

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

**Année 2017**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 novembre 2017 à Poitiers

Par Monsieur Étienne MARTIN  
Né le 11 octobre 1986

**Étude des délais de prise en charge des cancers broncho-  
pulmonaires au sein du département de la Vienne**

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

Membre : Monsieur le Professeur Pierre INGRAND

Membre : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gautier DEFOSSEZ

Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)

- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

***Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers***

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

***Professeur des universités de médecine générale***

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

***Maître de conférences des universités de médecine générale***

- BOUSSAGEON Rémy

***Professeur associé des disciplines médicales***

- ROULLET Bernard, radiothérapie

***Professeurs associés de médecine générale***

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

***Maîtres de Conférences associés de médecine générale***

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

***Enseignants d'Anglais***

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

***Professeurs émérites***

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

***Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires***

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

**À Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI,**

Merci de me faire l'honneur de la présidence de cette thèse et de votre présence tout au long de mon internat. Au fil des années, vous vous êtes toujours montré disponible et dévoué à notre formation et notre bien-être en tant qu'interne. J'ai beaucoup appris à votre contact en consultation et merci pour toutes ces formations passionnantes, qui pouvaient régulièrement sortir de l'ordinaire, mais qui nous apportaient toujours beaucoup en tant qu'individu et pour notre pratique aussi bien quotidienne, que future.

**À Monsieur le Professeur Pierre INGRAND,**

Merci d'avoir accepté de juger de mon travail de thèse. Merci de votre professionnalisme et de votre aide dans la conception des analyses de ce travail et dans la réflexion que cela sous-tendait. J'ai apprécié votre grande disponibilité et le temps que vous m'avez consacré, tout autant que nos discussions sur l'implication pratique des statistiques et de leurs interprétations.

**À Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE,**

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'être ainsi présent ce jour. Merci pour votre gentillesse, qui n'est plus à décrire, aux près des étudiants et internes qui ont pu vous côtoyer.

**À Monsieur le Docteur Gautier DEFOSSEZ,**

Merci d'avoir tant participé à ce travail allant jusqu'à me faire l'honneur de le diriger. J'ai découvert dès notre premier échange un médecin brillant, plein de conviction et d'intérêt pour son métier, à l'écoute des autres, souhaitant aider son prochain et travaillant toujours avec l'idée de la qualité. Merci pour votre professionnalisme, votre dévouement, votre rigueur et la pertinence de votre réflexion tout au long de nos entretiens. J'espère pouvoir rencontrer dans ma pratique future des collègues de votre qualité.

## **À mes maîtres,**

À tous les médecins qui ont contribué à ma formation médicale sur une décennie de stage, depuis mon passage sous l'arche d'entrée des Saints-Pères jusqu'à l'aboutissement de ma spécialité.

À Monsieur le Docteur Deleplanque pour m'avoir donné goût à l'oncologie et au Docteur Olivier Mir pour l'avoir confirmé pendant mon externat (à la fin de mon internat je suis encore plus emballé qu'en stage).

À Mme le Docteur Aurélie Ferru, par où commencer ? Merci pour ta gentillesse, ton empathie, ton dévouement pour les internes, les patients et tes collègues. Merci pour le sauvetage printanier et de ta disponibilité sans faille jusqu'aux répétitions avec notre future CCA d'élite du Poitou. J'ai rencontré un médecin dynamique, à l'écoute et d'une grande compétence, en somme le genre de médecin que l'on souhaite devenir. Merci pour tout.

À Mme le Docteur Stéphanie Chieze, on pourrait faire un copier-coller du paragraphe précédent. Je vous ai découvert au 2<sup>o</sup> étage avec des paroles si douces et si justes pour une famille d'un patient. Ces moments restent encore aujourd'hui gravé en moi. J'ai adoré ces mardis de consultations même parfois sans repas.

Bonjour c'est Patrick, j'aurais pu te glisser dans le chapitre des amis. Merci pour ta passion, ta vision de l'oncologie (de la gériatrie aussi) et tes enseignements toujours d'une grande qualité (on peut faire à nouveau un copier-coller). J'aurai aimé poursuivre nos séances de cardio, mais tu te lèves bien trop tôt pour moi. J'ai adoré ton calme et nos visites tardives dans les étages (mes co-internes disent que l'on fait bien la paire en tant que force tranquille).

Merci au Docteur Virginie Chabrun pour m'avoir accompagné pour mon premier stage (dédicace à la surveillance de Martin) et de m'avoir transmis une méthodologie que j'applique toujours. Merci aux anciens et toujours Doc's du 2<sup>o</sup> Laurence et Emmanuelle, pour votre soutien sans faille en cas de besoin. Petit coucou tout de même aux nouveaux Hélène et Grégory, c'est toujours agréable de travailler avec vous. Merci à Karine toujours aussi dynamique et de bonne humeur. J'ai énormément apprécié passer ces deux semestres en backup HDJ. Merci au Dr Raban (astreintes zen), à JLR, à Antoine pour ton soutien pendant ce semestre de neuro, à HAIPA (t'entendre râler va me manquer), à Julien pour ta gentillesse et ton professionnalisme, au Dr Valéro, pour m'avoir initié aux petits vieux, à Natacha pour un stage en greffe un peu dans un autre monde pour moi mais j'ai apprécié votre confiance pour mes premières consultations dès le 2<sup>o</sup> semestre (j'essaierai de bronzer, promis), au Dr Delwail (allez hop R-CHOP) et au Dr Lefèvre. Au Pr Wager, merci pour votre enseignement et la transmission d'une vision professionnalisme de la médecine, mêlant exigence et humanisme.

Merci aux Docteurs Borde, Sarda et Aléba pendant mes stages de périph'. Vous avez été chacun une vraie révélation dans vos méthodes de travail et dans l'approche des patients à l'aide de moyens différents, que j'ai pu connaître sur Paris et dans les grands hôpitaux.

À Philippe Marcelin, le vrai Grand Maître de la liste, merci, pour vos enseignements stratégiques et passionnés.

## **À ma famille,**

Tout d'abord à mes parents, déjà merci de m'avoir fait venir au monde (avec pas trop de changement de lieu), mais surtout de m'avoir éduqué avec tant de liberté, de sens des responsabilités et de respect d'autrui, sans oublier de garder mon esprit toujours critique, afin de me préparer à l'avenir dans les meilleures conditions. Mon estomac vous remercie fort pour tous les bons moments qu'il a passé tout gonflé. Je vous aime fort.

