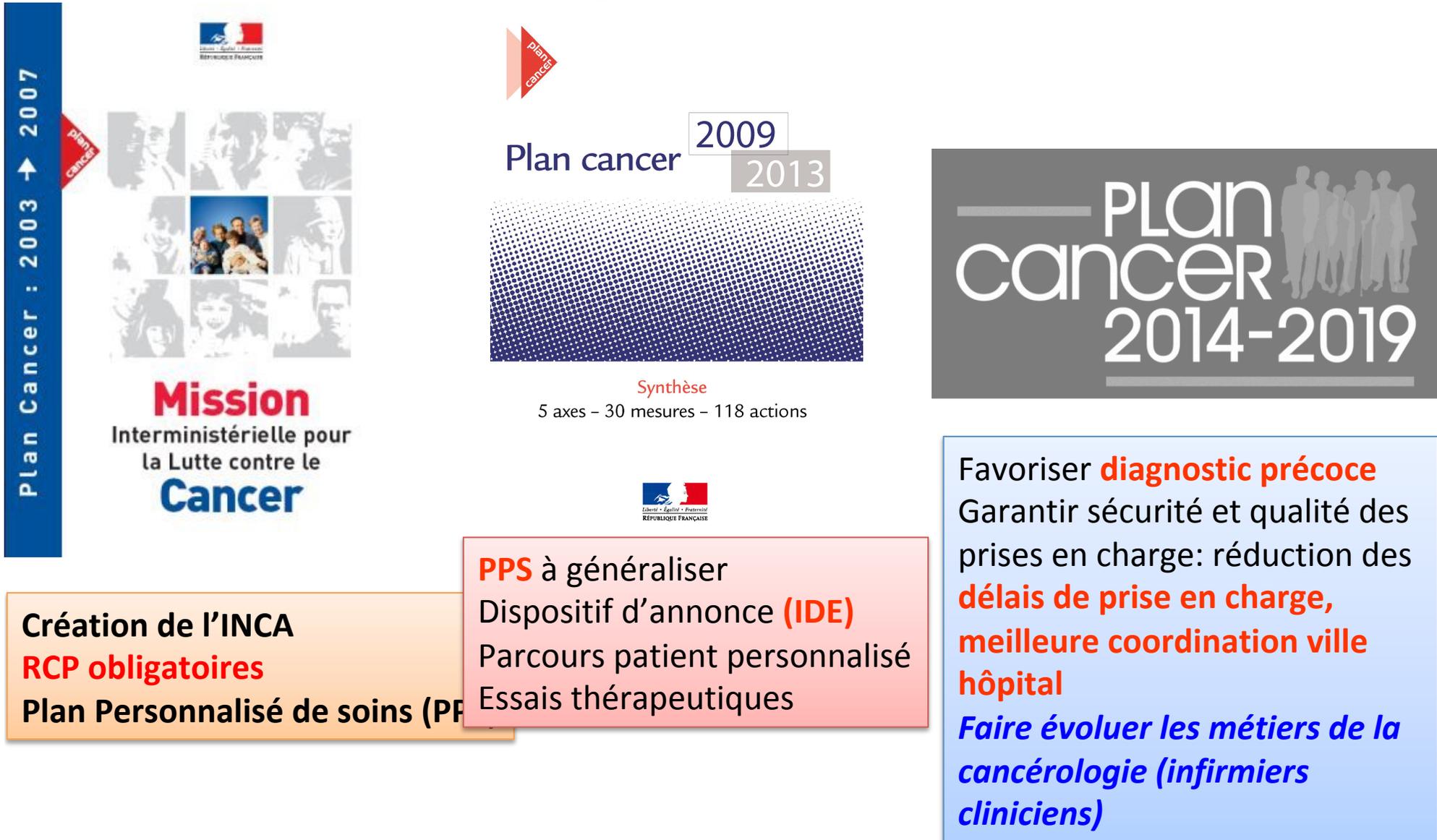


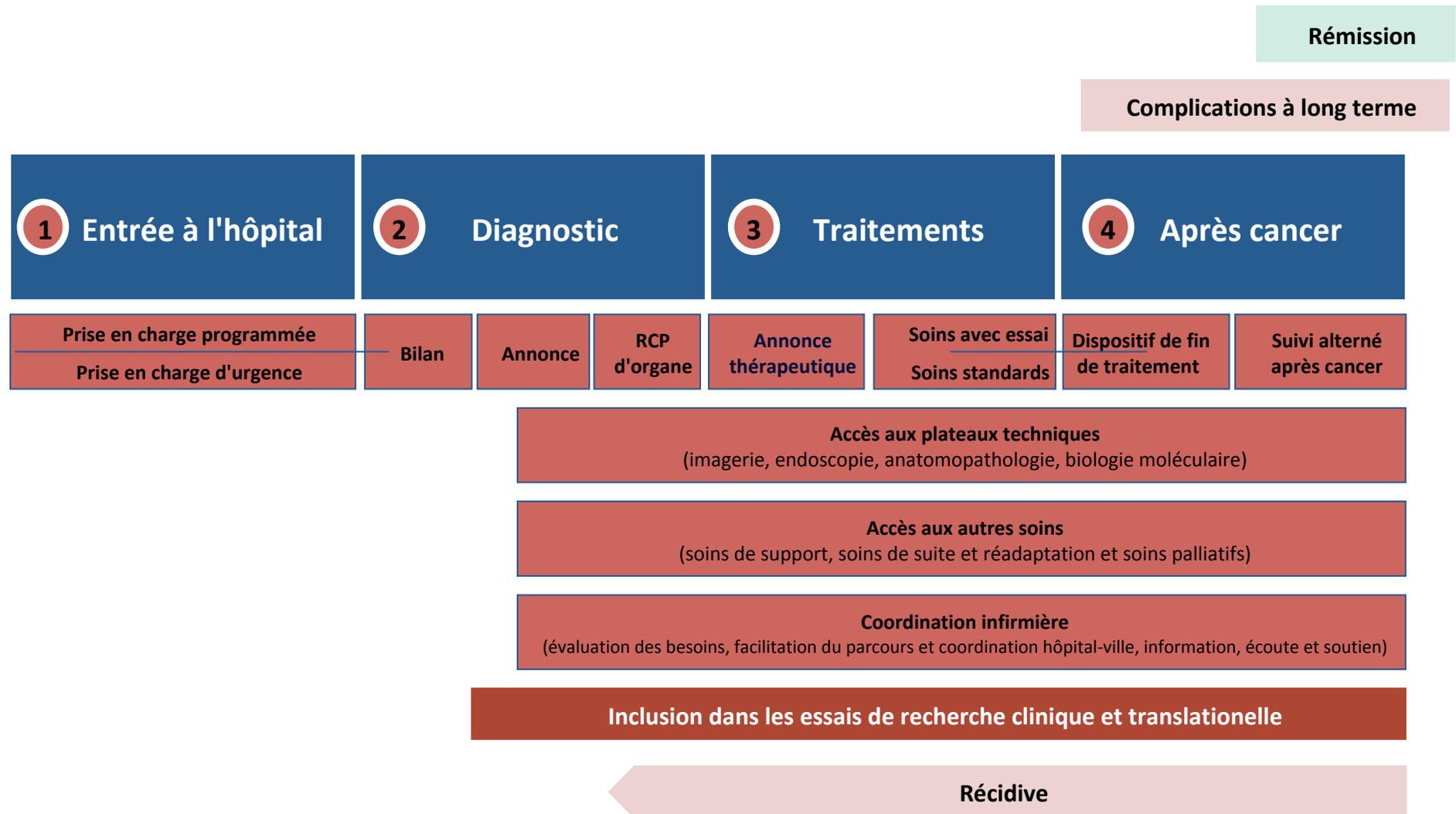
# Impact de l'amélioration de la filière diagnostique sur le pronostic

