=9911 patients*)

| | | % |
|---|-----------------------|-----------|
| Samples collection | Bronchoscopy | 27.5 |
| | Trans-thoracic biopsy | 28 |
| | Surgery | 24.1 |
| | Other | 20.4 |
| Delay between samples collection and analysis (days, median) | | 8 |
| Samples analyzed/patient | 1 | 95.5 |
| | 2 | 4.3 |
| | 3 or more | 0.2 |
| Delay between start of analysis and results (days, median) | | 11 |
| Histology | Adenocarcinoma | 76.1 |
| | Large cell | 3.2 |
| | Squamous cell | 5.3 |
| | Other NSCLC subtypes | 15.4 |

Délais d'obtention du RDV de TEP FDG

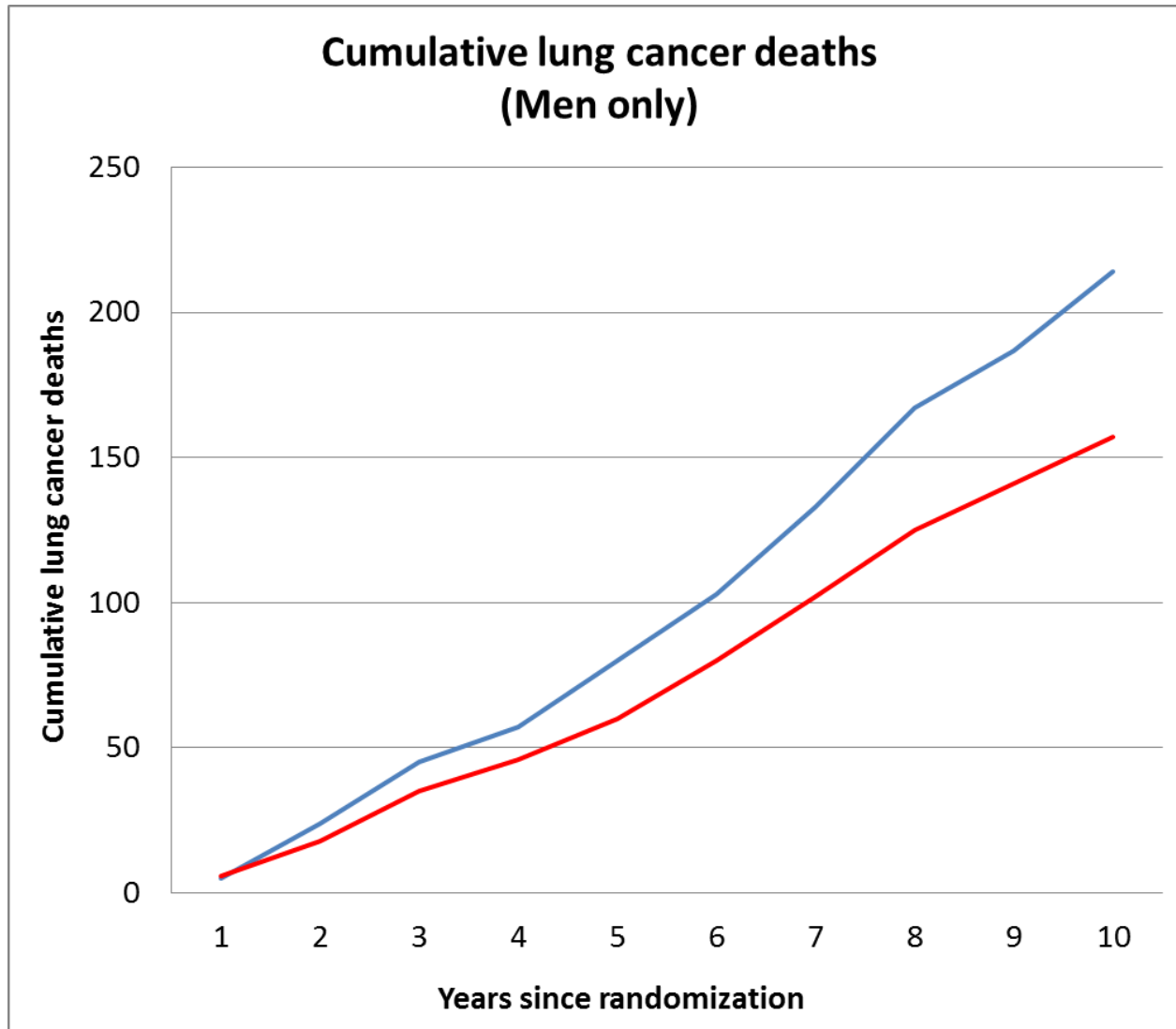


Message

- Impact sur la survie difficile à démontrer
 - rétrospectif
 - prise en charge personnalisée
 - hétérogénéité des cancers du poumon avec facteurs confondants sur les délais et la survie
 - difficultés d'accès : TEP, biomarqueurs, radiothérapie, chirurgie..
- Améliorer les délais
 - IDEC, nouveaux métiers, circuit spécifique, parcours de soins
- Mais délai patient ?