Merci à Little pour toutes nos bastons et de nous être calmés maintenant que tu es le plus fort. Amuse-toi bien, à apporter la sécurité à travers les continents. Continue à lutter contre les communistes de droites de toutes tes forces. Une grosse pierre. Plaît-il.

Merci à mes grands-parents pour toutes leurs transmissions, je poursuivrai mon travail avec sérieux et droiture en restant humble tel que vous l'étiez dans votre quotidien.

À Mémé Mars merci pour ta gentillesse, les gâteaux et amuse-gueules qui « ne comptent pas » et de « voir que ce qui reste ».

Merci à mes cousines et cousins pour toutes ces vacances inoubliables et leurs parents, mes oncles et tantes, Dominique (grande maître du jeu), Denis (ce 14 novembre, « Napoléon dit à ces généraux... »), Frédérique et Philippe (vive la charcut').

Merci à mes belles sœurs aux sacrés caractères Anne et Lily, j'espère continuer à vous embêter.

Merci au reste de la famille, dont les membres sont bien trop nombreux pour être cités et puis vous êtes trop loin pour l'oncogénétique.

Merci à Christelle, Bernard et Jacqueline de m'avoir accueilli avec tant de plaisir.

## **À mes amis,**

Merci aux clubs des cinq. Julien la rencontre par le 20 minutes, une amitié scellée en moins de 20 minutes qui durera plus que 20! minutes, je te souhaite le meilleur pour ton retour parisien. À bientôt sur les tapis rouges. Stefan, merci à tes ex ;), à tous nos moments sportifs (mes chevilles ne te remercient pas), à ton humour et l'organisation des voyages roumains avec les amis de Calin. À nos futurs rendez-vous sur les plages du sud. Édouard, merci pour ta gentillesse lorsque mes 30 cm de moins essayait de te contrer au basket (et oui j'ai fait du basket) et pour nos conversations. À bientôt pour un nouveau petit Édouard. Espen, à tout tes voyages, merci pour ton soutien pour les diplômés du MIT. Bonne continuation dans le Grand Nord.

À Magic Fab', déjà plus de 15 ans de tennis et de débat sportif avec le seul et unique almanach vivant de la planète.

À Guigui et Benji présent dès les premiers jours d'internat. Désolé de m'éloigner, mais je ne serai pas loin.

Pour Guigui : même si ton chien pue, je continuerai à venir te voir. J'ai découvert un véritable ami et quelqu'un de très doux, attentionné et d'une grande intelligence cachée derrière le roth orthopédiste. Prends bien soin d'Aude et fais gaffe aux lave-vaisselles en pré-garde.

Pour Benji : merci pour l'accompagnement sportif du début d'internat et on va pouvoir passer du côté obscur des matchs chefs-internes. Merci de m'avoir laissé gagner à chaque fois, mais peut-être ne le faisais-tu pas exprès...

À Cynthia, ma sœur, ma cousine, mon épouse. Promis, j'arrêterai bientôt de te suivre.

À Thaïs, sommet de la trinité, reine du plan B et de l'ambiance Londres victorienne. Aucune carapace ou banane ne m'empêchera de te vaincre.

À toutes les pièces rapportées qui sont devenues mes amis et avec qui j'ai passé de supers moments en soirée ou en vacances, Camille (longue vie au cresson), Aude (j'ai confiance qu'en toi pour t'occuper du petit guigui, il sera tout fragile sans moi et appelle moi pour les prochains Escape Game !!!), Élodie (courage plus que 4 et on fera un match Les Sueurs versus Les Tin'mars) et Hélène (vive les animaux).

Merci Camille de m'avoir supporté jusqu'en dans notre local commun, je vous le confie avec plaisir très chère et en grande confiance en vers votre grand professionnalisme. PS : arrête de vouvoyer tout le monde ;) U're the best.

À Armelle, j'ai hésité à te mettre dans mes maîtres. Une super co-interne, qui m'a accueilli tout bébé et qui m'accompagné en devenant chef. Merci pour ta gentillesse et pour tous nos dossiers communs du vendredi. Tu gères trop bien.

Merci à l'inventeur de la crème solaire.

À l'équipe des frappadoc', vive la boue ! Poupouch (merci pour les hébergements sauvages pictaviens et les génépis gratuits, quel tombeur), Nadège (tu as été ma meilleure élève pour les marathons), Marianne (reine des plans foireux, mais on se marre bien à chaque fois), Maëlle (magnifique gestions des stocks hivernaux), Clémentine (super partenaire au ski), Doudou (bestmen forever !!!) et Apo (je ne remets pas de tes têtes de soirées).

À maman Anne-Blandine, ne t'inquiète plus, on s'occupe bien de mes chaussettes.

À Ludivine (pilier de la team Angoulême) et Sean Paul (le narcoleptique). À Nico et Aurélie (vive Angoulême et les moutons néozélandais).

À Cyrille (spider-psy au grand cœur). À La Brèche et Marie-Anne (ravi d'avoir été le coloc' fantôme). À Gautier (promis je t'appelle avant 2025). Aux madeleines et chouquettes (vos sacrifices ne seront pas vains). À Jérémy, Benoîte (Alerte Cobraaaaaa et pour tous mes pieds cassés réparés à l'italienne), à moi quand même j'ai beaucoup bossé et parfois on est plusieurs dans ma tête, adèle (pour ton amitié et toutes les soirées des quais de Seine), Gwenhael, Seb' la frite, Sabine, Cheten, Antoine<sup>2</sup>, Nicolas<sup>2</sup>, Émile, Romain, Jérôme<sup>2</sup>, Raphaël, Bruno, FX, Hélène, Stéphanie, Gaby/ie, Goku, le tétard et le trotard, Julien, Baptiste<sup>3</sup>.

À François (le ninjago de la bière), à Ana (la douceur espagnole), on vous attend avec hâte comme voisins, après avoir été anciens co-internes et coloc pour ma moitié.

**À tous mes co-internes,**

Mention spéciale à l'onco (best spé ever et personne ne peut dire le contraire !). Fardeen (l'élite de l'élite), Thomas (Vice President of the United Internes), Élise (ne copie pas tout ;), merci pour ton soutien), Anthony (fait une belle saison et protège toi pour la neuro, je ne parle pas pour VDB), Marjorie et Mélanie (quel courage de m'avoir supporter pendant 6 mois à tour de rôle, ce fût un plaisir de vous embêter), Matthieu (soit sans pitié pour lutter en faveur des internes d'onco), Éléonore, Marie, Martin (mentor de 1<sup>ère</sup> semaine), Clotilde, Benoît, Margaux, Justine, et Marine. Pour les plus jeunes j'espère qu'on arrivera à se voir à Saintes (best stage ever et personne ne peut dire le contraire, surtout si j'y suis). Bonne continuation à tous.