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

# Les trois plans « cancer »

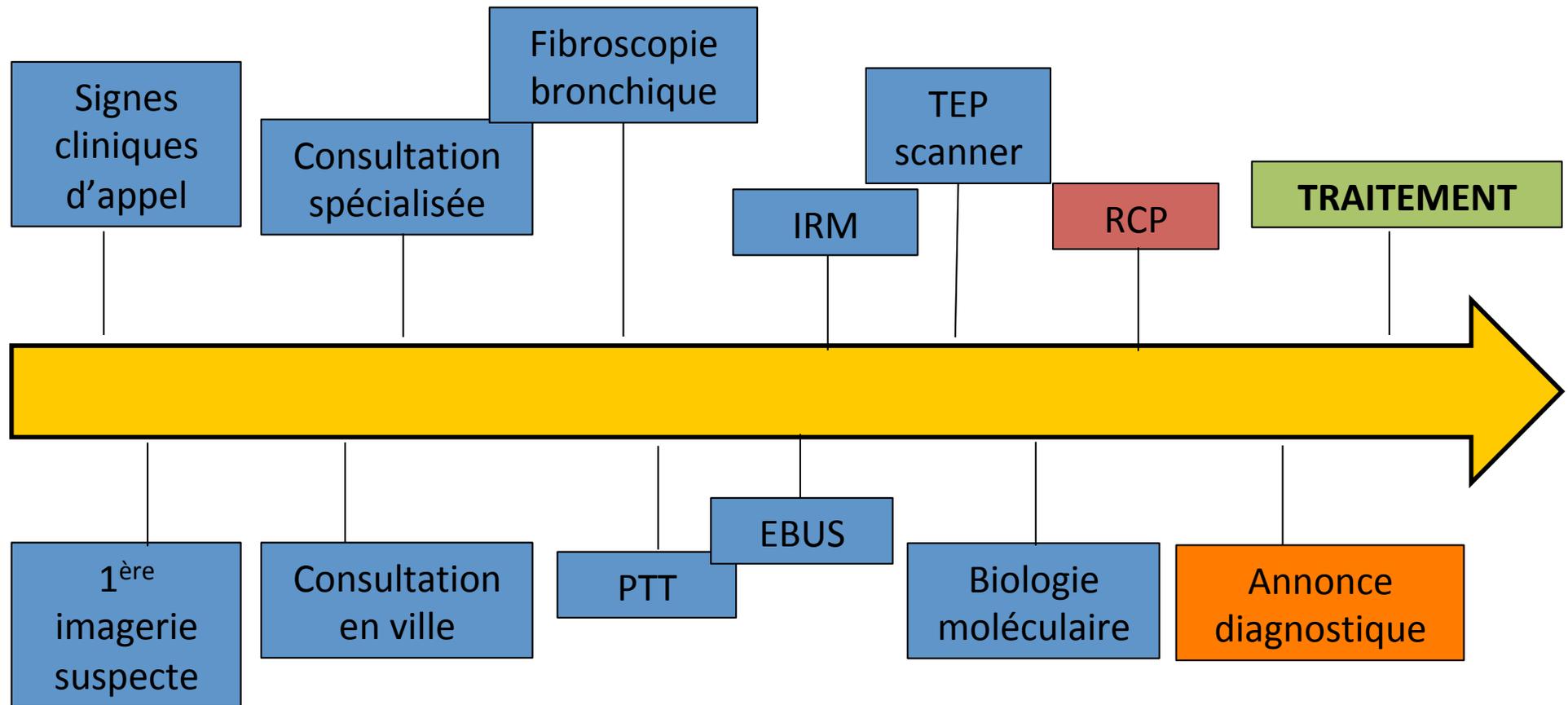


# Parcours patient : les étapes incontournables

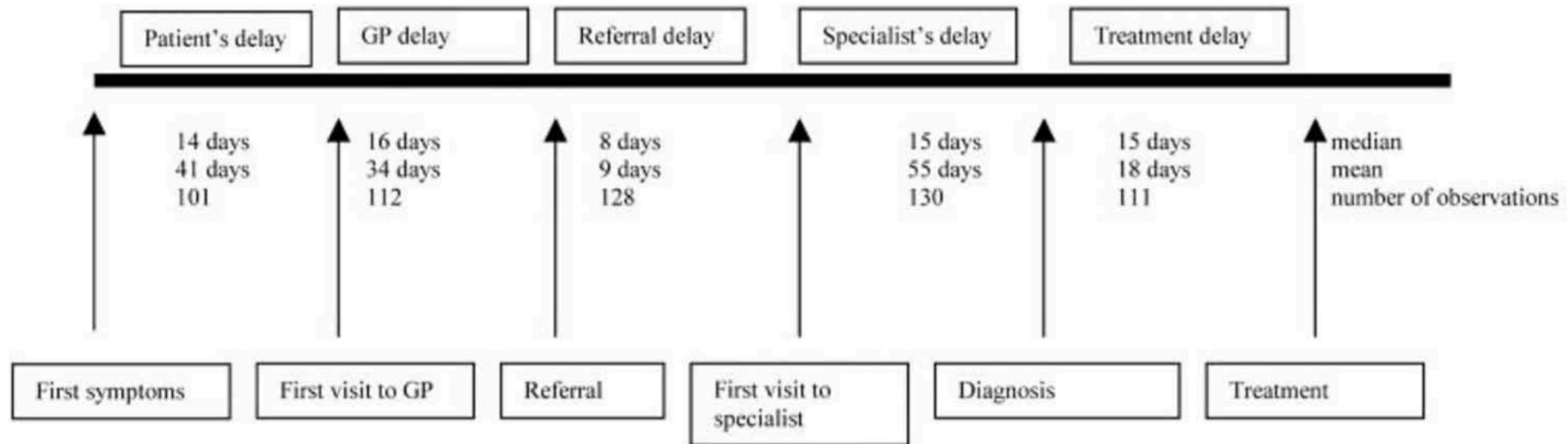


# Complexité du parcours de soins

*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.