Comment s'affranchir du délais patient?

Dépistage : étude NELSON



Control arm:
214 lung cancer deaths

Screen arm:
157 lung cancer deaths

Maladies localisées

modèles murins

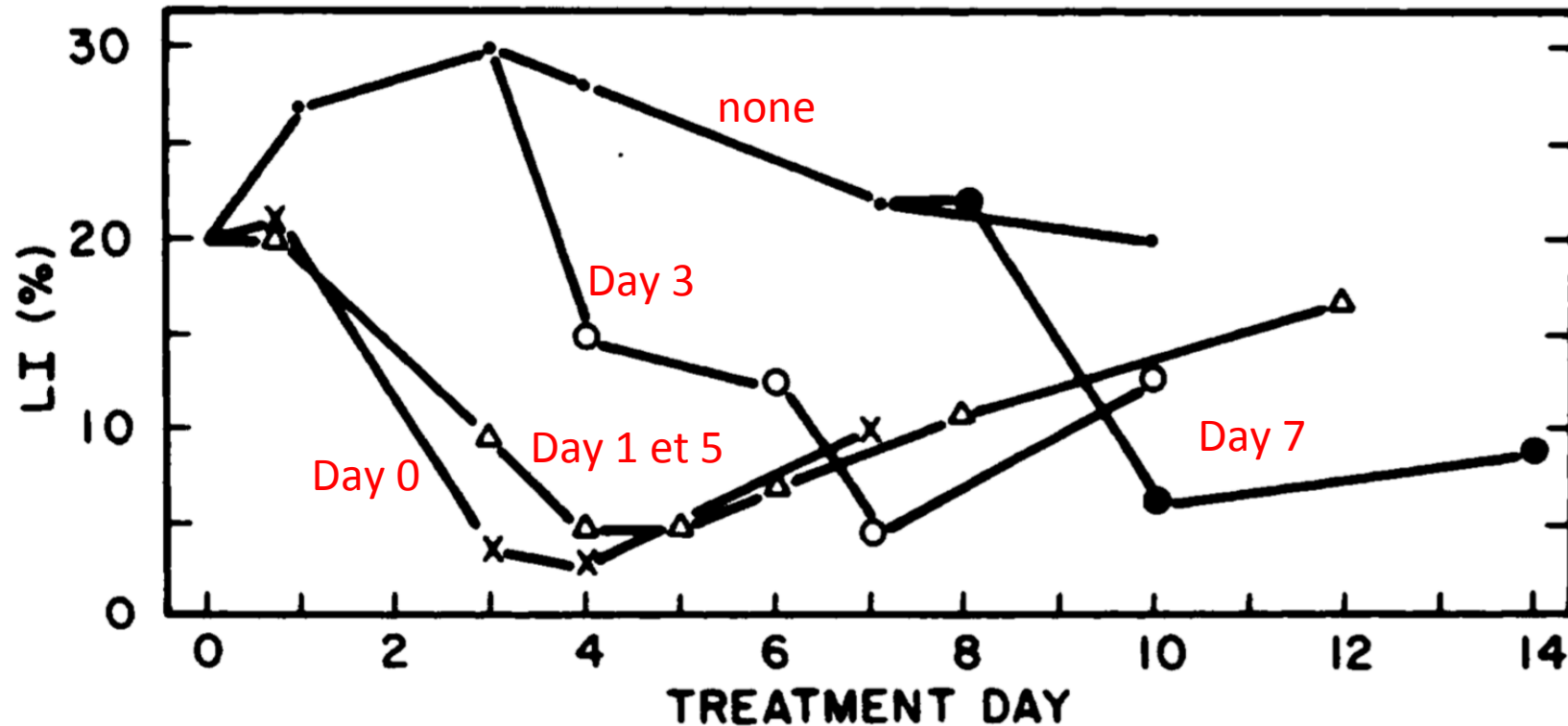


Chart 6. Effect of the interval between tumor removal and CY on the LI of a residual tumor focus. CY (240 mg/kg): A (·): tumor removal, Day 0; CY, none; B (×): tumor removal, Day 0; CY, Day 0; C (○): tumor removal, Day 0; CY, Day 3; D (●): tumor removal, Day 0; CY, Day 7; E (△): CY, Days 0 and 5.