Aux traitres de radiothérapie, je vous aime bien quand même. Nico (continue d'améliorer ton tennis avant d'oser revenir me voir), Riyadh (soutien de l'HDS, quel efficacité et toujours de bonne humeur), Sarah, Emmanuelle, Florence, Léna, Amina, Clément, (futur collègue, ça va envoyer du pâté), Johan, Audrey, Ludivine (à bientôt sur la piste de danse et désolé d'avoir fait peur à Ludo).

**À toutes les équipes infirmières/infirmiers et aides-soignants dans mes différents stages de Poitiers à tous les étages du PRC, de Niort, de Saintes et d'Angoulême.**

Vous êtes bien trop nombreux pour vous citer avec ma mémoire défaillante des prénoms, alors je ne me lance pas et vous fais un Big Up à tous. Et à tous ceux qui sont venus à mes pots de départs mémorables en périph'. Merci à toutes les infirmières et Fab' (l'avantage d'être le seul au début) pour m'avoir accompagné, dès mon premier stage et mon deuxième jour en solitaire, il y a déjà 5 ans et à mon retour il y a 3 ans. Et surtout pour avoir répondu à la fameuse question de l'interne : qu'est-ce que vous faites d'habitude dans le service ? Je n'ai fait que rencontrer des personnes incroyables, qui se donnent avec dévouement et empathie pour nos patients et le plus souvent dans la bonne humeur, même quand je viens vous déranger ou chercher à manger. Appelez-moi si l'HDS gagne à l'euromillion.

**À toutes les secrétaires,**

Qu'aurais je fais sans vous ? Courage à celles qui vont devoir subir mes courriers à la voix monotone pour la suite. Merci pour votre accueil chaleureux.

Désolé si je t'ai oublié, toi qui lit ces quelques mots, mais c'est des remerciements de dernière minute (procrastination quand tu nous tiens). Pleins de bonnes choses à tous (cité ou pas).

Bien évidemment pour finir à Roxanne, merci de m'accompagner sur mon chemin. Tu as déjà pu lire, ces derniers mois, ce que cela représentait pour moi et à quel point je tiens à toi. Vive la photosynthèse et les ptis animaux, qui nous occuperont. Et si tu as lu tous les remerciements, tu as vu qu'un match nous attend.

# SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	p 7
INTRODUCTION .....	p 9
<b>PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>p 11</b>
GÉNÉRALITÉS SUR LES DÉLAIS DE PRISE EN CHARGE .....	p 12
I- Les Plans cancers .....	p 12
II- Délais de prise en charge du cancer du poumon en France.....	p 14
III- Délai de prise en charge du cancer du poumon dans le monde .....	p 18
IV- Impact du délai de la prise en charge pré-thérapeutique .....	p 19
V- Éléments influençant les délais pré-thérapeutiques .....	p 21
VI- Conclusion sur les généralités de délais de prise en charge .....	p 22
GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE .....	p 23
I- Définition .....	p 23
II- Épidémiologie .....	p 24
III- Prévention des cancers broncho-pulmonaires et de la plèvre .....	p 26
IV- Diagnostic .....	p 29
V- Bilan pré-thérapeutique .....	p 30
VI- Classification des cancers broncho-pulmonaires .....	p 31
VII- Stratégie de prise en charge des CBNPC .....	p 33
VIII- Stratégie de prise en charge des CBPC .....	p 37
<b>DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE .....</b>	<b>p 38</b>
I- Objectifs .....	p 39
II- Matériels et méthodes .....	p 39
III- Résultats .....	p 42
A- Description de la population .....	p 42
B- Résultats des délais .....	p 47
C- Facteurs influençant les différents délais en fonction des références .....	p 53
D- Facteurs influençant les différents délais en fonction de leurs moyennes .....	p 57
IV- Discussion .....	p 59
CONCLUSION .....	p 64
BIBLIOGRAPHIE .....	p 65
ANNEXES .....	p 75
RÉSUMÉ .....	p 101
SERMENT .....	p 102

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

3C : Centre de Coordination en Cancérologie  
ADK : Adénocarcinome  
AIT : Accident ischémique transitoire  
ALK : *Anaplastic lymphoma kinase*  
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
APHP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
ARS : Agence Régionale de Santé  
ATCD : Antécédent  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive  
CBPC : Cancer broncho-pulmonaire à petites cellules  
CBNPC : Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules  
CCAM : Classifications Communes des Actes médicaux  
CCR : Comité de Coordination Régional  
CE : Carcinome épidermoïde  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer  
CK : Cytokératine  
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
DGOS : Direction générale de l'offre de soins  
EBUS : *Endobronchial Ultrasound*  
EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*  
EML4 : *Echinoderm microtubule-associated protein-like 4*  
EP : Embolie pulmonaire  
<sup>18</sup>F-FDG : Fluorodésoxyglucose marqué au Fluor 18 radioactif  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*  
IASLC : *International Association for the Study of Lung Cancer*  
IHC : Immunohistochimie  
INCa : Institut National du Cancer  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
j : Jour  
KRAS : *V-Ki-ras2 Kristen rat sarcoma viral oncogene*  
MAX : Maximum  
MIN : Minimum  
MN : Minute  
NOS : *Not Otherwise specified*

OR : Odds-ratio  
PA : Paquets-Années  
PAS : Acide périodique de Schiff  
PCS : Professions et Catégories Socioprofessionnelles  
PETRI : Prévention et Épidémiologie des Tumeurs en Région Île-De-France  
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information  
PS : Performans Status  
RC : Réponse complète  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
RRC : Réseaux Régionaux de Cancérologie  
SEER : *Surveillance, Epidemiology, and End Results*  
SNC : Système nerveux central  
TDM : Tomodensitométrie  
TEP-scan : Tomographie par émission de positons couplée à un scanner  
TKI : *Tyrosine kinase inhibitor*  
TTF-1 : *Thyroid transcription favior-1*  
UICC : *Union for International Cancer Control*  
TVP : Thrombose veineuse profonde  
VADS : Voies aéro-digestives supérieures  
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

# INTRODUCTION

L'optimisation, par une approche transversale de la lutte contre les inégalités, de la prise en charge des cancers demeure une priorité au sein des stratégies françaises de Santé Publique. Le troisième Plan cancer 2014-2019 [1] en est l'expression. L'action 2.1 vise à améliorer l'accès au soin des patients avec les équipes oncologiques les mieux adaptées à leur situation et ceci dans les meilleurs délais. L'obtention de délais rapides de prise en charge est recherchée par la mise en place d'une politique active de maîtrise de ces derniers corrélée à l'action 2.2.