chographie 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

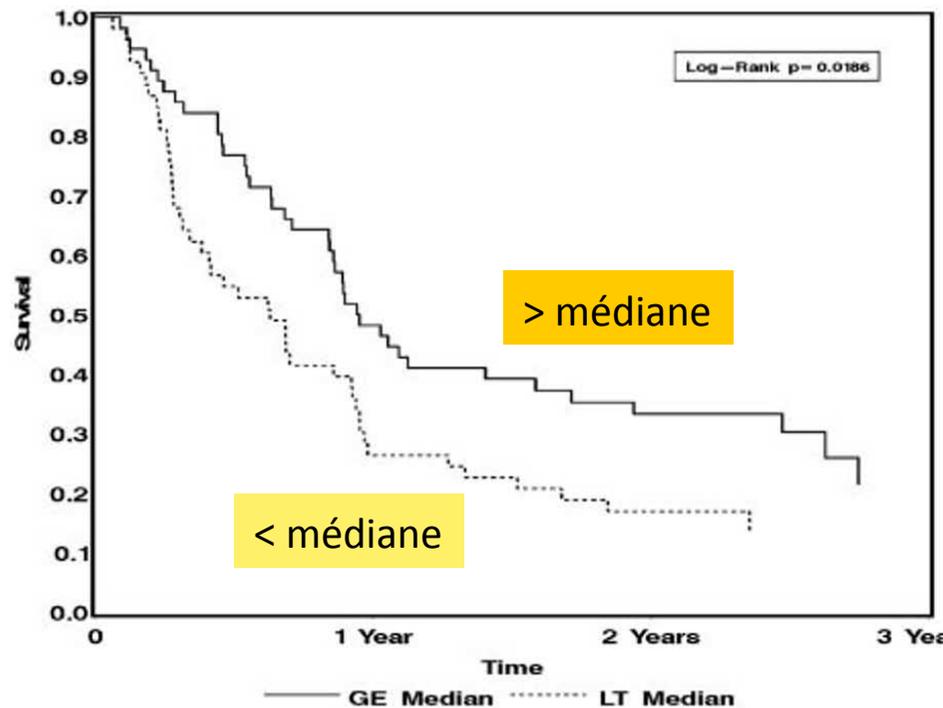
# Délais spécialiste – traitement

## *survie*

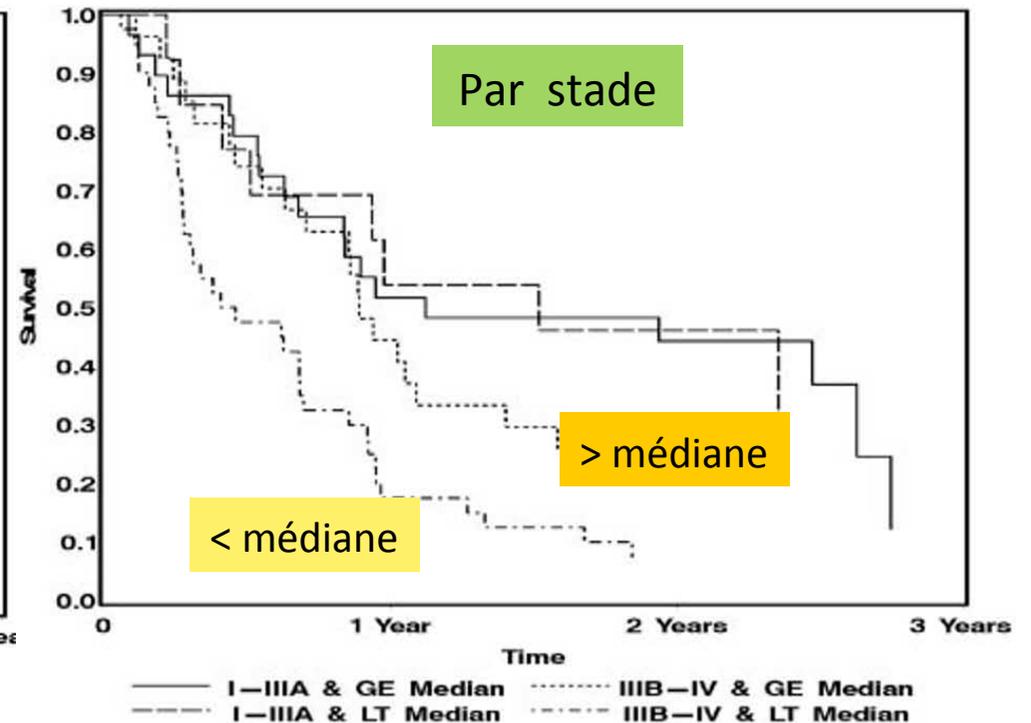
CBNPC, N=132, Finlande

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

Specialist to treatment delay



Specialist to treatment delay

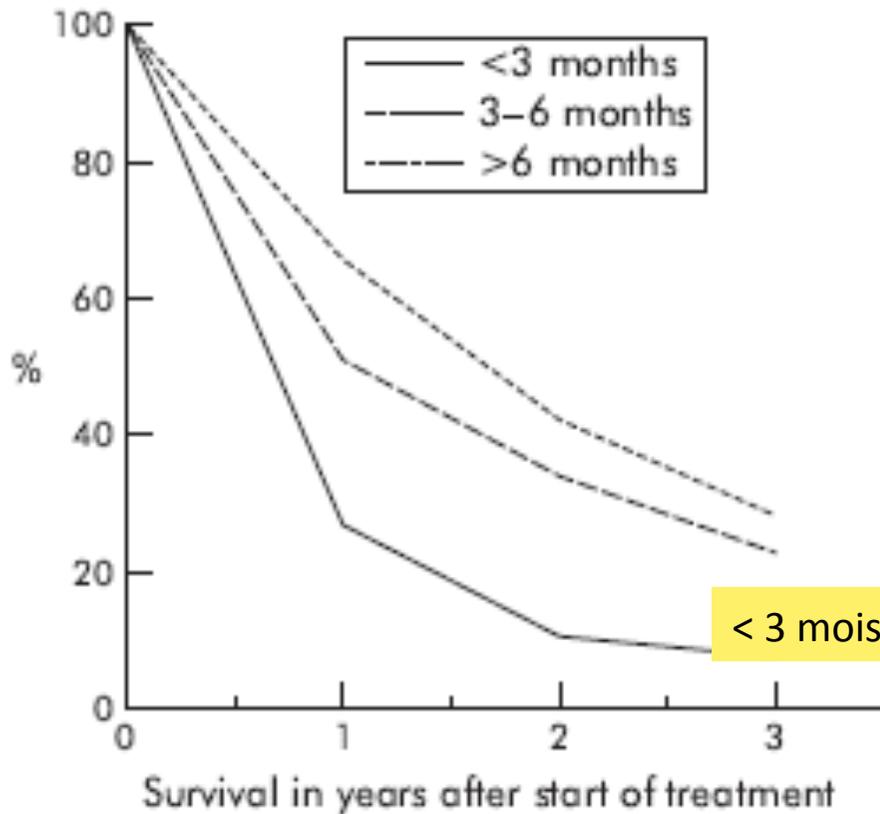


# Délais traitement *survie*

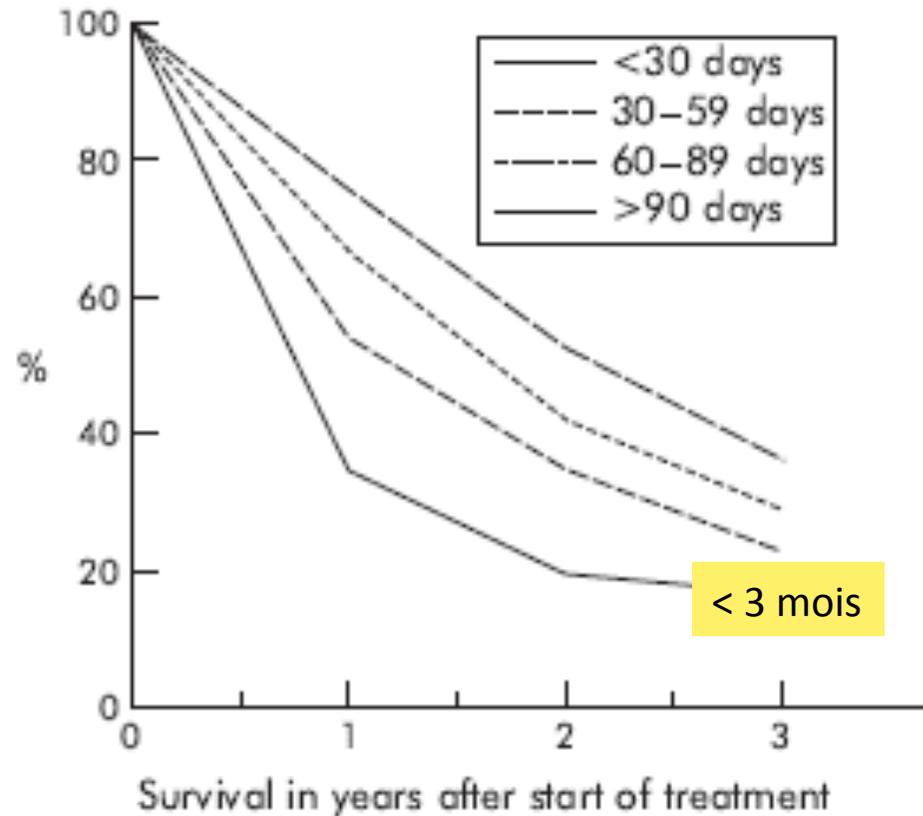
CBNPC, N=466, Suède

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

Symptome to treatment delay

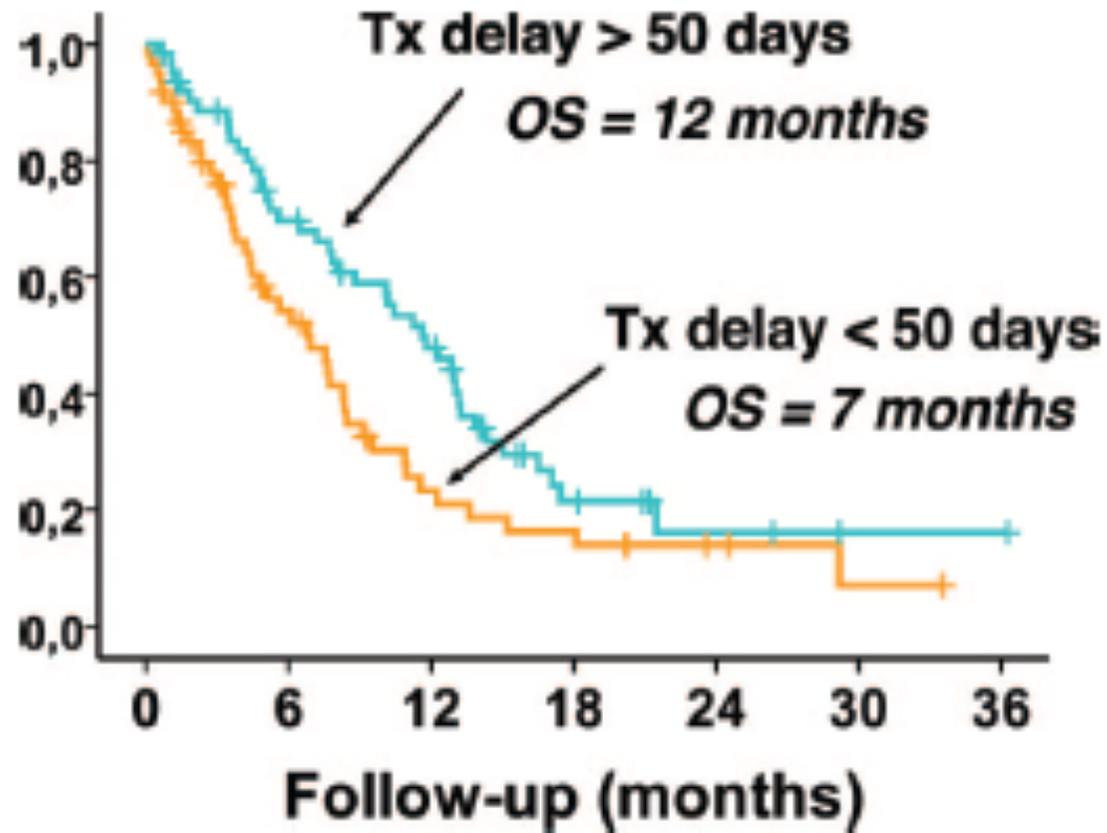


Hospital delay



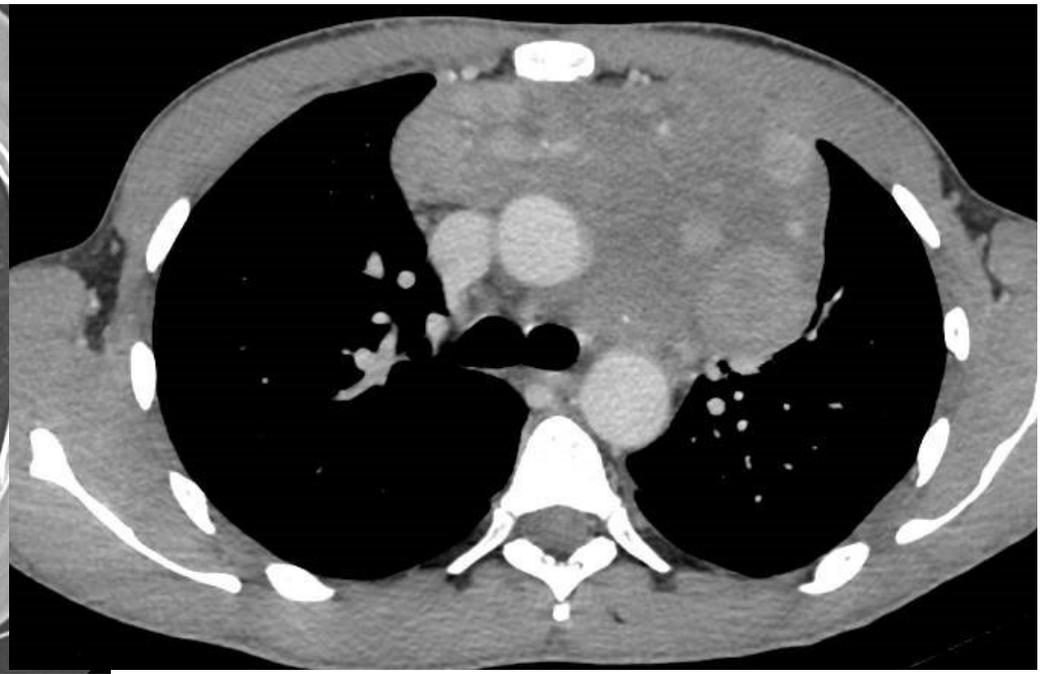
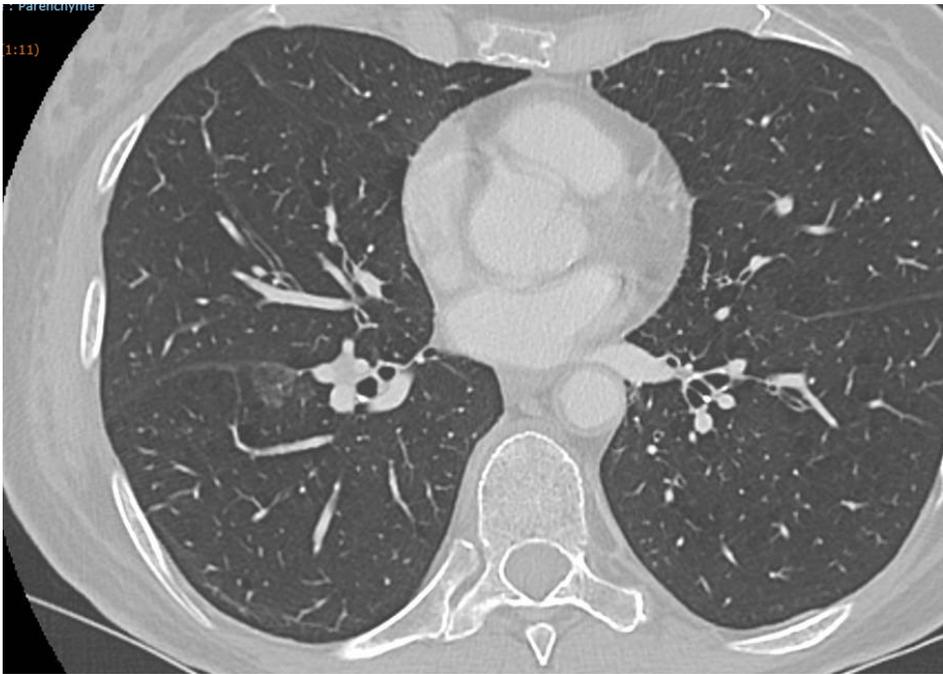
# Délais traitement *survie*

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)

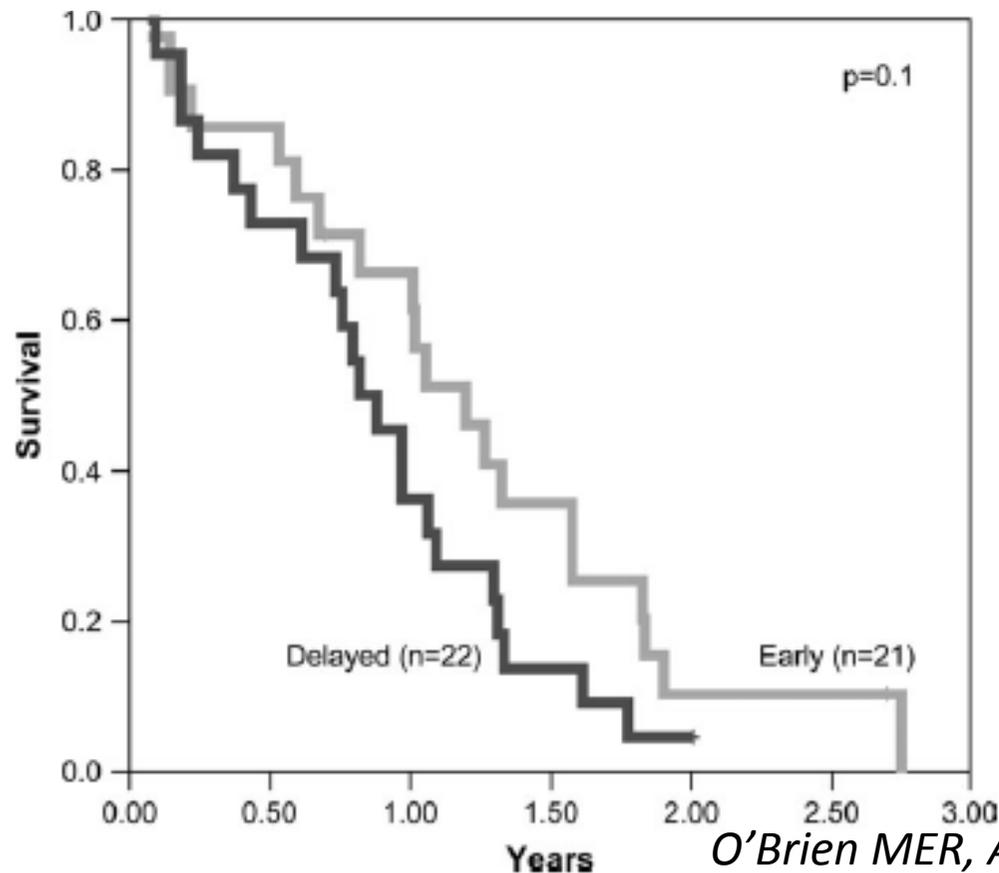
Stages	Median (d)	25–75% IQR
Localized ( <i>n</i> = 127)	85	58–130
Regional ( <i>n</i> = 68)	94	60–121
Advanced ( <i>n</i> = 124)	50	30–76

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**

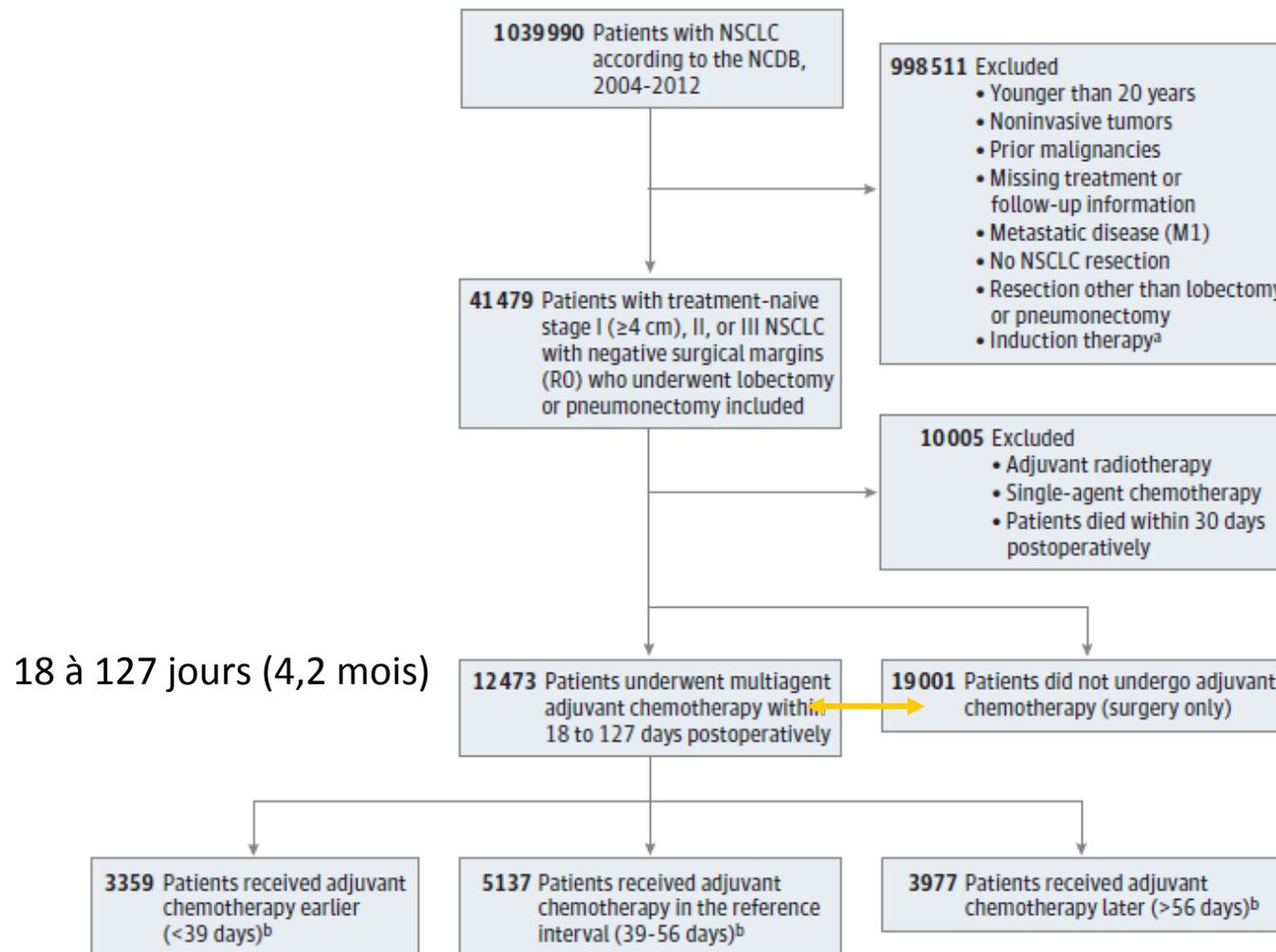


*O'Brien MER, Annals of Oncology, 2006*

# Maladies localisées

## délais chimiothérapie adjuvante

National Cancer Data Base American College of surgeons



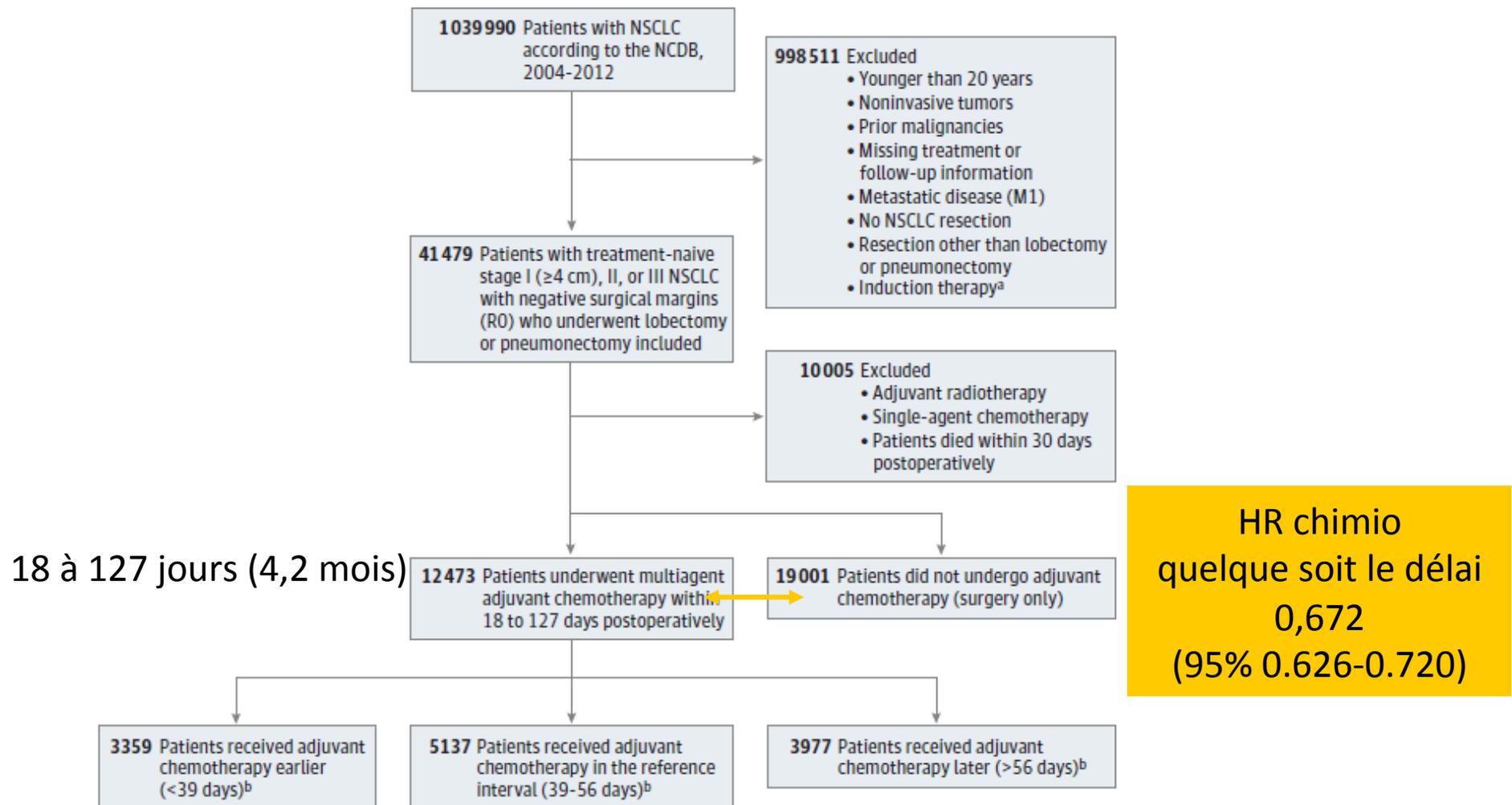
18 à 127 jours (4,2 mois)