Cette démarche de maîtrise des délais est retrouvée aux seins des politiques de Santé de nombreux pays. Dès 2006, les provinces canadiennes ont réalisés un état des lieux des délais de prises en charge des pathologies néoplasiques [2]. L'objectif premier était de s'assurer des capacités d'accueil de leur structures pour les patients nécessitant des soins spécifiques oncologiques et notamment chirurgicaux. Elles ont par la suite mis en place des délais de référence, et dès lors s'assure régulièrement de la maîtrise des délais [3]. Leur but étant de considérer que la maîtrise des délais reflète la qualité organisationnelle de leur système de santé. D'autant plus qu'une revue de la littérature met en évidence, que dans la plupart des études, les délais de prise en charge sont considérés comme excessifs et qu'il existe également une tendance à l'augmentation de ces délais en France [4], comme dans le monde [5].

L'étude des délais était quasi inexistante en France avant le deuxième Plan cancer 2009-2013 [6]. La qualité de la prise en charge pour tous les malades faisait partie des axes centraux d'amélioration de nos pratiques. Le but était d'améliorer, selon une part de notre devise nationale, l'égalité d'accès au soin. Pour cela une mesure indiquait la nécessité d'un état des lieux des actions pré-thérapeutiques, afin d'évaluer les inégalités d'accès aux soins. Avec le soutien et le travail des réseaux régionaux de cancérologie (RRC), une grande étude nationale sur les délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents fut menée en 2011-2012 [7], dont le cancer du poumon faisait partie. Ainsi notre approche première était différente par rapport à beaucoup de pays, notamment anglo-saxons. Nous recherchons à lutter contre les inégalités, en se focalisant sur un élément pouvant s'intégrer comme facteur de qualité d'un système de santé et dont la maîtrise, peut permettre de limiter une attente excessive et anxiogène aux patients, ainsi que d'éviter une éventuelle perte de chance. Toutefois une grande hétérogénéité des pratiques de recueil fût mise en évidence, la disponibilité des données étaient faibles, aucun élément d'inégalité d'accès aux soins pertinents ne fût mis en évidence et aucune analyse ou définition de délai référence de prise en charge n'a été réalisée.

Le cancer du poumon, de par ses causes, son incidence, sa mortalité et les stratégies multimodales de prise en charge initiale et en cours de suivi, demeure un élément majeur de notre politique nationale de lutte contre le cancer. Notamment en ce qui concerne les délais initiaux diagnostiques et thérapeutiques, nécessitant une expertise pluridisciplinaire. Ainsi

l'intérêt de l'orientation du patient dans un parcours optimisé, dépend de la coordination des acteurs et d'une planification adéquate des soins, et que dans ce contexte, le temps constitue souvent un élément central dans la qualité d'une prise en charge. D'où la réduction des délais de prise en charge comme orientation stratégique majeure, avec un engagement dans l'évaluation et la réduction chiffrée des délais. Pour cela il est nécessaire de développer une typologie précise des parcours pour bien maîtriser l'analyse des délais, notamment du fait de l'impact majeur intrinsèque au stade tumoral.

La maîtrise de ces délais est jugée comme un élément essentiel de l'accès au soin et de la qualité intrinsèque des établissements de santé. Sous la responsabilité de la DGOS, l'INCa, qui a pour vocation d'impulser et de coordonner la lutte contre le cancer en France, et l'HAS se sont vu confier pour mission de repérer les délais pertinents de prise en charge et de s'assurer de la maîtrise de ces derniers. Pour cela, il a été demandé au Centre de Coordination en Cancérologie de la Vienne, du Nord Deux-Sèvres et Du Blanc (3C de la Vienne) de transmettre les résultats des délais de prise en charge des cancers du poumon, du sein et du colon. L'objectif de la DGOS étant de corrélérer ces résultats à ceux de 2012, d'évaluer la faisabilité de la mesure des délais et d'intégrer les délais comme un indicateur de qualité du parcours des patients et des soins qui leurs sont apportés.

Pour cela nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective évaluant les délais de prise en charge des patients atteints de cancer du poumon dont au moins un élément du parcours de soins, entre la première imagerie suspecte et le premier traitement oncologique du patient, a eu lieu dans un établissement de santé situé au sein du 3C de la Vienne.

Ce travail de thèse est décomposé en 3 parties :

- 1- Au sein de la première partie des généralités, nous exposerons un rationnel de l'intérêt des délais de prise en charge. Pour cela nous décrirons les objectifs des Plans Cancers, nous étudierons les délais de prise en charge français et mondiaux, en exposant les résultats de l'étude de 2011-2012 de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents et notamment ceux du poumon, puis nous exposerons l'influence du délai sur les prises en charge thérapeutiques et enfin nous évaluerons l'impact des données sociales et cliniques sur les délais initiaux diagnostiques pré-thérapeutiques. Ces éléments serviront de base à la réflexion de la discussion de notre étude.
- 2- Au sein de la deuxième partie des généralités, nous exposerons toujours au sein des généralités, les données succinctes et pertinentes du cancer du poumon notamment de ses critères diagnostiques et de sa prise en charge. Pathologie présentant une dichotomie majeure en fonction du stade tumoral en termes de pronostic et de stratégie de prise en charge (donc de parcours de soins).
- 3- Et finalement nous présenterons les résultats de l'étude de 2017 sur les délais de prise en charge du cancer du poumon pour les patients dont le parcours de soins les a menés dans un établissement en lien avec le 3C de la Vienne.