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*

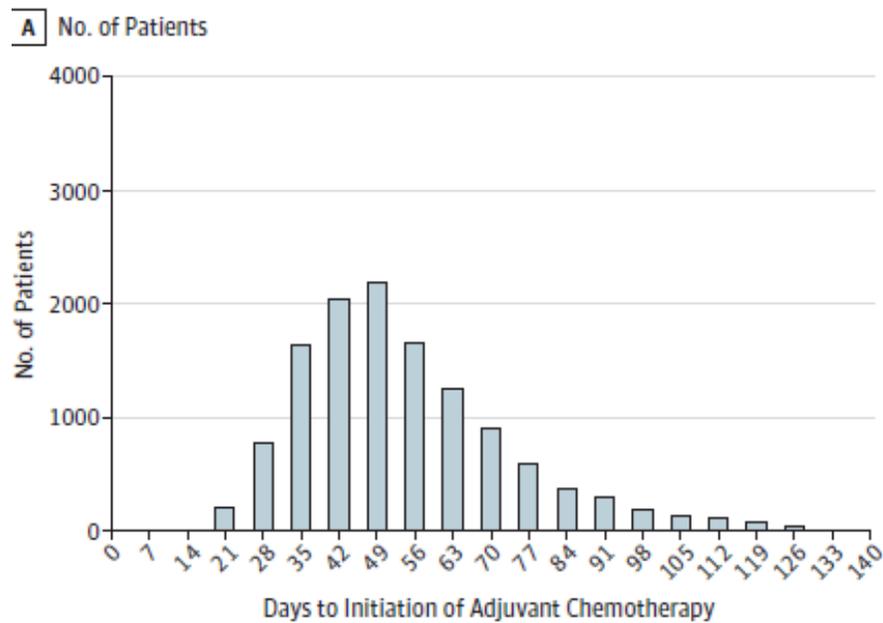
National Cancer Data Base American College of surgeons



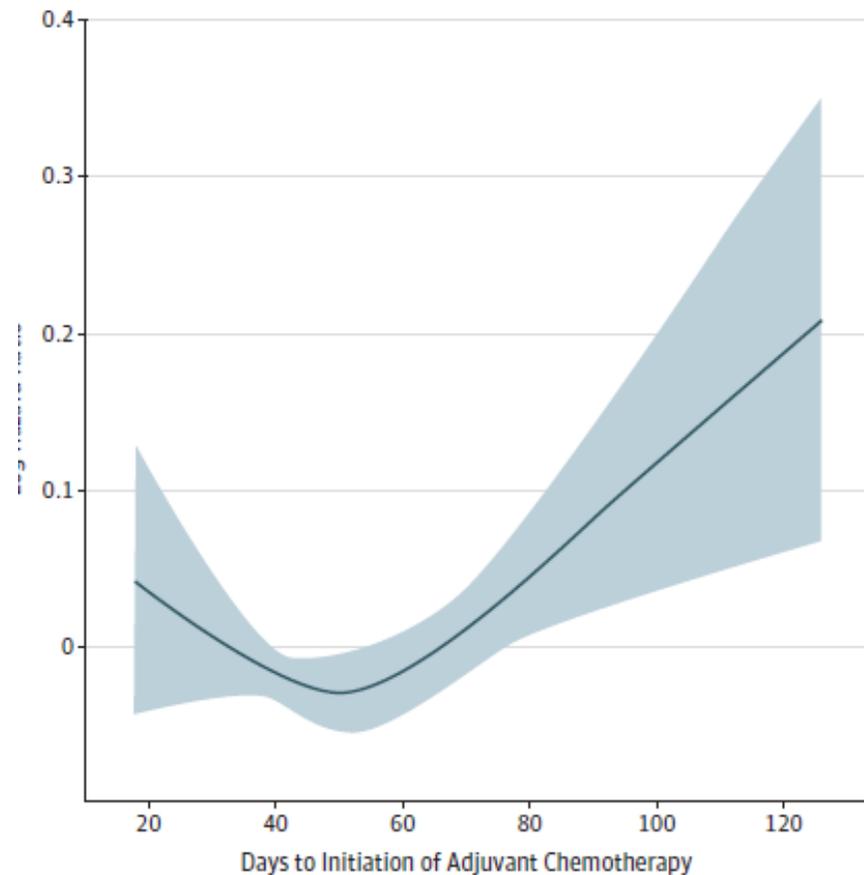
# Maladies localisées

## *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. (%) <sup>a</sup>				P Value
	Earlier (<39 d; n = 3359)	Reference Interval (39-56 d; n = 5137)	Later (>56 d; n = 3977)	Surgery Only (n = 19 001)	
<b>Tumor histological type</b>					<.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 <sup>f</sup>	190 (6)	279 (5)	239 (6)	1074 (6)	
<b>Tumor grade</b>					<.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)			
<b>Tumor pathologic stage</b>					
I	766 (23)	1257 (25)			
II	1650 (49)	2530 (49)			
III	943 (28)	1350 (26)			
<b>Tumor size, median (IQR), cm</b>	4.0 (2.5-5.5)	4.0 (2.5-5.5)			
<b>Type of resection</b>					
Lobectomy	2967 (88)	4465 (87)			
Pneumonectomy	392 (12)	672 (13)			
<b>Length of inpatient stay, d</b>					
≤14	3295 (98)	4982 (97)			
>14	64 (2)	155 (3)			
<b>Readmission within 30 d of discharge</b>					
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)	
<b>Ninety day mortality, d</b>					<.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

# Effacité 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**

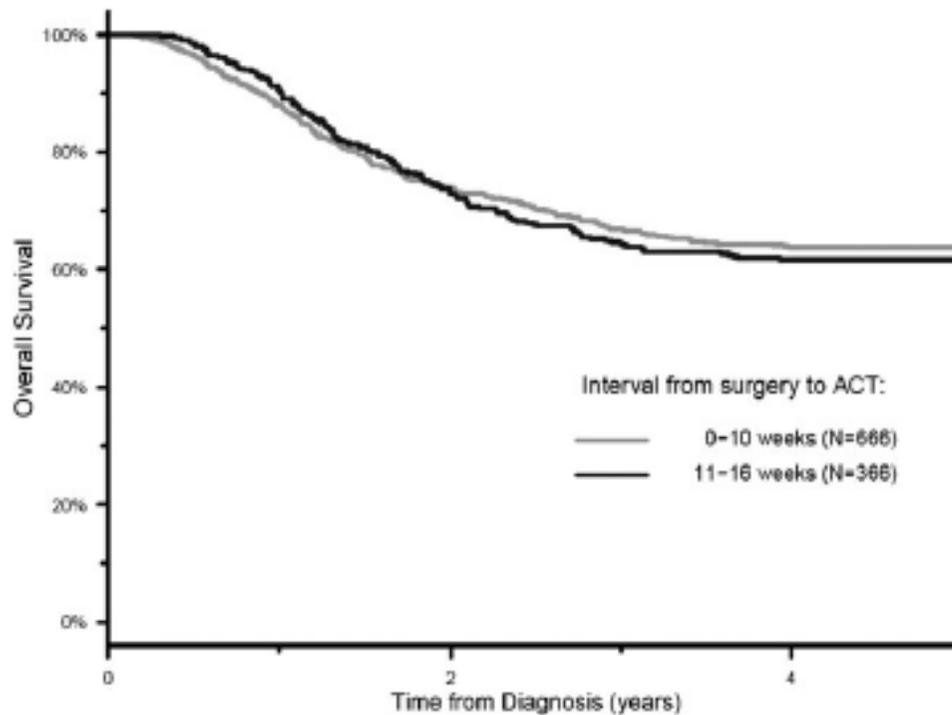
*NEJM 00; JNCI 03; EuroJTS 04, NEJM 04; NEJM 05; JCO 2008; Lancet Oncology 06*