**PREMIÈRE PARTIE**  
**GÉNÉRALITÉS**

# GÉNÉRALITÉS SUR LES DÉLAIS DE PRISE EN CHARGE

## I- Les Plans cancers

### A- Le premier Plan cancer 2003-2007

Le premier Plan cancer [8] fût présenté par Mr Jacques Chirac, Président de la République Française le 24 mars 2003 et tient son origine dans l'organisation des premiers états généraux de patients atteints de cancer par la Ligue Nationale contre le Cancer en décembre 1998. Il a entraîné une dynamique majeure dans la lutte contre le cancer au sein de notre pays. Les principaux axes du premier plan cancer étaient la prévention, le dépistage, les soins, les aspects sociaux, la formation et la recherche. Ce plan a été conçu pour durer 5 ans de 2003 à 2007, mais devant l'ampleur des ambitions de ce dernier certaines mesures n'ont pu être satisfaites ou mise en route. Mais il n'en reste pas moins des succès et des avancées importantes. Il a permis, entre autres, la création des Comités de Coordination Régional (CCR) (mis en place entre juin 2003 et avril 2004) et des cancéropôles inter-régionaux (juillet 2003), mais aussi d'expérimenter les dispositifs d'annonce du cancer, les réunions de concertations pluridisciplinaires et les programmes personnalisés de soins. Les programmes de dépistage organisé du cancer du sein généralisé à tout le territoire et secondairement du cancer colorectal ont pu être ainsi mis en place. Il a permis d'améliorer les connaissances épidémiologiques par une amélioration de la couverture par les registres et d'informer le public et les professionnels à travers les protocoles temporaires de traitement et la création du site internet e-cancer (octobre 2005). Ce premier plan a également rendu possible la création de l'Institut National du Cancer (INCa), le 24 mai 2005, qui a réalisé une auto-évaluation complète de son action permettant au gouvernement, pour qui la lutte contre le cancer restait une priorité, de présenter un deuxième [6] puis un troisième Plan cancer [1]. À noter que la lutte contre le tabagisme est un élément essentiel des trois Plans cancers.

### B- Le deuxième Plan cancer 2009-2013

#### 1- Objectifs

Ce nouveau plan a renforcé les acquis du premier et a ouvert de nouvelles voies qui s'articulaient sur 5 axes, 30 mesures et 118 actions. Le suivi et la mise en œuvre de ces actions ont été assurés par l'INCa. Les mesures phares étaient la recherche, l'observation épidémiologique, la prévention, le dépistage, les soins et l'accompagnement des patients pendant et après le cancer. Le but étant, avec ce plan, de mettre l'accent sur l'accès aux innovations, sur une meilleure prise en compte des inégalités avec mise en place de mesures correctives, sur l'amélioration de la coordination des soins notamment en extrahospitalier, ainsi que sur les domaines médico-sociaux de l'« après cancer » [6].

## **2- Les délais au sein du deuxième Plan cancer**

Au sein de l'axe « soins », la mesure 19 était « Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer. » et l'action 19.4 était « Mener une étude sur les délais de prise en charge dans plusieurs régions. ». Cela correspondait à l'amélioration de l'action extrahospitalière et à la recherche de la mise en évidence d'inégalités d'accès au soin sur le territoire national en fonction de facteurs socio-économiques ou médicaux. C'est dans ce contexte que l'étude des délais de prise en charge de 2011-2012 [7] a été réalisée, avec la mesure des délais comme marqueur potentiel d'inégalité d'accès aux soins.

## **C- Le troisième Plan cancer 2014-2019**

### **1- Recommandations pour le troisième Plan cancer sur les délais**

L'objectif était de réduire les inégalités dans les délais de prise en charge, afin de ne pas entraîner de perte de chance pour le malade, ni susciter de difficultés psychologiques inutiles. Les recommandations concernant les délais de prise en charge pour le troisième Plan cancer rapportées par le Professeur J-P Vernant étaient « de suivre en continu les délais de prise en charge des différents types de cancers, d'adopter les mesures nécessaires pour que les établissements autorisés soient en capacité de fournir les informations nécessaires à l'évaluation des délais de prise en charge et d'identifier les freins au respect des délais adéquats » [9].

### **2- Objectifs**

Ce nouveau plan s'articule sur 4 axes, 17 mesures et 185 actions. Les grands axes sont de s'orienter vers la guérison du maximum de personnes malades, de préserver la continuité et la qualité de vie, d'investir dans la prévention et la recherche et d'optimiser le pilotage des organisations [1]. Comme décrit dans le troisième rapport au Président de la République de février 2017 [10], l'état d'avancement du Plan cancer est en bonne voie, puisqu'à mi-parcours la moitié des jalons composant les actions de ce dernier (690 sur 1359, soit 51%) sont définitivement acquis et un tiers respecte le planning prévu.

### **3- Les délais au sein du troisième Plan cancer**

Au sein du premier axe principal « Guérir plus de personnes malades » le 2<sup>ème</sup> objectif était de « Garantir la qualité et la sécurité de la prise en charge ». Il s'agit d'un objectif d'équité d'accès aux soins.

L'action 2.1 : « Garantir aux patients, avec l'appui du médecin généraliste ou de l'équipe de premier recours, un premier rendez-vous avec l'équipe de cancérologie la plus adaptée à leur situation et dans un délai rapide. » a nécessité la mise en place d'une enquête de délais d'adressage par le médecin traitant, dont les résultats sont attendus pour juin 2019.

En parallèle l'action 2.2 : « Développer une politique active de maîtrise des délais de prise en charge. » sous la direction de la DGOS a mené à des travaux relatifs à l'élaboration d'indicateurs de délais de prise en charge. Même si cette action est, de par ses différents

objectifs, centrée en grande partie sur le cancer de l'ovaire, un travail préliminaire de l'analyse des délais des autres pathologies cancéreuses est demandé. Ainsi l'INCa s'est vu, dans un premier temps, confié une première étape d'état des lieux des recommandations de bonnes pratiques cliniques et organisationnelles pour les prises en charges complexes, puis dans un second temps, pour les quatre cancers les plus fréquents, dont le poumon. Les objectifs sont de repérer les délais pertinents à analyser et à respecter en s'appuyant sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques et organisationnelles disponibles, d'évaluer la faisabilité de la mesure de ces délais, qui peuvent concerner à la fois la ville et l'hôpital et de développer les indicateurs priorités en lien avec ces recommandations. La finalité étant de proposer de développer un indicateur de délai de prise en charge pour le 31 décembre 2017 et d'évaluer ainsi la possibilité d'intégration de l'enjeu de suivi des délais dans l'évolution des missions des RRC et des 3C (Centre de coordination en cancérologie) pour le 30 juin 2018 [11]. Ce dernier élément pourra ainsi être rattaché à l'action 16.5 : « Structurer l'organisation territoriale de proximité autour de l'objectif de continuité et de globalité des parcours de prise en charge. ». L'InVS évaluera la mise à disposition des données d'incidences observées en zone registre et des estimations nationales selon les indices de défavorisation sociale, dans l'idée de concevoir des indicateurs nationaux et infra nationaux de pilotage et d'évaluation de la qualité de prise en charge. Ces travaux de l'InVS associé à l'étude des délais de prise en charge aideront également les évaluations socio-économiques réalisées dans l'objectif de la lutte contre les inégalités d'accès aux médicaments et les pertes de chance sous-tendues par l'action 5.10.