# 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<sup>b</sup>

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

#### Geographic region of Ontario

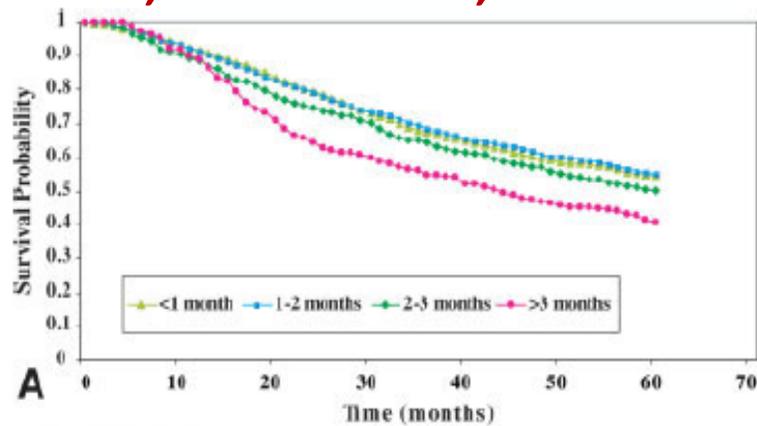
A (n = 414)	35%
B (n = 112)	36%
C (n = 109)	28%
D (n = 95)	42%
E (n = 32)	19%
F (n = 37)	11%
G (n = 76)	29%
H (n = 157)	50%

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

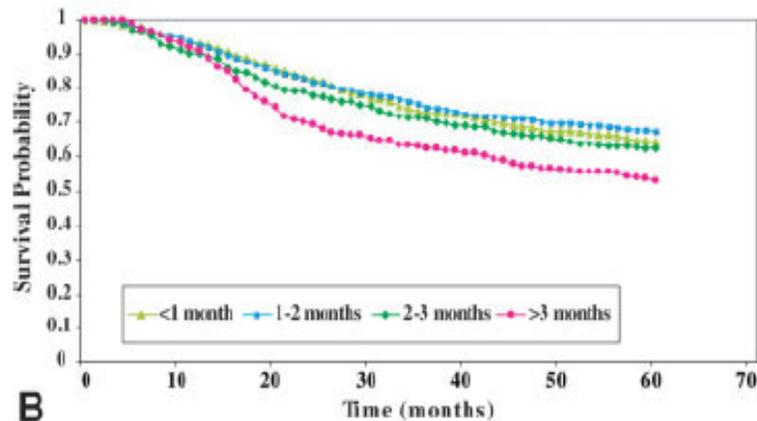
# Maladies localisées

## délais chimiothérapie adjuvante

- Colon, Stade III,  $n=4382$



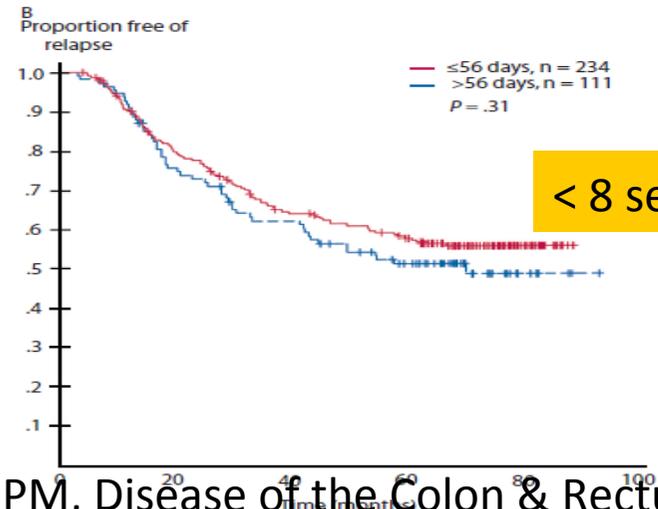
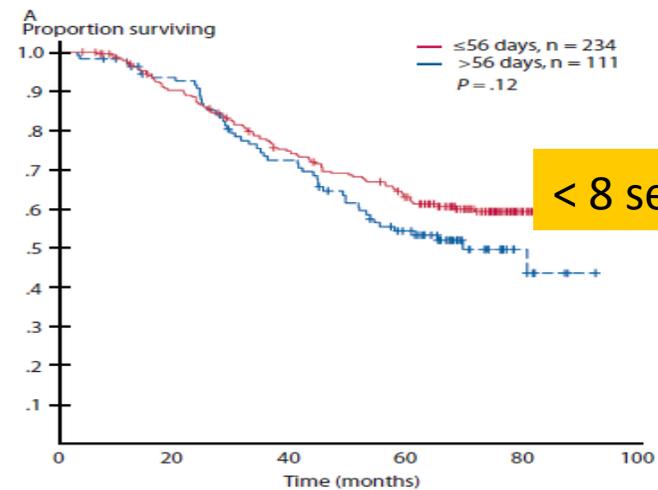
A Overall Survival



B

Cancer-Specific Survival

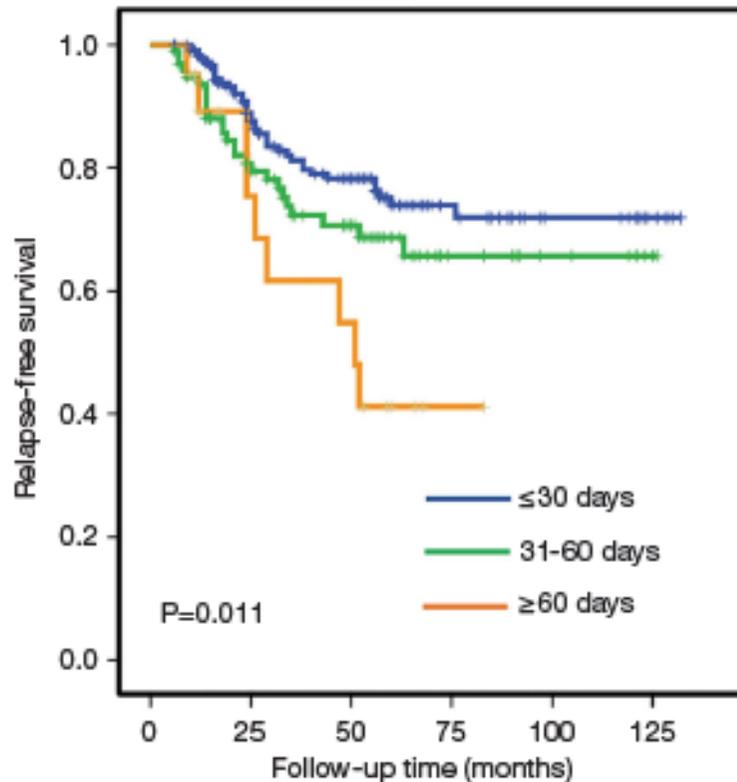
- Colon, Stade III,  $n=345$



# 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	0.88-1.47
≥ 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	1.32-2.29
≥ 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

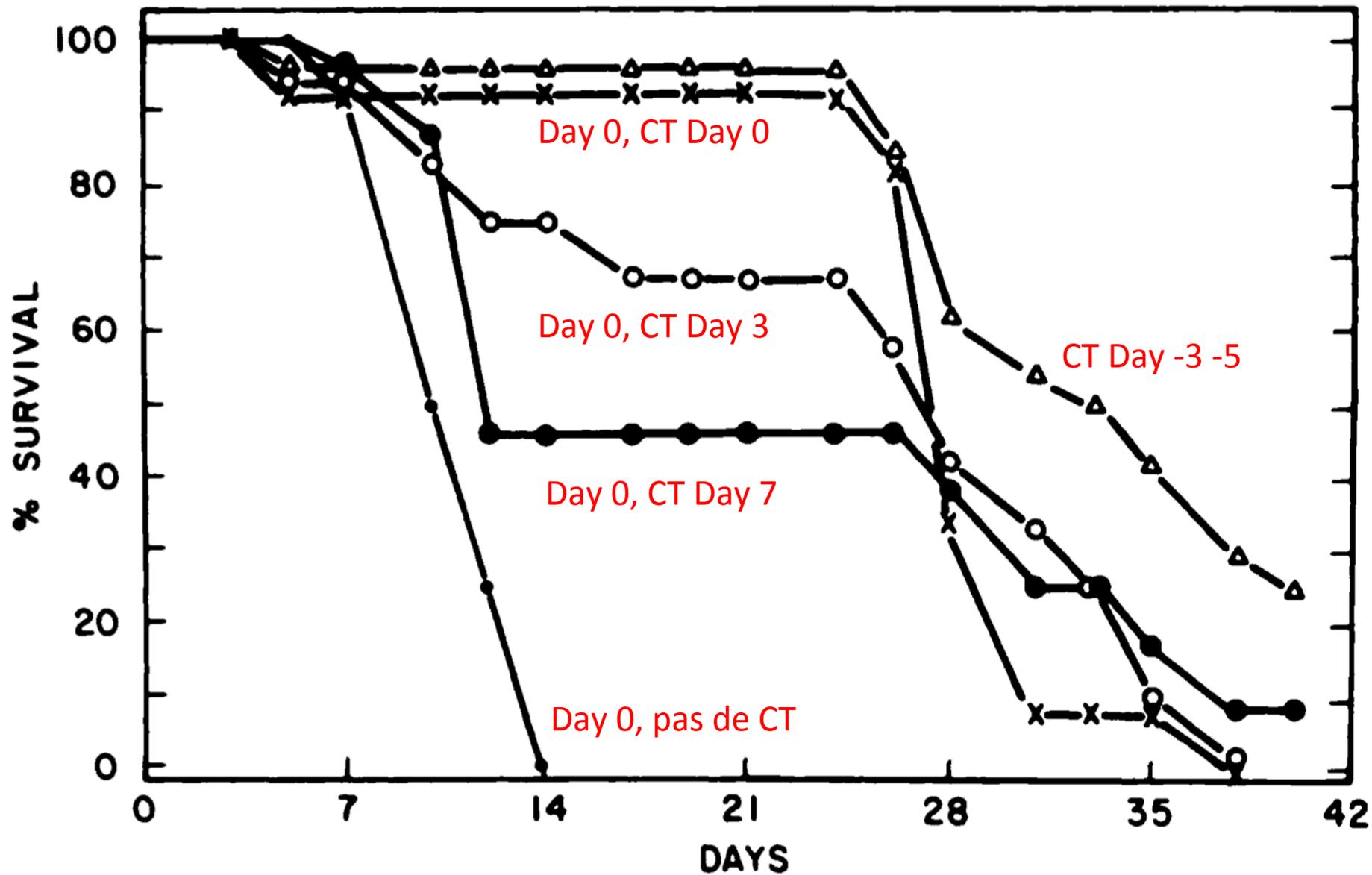
Rétrospectif

≥ 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 :

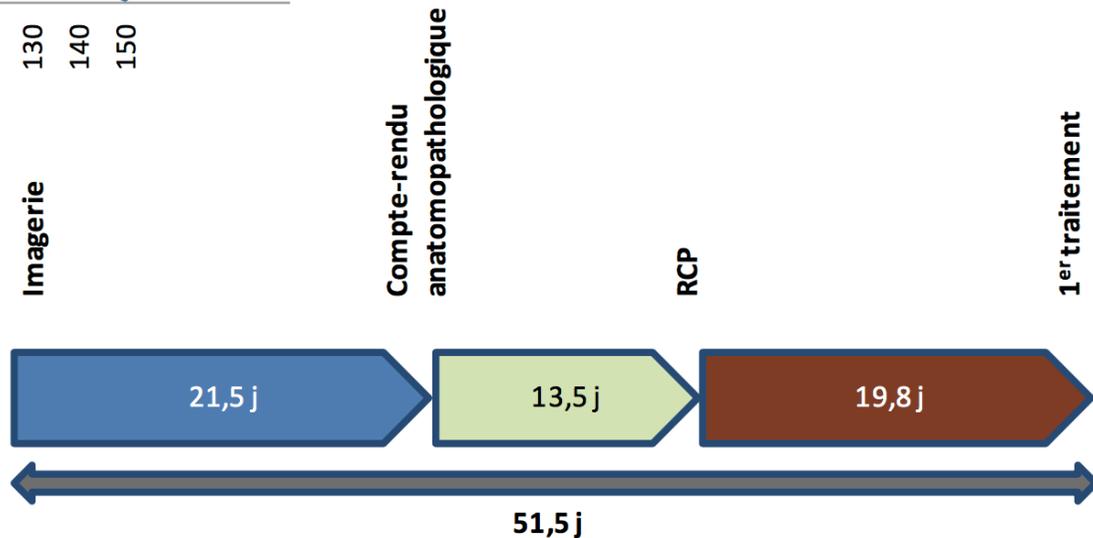
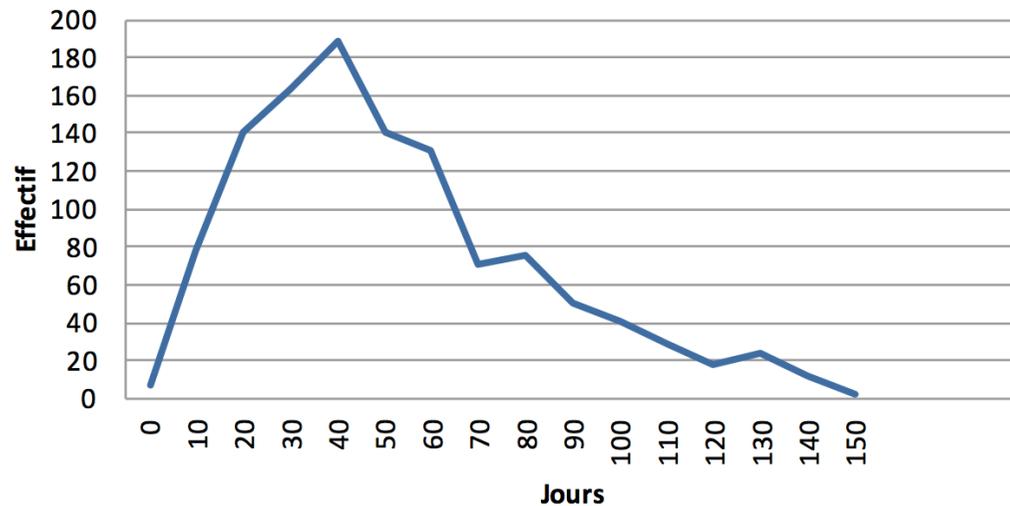
- Alsace
- Auvergne
- Franche-Comté
- Lorraine
- Nord-Pas-de-Calais
- Picardie
- Poitou-Charentes
- Provence—Alpes-Côte d'Azur

*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<sup>er</sup> 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.

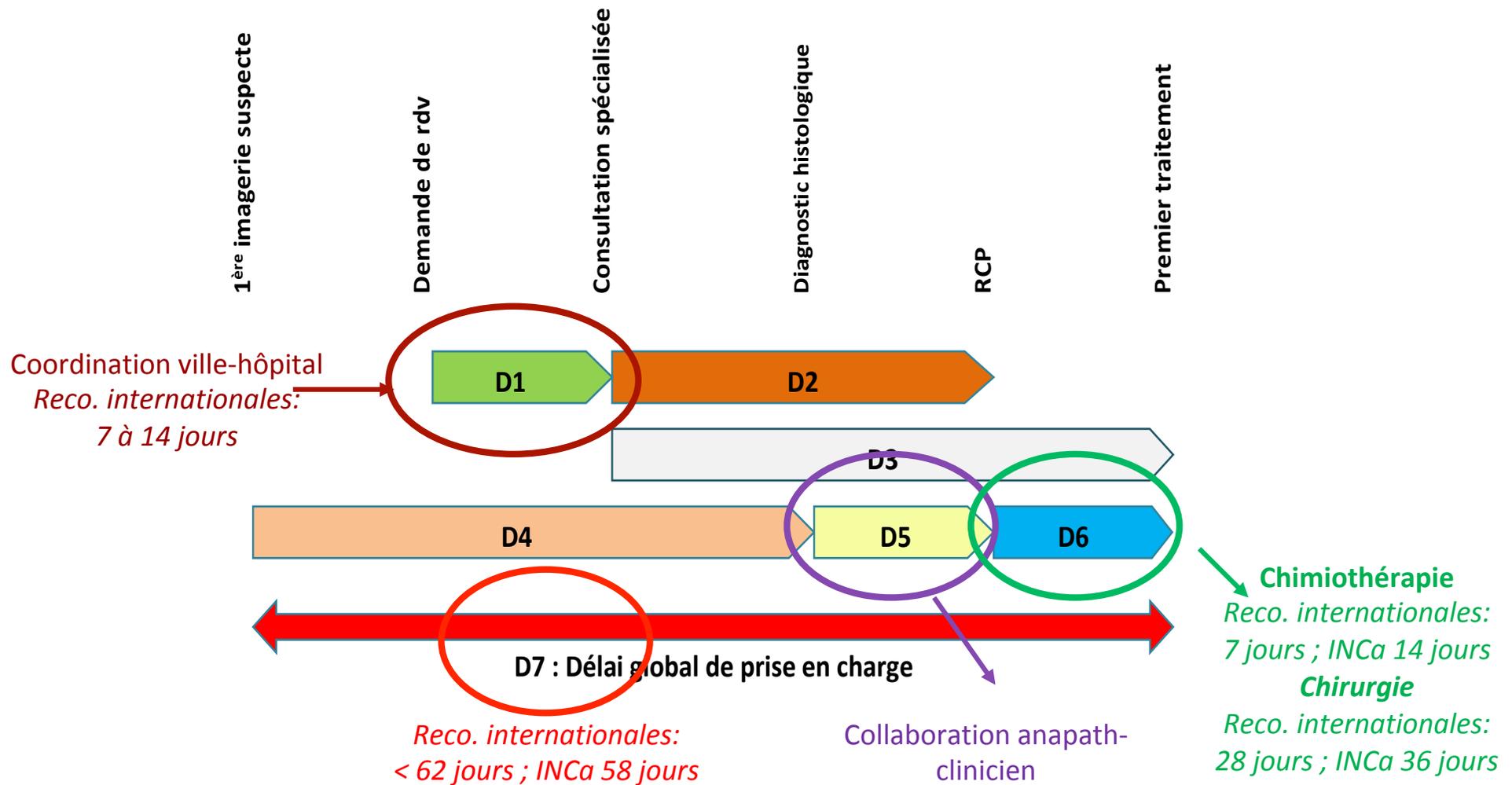
#### **Les résultats issus de l'analyse multivariée :**