#### **4- L'implication des médecins traitants**

L'action 2.22 : « Mettre à disposition des professionnels de premier recours des outils de bonnes pratiques pour l'organisation des parcours de soins en ambulatoire. » a mené au développement, par l'INCa, de supports de transmissions des bonnes pratiques au médecin traitant afin de les accompagner dans la prise en charge de leurs patients atteints de cancer. Ainsi en 2016, deux documents ont été publiés pour la pratique (« Cancers du sein, du diagnostic au suivi » ; « Cancers broncho-pulmonaires, du diagnostic au suivi » [12]) ainsi qu'une fiche « L'arrêt du tabac chez le patient atteint de cancer ».

### **II- Délais de prise en charge du cancer du poumon en France**

#### **A- Analyse de l'étude de 2011-2012 de l'INCa sur les délais de prise en charge**

##### **1- Mise en place de l'étude**

L'étude des délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents [13] a été publiée en 2013 [7] par l'INCa, mais s'est déroulée en deux phases et les données de délais des cancers mammaire et pulmonaire concernaient 2010. La région Poitou-Charentes faisait partie de la phase expérimentale (avec l'Alsace), qui a préalablement évalué la faisabilité de cette étude. La première phase y a rajouté six autres régions (soit 31 % de la population) et étudiait les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon. Puis la deuxième phase, menée en 2012, a étudié les cancers de prostate et du colon dans 13 régions (soit 47 %

de la population). Elle a été organisée par la Fédération nationale des Observatoires régionaux de santé et réalisée par les RRC avec le soutien des Observatoires régionaux de santé. Cette étude découlait de l'action 19.4 du Plan cancer 2009-2013 [6], sous le rationnel, présenté par le Pr J-P Grünfeld, dans son rapport des recommandations pour le second Plan cancer [14], du bénéfice attendu pour les malades, notamment les plus vulnérables, et de la réponse à leur attentes du raccourcissement des délais jalonnant leurs parcours de soins.

## **2- Objectifs**

L'objectif principal était de dresser un état des lieux objectif des situations de terrain, qui constituerait la base d'une réflexion sur la question des délais de prise en charge. Les finalités secondaires étaient de « concourir à améliorer la connaissance des délais de prise en charge les plus traceurs du parcours de soins » pour les ces quatre cancers, de « produire une analyse comparée des délais dans plusieurs régions en fonction de facteurs sociodémographiques, médicaux et organisationnels », de « réaliser une analyse comparée entre les résultats de l'étude et ceux de la littérature médicale internationale » et d' « évaluer l'intérêt de la mesure des délais en routine ainsi que la méthode la plus appropriée pour mesurer ces délais ».

## **3- Population**

Ils ont inclus rétrospectivement les patients inscrits sur les fiches RCP au printemps 2010 pour les cancers du sein et du poumon et au printemps 2011 pour les cancers de prostate et du colon, soit 11 930 patients. Les critères d'exclusion étaient un antécédent de cancer dans la phase I (cancer du sein et du poumon), puis seulement du même type de cancer dans la phase II (cancer du côlon et de la prostate), les cas de chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein et les cancers du sein masculin.

## **4- Résultats centrés sur les cancers broncho-pulmonaires**

Il s'agissait d'une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, ayant permis d'inclure 1 945 patients avec un cancer du poumon dans 8 régions, soit 177 à 309 patients par région. 76,3 % étaient des hommes, l'âge moyen était de 65,1 ans [min 23 - max 97], leurs caractéristiques sociales étaient insuffisamment retrouvées. 83,3 % des patients présentaient un signe d'appel et 13,1 % ont été diagnostiqués fortuitement. Le stade au diagnostic était manquant pour 29,0 % des patients, les stades 0 ou I et les stades IV représentaient respectivement 13,8 % et 56,5 % des patients. Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC) représentaient 15 % des cas. Les dates pour l'étude des délais étaient disponibles dans un peu plus de 80 % des dossiers ou fiches de RCP, permettant un calcul des délais chez seulement 60 % des patients.

### Descriptions des délais mesurés (moyenne et écart-type) :

- Le délai d'accès au diagnostic (Imagerie-Biopsie) : 21,5 jours (+/-17,6)
- Le délai d'accès à la proposition thérapeutique (Biopsie-RCP) : 13,5 jours (+/-10,7)
- Le délai d'accès au traitement après proposition (RCP-Traitement) : 19,8 jours (+/-16,4)
- Le délai global (Imagerie-Traitement) : 51,5 jours (+/-30,6)

Il a été mis en évidence un allongement significatif pour les cancers du poumon :

- du délai de proposition thérapeutique pour les hommes
- du délai d'accès au premier traitement et du délai global avec l'avancement de l'âge
- du délai diagnostic et du délai global en cas de découverte par dépistage individuel par rapport à la découverte fortuite ou en cas de signes d'appel
- de tous les délais pour les stades 0 à II par rapport aux stades III-IV
- du délai d'accès à la chirurgie dans les structures publiques par rapport aux privées et à l'accès à la chirurgie et à la proposition thérapeutique dans les établissements ne possédant pas une autorisation de soins oncologiques

Il a été mis en évidence des différences de l'ensemble des délais entre les régions.

## **5- Conclusion**

### **a- Limites**

Une grande hétérogénéité des pratiques de recueil fût mise en évidence avec la nécessité d'un retour fréquent au dossier médical à la suite des consultations des fiches de RCP. La méthodologie paraissait pertinente aux auteurs, notamment pour la réalisation d'une étude. Mais le temps humain mobilisé était important et sa transposition en routine paraissait compliquée sans la réflexion d'un système de mesure permettant une documentation systématique des dates clés de prise en charge associée possiblement à une automatisation de la mesure des délais.

Un taux important de dates n'était pas disponible souvent en extrahospitalier, traduisant la nécessité d'une meilleure circulation de l'information entre secteur public et libéral.

Les données socio-économiques étaient très peu retrouvées au sein des fiches RCP, dossiers médicaux ou administratifs, que ce soit la situation vis-à-vis de l'emploi, les catégories socioprofessionnelles, le mode de logement, le type d'affiliation (mutuelle et sécurité sociale). L'insuffisante disponibilité de ces données pourtant pertinentes du contexte individuel avait été remarquée dès la phase test initiale.