- ✓ 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*

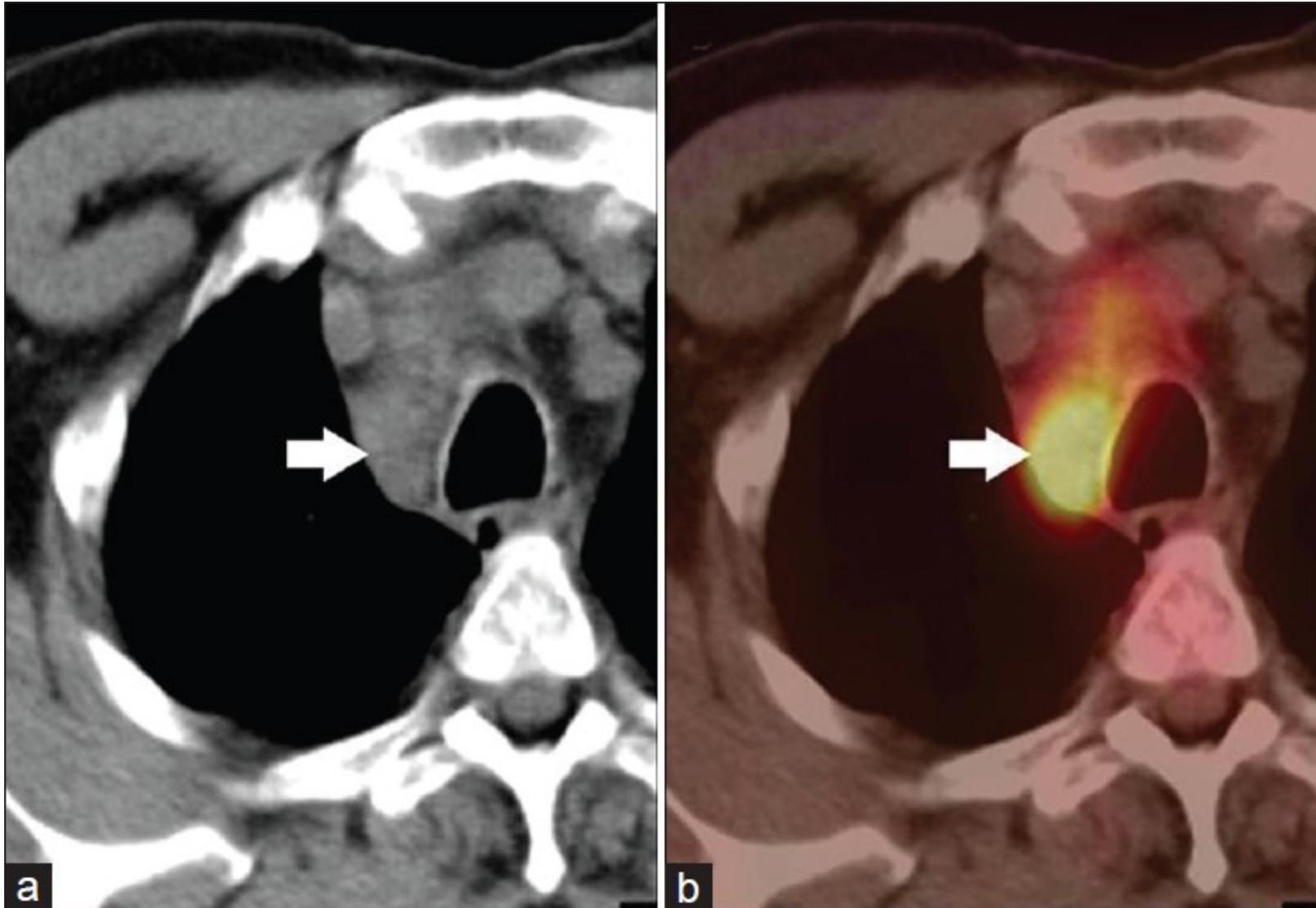


# Délais d'obtention du résultat de la biologie moléculaire

## **Biomarqueurs France project** (*n=9911 patients*)

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

# Délais d'obtention du RDV de TEP FDG

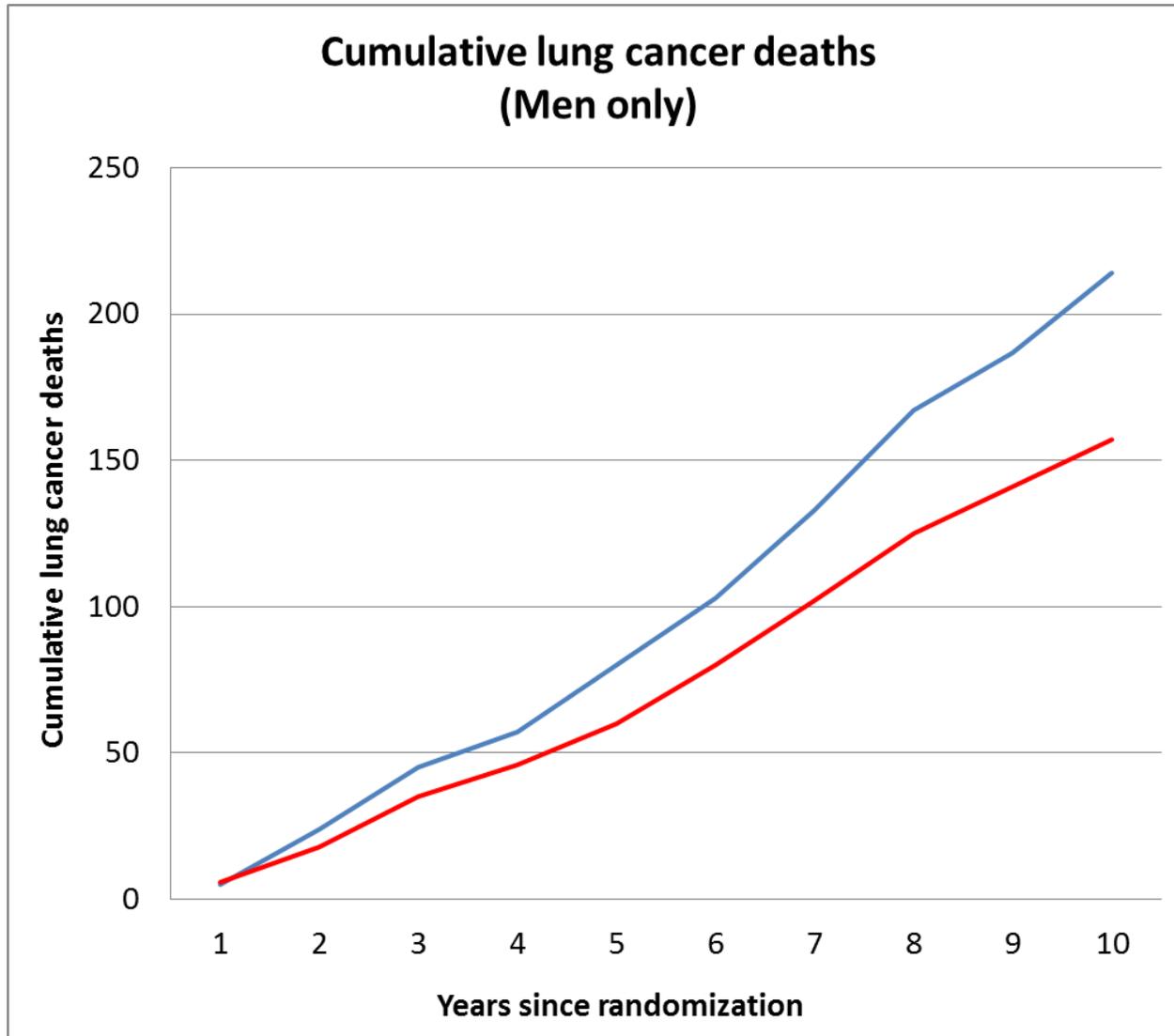


# Message

- 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*

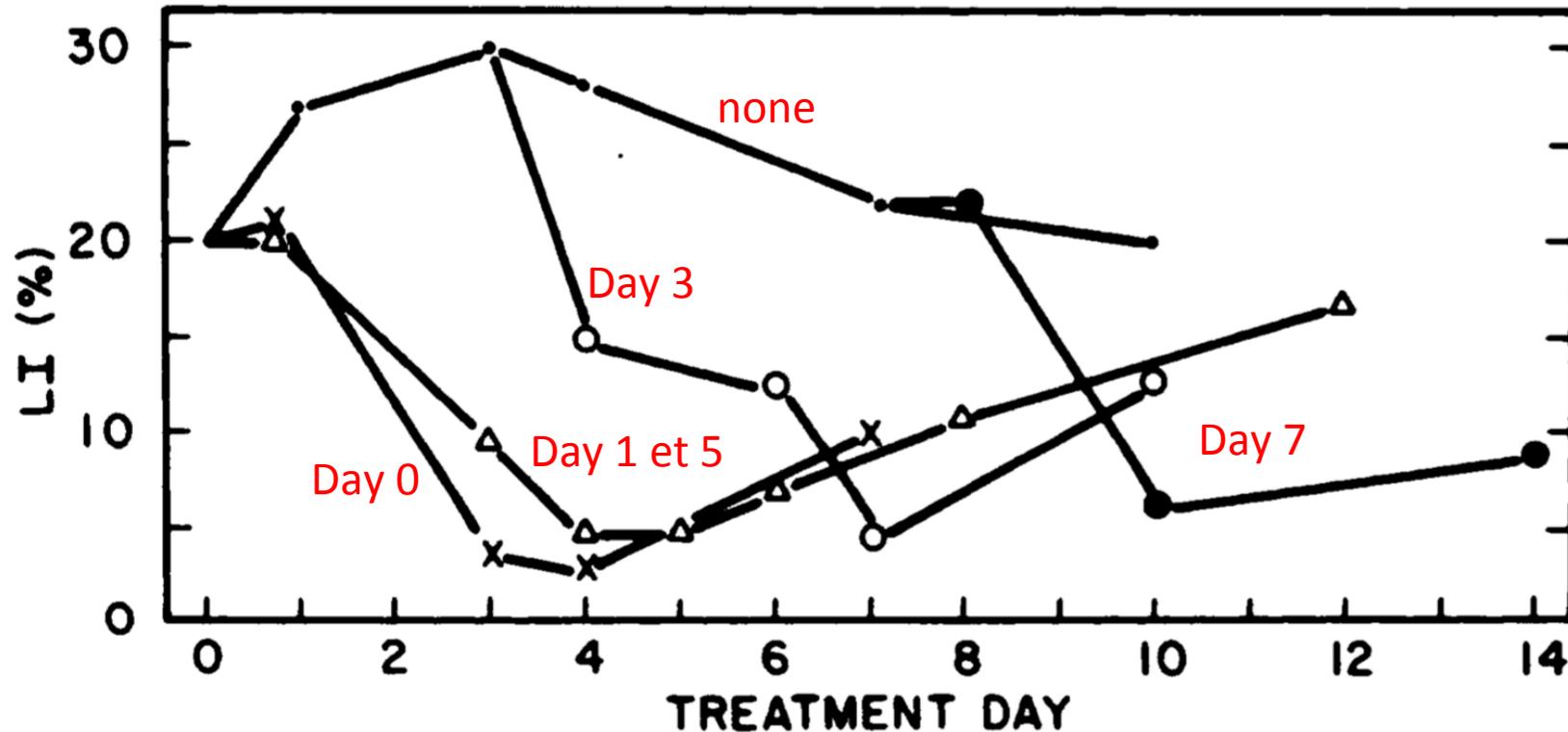


Chart 6. Effect of the interval between tumor removal and CY on the LI of a residual tumor focus. CY (240 mg/kg): A (·): tumor removal, Day 0; CY, none; B (×): tumor removal, Day 0; CY, Day 0; C (○): tumor removal, Day 0; CY, Day 3; D (●): tumor removal, Day 0; CY, Day 7; E (Δ): CY, Days 0 and 5.