Les délais présentaient une variabilité importante avec des écarts types non négligeables. Le retrait des délais de prise en charge en urgence pourrait permettre de définir des fourchettes pour l'établissement de délais diagnostiques et thérapeutiques de références.

Deux particularités ressortaient pour le cancer du poumon. L'une était la non inclusion des patients avec un antécédent de néoplasie, qui a fortement limité l'inclusion dans certaines régions et l'autre était l'important taux de mortalité. Associé au faible taux de calcul possible des délais (60 %), cela limitait l'interprétation des résultats pour le cancer broncho-pulmonaire.

## **b- Perspectives**

Les conclusions de l'étude présentaient les délais de prise en charge comme un éventuel marqueur pertinent des inégalités de prise en charge. Les différents établissements pourraient ainsi se projeter, avec une vision comparative, afin de maintenir une maîtrise de leurs délais, comme réaliser à l'hôpital Tenon de l'APHP dans le cadre du cancer du sein en 2014 [15].

Les investigateurs envisageaient également un regroupement de leurs résultats avec les études thématiquement similaires afin d'élaborer les bases d'une réflexion sur l'évaluation nationale de l'accès aux soins en oncologie, dont les délais de prise en charge pourraient en être un des facteurs (cf. II- B-).

Ils posaient également la question de l'intégration de la mesure des délais comme un des critères d'agrément en oncologie.

### **B- Évaluation comparative avec les autres études portant sur les délais en France**

La thématique des délais de prise en charge fût ainsi reprise dans le troisième Plan cancer à la suite de cette étude. Une synthèse [16] associant les autres études françaises s'intéressant aux délais, afin de mieux caractériser les parcours de soins, fût réalisée par l'INCa et publiée en avril 2015. Elles étaient à l'époque aux nombres de trois et aucune n'intégrait les cancers broncho-pulmonaires :

- une étude d'accès aux IRM portant sur « les délais de rendez-vous pour une IRM en 2011 dans le cadre d'un bilan d'extension pour un cancer du sein, de l'utérus ou de la prostate » [17]
- une étude médico-administrative des trajectoires de soins dans le cancer du sein en 2010 [18]
- une étude de prise en charge en population de 1999 à 2008 par le réseau Francim (association des registres de cancer) sur « la prise en charge pré-thérapeutique [...] pour les cas de cancers enregistrés dans un registre spécialisé (sein, côlon, rectum, thyroïde, tumeurs bénignes et malignes du système nerveux central et hémopathies malignes les plus fréquentes) » [4]

Les résultats, lorsqu'ils étaient comparables, étaient concordants validant les différentes méthodologies. Cette synthèse a permis d'atteindre l'objectif initial de l'étude des délais de prise en charge de 2011-2012 en réalisant un état des lieux de ces derniers et du parcours de soins jusqu'à l'initiation du traitement oncologique en France. Un suivi évolutif pourra ainsi être mis en place et un regard comparatif immédiat pour chaque établissement.

Cette synthèse est à la base de plusieurs jalons d'action du nouveau Plan cancer (action 2.2 ; action 2.3 « Réduire les inégalités territoriales et harmoniser les délais d'accès à l'IRM et à la TEP. » ; action 2.4 « Garantir une amélioration de la qualité et sécurité des prises en charge en mobilisant les dispositifs de certification, d'accréditation et en assurant une diffusion publique des indicateurs de qualité. ») [1].

### **C- Validation de l'intérêt de la prise en charge pluridisciplinaire**

Le cancer du poumon intègre de multiples intervenants spécialisés par leurs approches diagnostiques et thérapeutiques. La nécessité d'une concertation pré-thérapeutique et parfois pré-diagnostique prend tout son sens dans le cadre du cancer broncho-pulmonaire. L'étude du réseau Francim de 1999 à 2008 a mis en évidence une majoration des délais de prise en charge entre les périodes de diagnostic (1999-2003 et 2004-2008) pour le cancer du côlon, du rectum et du sein [4]. L'approche multidisciplinaire est maintenant universellement acceptée et intégrée à la loi française [19]. L'absence d'une telle approche a montré dans une étude française de 344 patients avec un cancer pulmonaire une diminution du taux de survie [20], même si la significativité statistique était non atteinte ( $p=0,07$ ). L'approche multidisciplinaire équivaut à des parcours complexes, avec une succession d'examen diagnostiques et de traitements médicaux / chirurgicaux qui constituent des contacts multiples et répétés avec le système de santé. Cela montre l'intérêt de rassembler l'information répartie dans des sources multiples.

### **III- Délai de prise en charge du cancer du poumon dans le monde**

#### **A- Intérêt porté à la mesure des délais dans le monde**

Plusieurs pays ont mené des travaux semblables dans le but de dresser l'état des lieux et de mener une politique de maîtrise des délais de prise en charge comme le Royaume-Uni [21], la région Ontario au Canada [22] et de nombreux autres pays occidentaux [23]. Tout comme pour la France, l'Ontario a mis en évidence une augmentation significative de son délai d'attente de prise en charge chirurgicale initiale pour les 4 cancers les plus fréquents entre 1993 et 2000 [5].

La plupart des études internationales retrouvaient des délais considérés comme trop longs pour les prises en charge chirurgicales [5, 24-28] ou pour la radiothérapie chez les patients inopérables [29]. Par exemple, une étude suédoise de 2002 [30], retrouvait chez 134 patients, avec un cancer pulmonaire, des délais trop importants entre la consultation avec le spécialiste et le médecin traitant (56 jours), avec 33 jours pour obtenir le diagnostic et un délai de 7 mois entre le traitement et les symptômes. Cela objectivait la nécessité de l'amélioration des délais initiaux et d'une meilleure collaboration entre les différents acteurs de soins.

#### **B- Recommandations sur les délais de prise en charge à travers le monde**

Il n'y avait pas avant le rapport final du Plan cancer 2008-2011 de l'Ontario [2], de recommandations claires de délais, en dehors du rapport RAND de 2000 [31], qui présentait un seuil de 6 semaines entre le diagnostic et le traitement par chirurgie pour les stades I et II et par chirurgie ou radio-chimiothérapie pour les stades III. On retrouvait dans la littérature en regard des prises en charge chirurgicales, un délai minimal d'accès à la décision thérapeutique de 14 jours, un délai maximal de traitement après proposition chirurgicale de 1 à 2 mois et un délai global maximal de 3 mois. Les auteurs du rapport canadien ont défini 4 groupes d'urgence à la prise en charge chirurgicale (Tableau 1), y associant les délais maximaux

d'accès à la proposition thérapeutique et au traitement chirurgical. Les cancers pulmonaires comme la plupart des cancers font partis de la catégorie III.

<b>Tableau 1 : Recommandations des délais cibles pour les cancers [2]</b>			
<b>Catégorie d'urgence</b>	<b>État clinique</b>	<b>Délai cible (jours) de la proposition thérapeutique après diagnostique</b>	<b>Délai cible (jours) d'accès au traitement après proposition</b>
<b>I</b>	Chirurgie nécessaire d'une lésion suspecte de néoplasie par menace vitale immédiate (obstruction des VADS, hémorragie, pronostic neurologique engagé)	Immédiat	Immédiat
<b>II</b>	Tumeurs très agressives, comme une atteinte du SNC	14	14
<b>III</b>	Tous les patients connus ou suspects de tumeur invasive ne remplissant pas les critères II ou IV.	14	28
<b>IV</b>	Patients diagnostiqués avec une tumeur indolente	14	84

Des scores similaires ont été créés dans d'autres provinces canadiennes, mais restaient généralistes. Les cancers pulmonaires appartiennent à la catégorie II pour les « Urgency Scoring System » du Saskatchewan et de Kingston, avec respectivement un délai acceptable de 21 et 28 jours. Ces provinces se concentrent sur l'idée d'une maîtrise de ces délais par catégorie avec moins de 5 % de patients hors délais [3]. En France Léo et al considéraient que 4 semaines est un délai acceptable d'accès à la chirurgie [20]. La survie est meilleure en cas d'exérèse d'un nodule tumoral isolé moins de 84 jours après sa découverte [25].

#### **IV- Impact du délai de la prise en charge pré-thérapeutique**

##### **A- Le stade : facteur pronostic principal**

Alors que pour les cancers du sein et du colon, où une majoration des délais diagnostics, d'initiation des traitements premiers ou adjuvants a un impact négatif sur la survie [32, 33], la particularité du cancer du poumon est qu'un raccourcissement des délais de prise en charge est à corrélér à une diminution de la survie dans les études de population globale. Certaines études ne retrouvent pas les délais comme facteur pronostic [34, 35] au contraire de l'âge et du stade pTNM. Même si par ailleurs, Myrdal et al. retrouvent un taux de survie à 3 ans de 19 et 43 %, respectivement en cas de délais de prise en charge hospitalière inférieur à 1 mois et supérieure à 3 mois [36], mais ils n'ont pas corrélér ces délais à la stadification tumorale. Toutefois les délais ne sont pas forcément corrélés au stade [37], facteur pronostic principal. Ainsi, on retrouve des délais courts de prise en charge, en cas de tumeurs symptomatiques et de lésions souvent localement avancées ou métastatiques, nécessitant des prises en charge rapides. Inversement les délais sont parfois allongés en cas de bon pronostic, une maladie tumorale localisée ou d'absence de symptômes [38]. Malgré cela

on peut également retrouver une augmentation des délais en rapport avec la taille tumorale et la présence de symptômes [25], nécessitant un bilan pré-thérapeutique plus complet et l'attente d'une amélioration clinique avant l'initiation d'un traitement oncologique spécifique. Une étude danoise sur 1 128 patients sur les 4 cancers les plus fréquents et le mélanome (avec 262 cancers broncho-pulmonaires) retrouvait bien une majoration de la mortalité en cas de délais très long, mais également pour les délais très court quel que soit le type de cancer, sans pour autant corrélér de ce fait l'allongement des délais et la mortalité spécifique [39]. Beaucoup d'autres études ne retrouvant pas de corrélation contenaient un faible nombre de patients [40] ou de nombreux biais [41].

Compte tenu du pronostic intrinsèque effroyable du cancer broncho-pulmonaire diagnostiqué à un stade avancé (sous-réserve de la présence d'une mutation cible et désormais des patients répondeurs à l'immunothérapie), il semble plus judicieux de se concentrer sur les stades localisés. D'autant plus que ces éléments ne sont pas forcément retrouvés en évaluation stade par stade, notamment dans les stades I-II, où l'augmentation des délais est corrélée à un up-staging péri-opératoire (entre le staging cTNM et pTNM) et semblait initialement aggravé le pronostic [42]. De même sur une petite cohorte rétrospective, chez des patients non opérables, on observait une majoration en taille (en moyenne de moins de 20%) d'une lésion non vue précédemment, mais retrouvé rétrospectivement sur un scanner précédent (datant entre 18 et 131 jours, médiane 54 jours), ce qui entraînait l'impossibilité d'un traitement curateur par radiothérapie chez 20 % de ces patients [29]. Ce qui a été confirmé dans une étude américaine portant sur 39 995 patients [43] et qui a montré que l'augmentation des délais du diagnostic à la chirurgie (avec un cut-off choisit à 8 semaines) était associée effectivement au up-staging péri-opératoire, mais également à une diminution de la survie globale médiane (57,7 mois +/- 1,0 versus 69,2 mois +/- 1,3,  $p < 0,001$ ) et de la mortalité à 30 jours. Et c'est en quoi la mesure des délais devient un facteur pertinent dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire.

## **B- Éléments du parcours impactant le pronostic**

Tout cela est vrai pour le temps de prise en charge globale souvent étudié. Mais une étude américaine portant sur 166 patients sans atteintes métastatiques de leur CBNPC a montré que la dichotomie des différents éléments du parcours de soins pré-thérapeutique pouvait avoir une influence sur l'obtention d'une réponse complète (RC). Un délai supérieur à 20 jours d'obtention du diagnostic anatomo-pathologique après imagerie suspecte améliorait le taux de RC (OR=3,5733 ;  $p=0,027$ ) et un délai supérieur à 12 jours avec la consultation oncologique était pourvoyeur d'une diminution de RC (OR=0,348 ;  $p=0,073$ ) [44].

Les délais hospitaliers ne semblent pas impacter le pronostic du fait de la variabilité de prise en charge et du pronostic en fonction du stade, sauf en cas de délais allongés d'accès à la chimiothérapie et sauf pour les stades précoces. C'est dans ces cas-là qu'un travail de raccourcissement des délais semble être une meilleure stratégie d'amélioration de la survie des cancers broncho-pulmonaires [45]. D'autant plus que le coût de prise en charge des cancers pulmonaires se majore nettement et de manière corrélée avec le stade [28], pouvant

influencer les pouvoirs publics, dans l'intérêt de la maîtrise des délais (en moyenne Stade I : 7 239 \$, Stade II : 9 484 \$, Stade IIIA 11 193 \$, Stade IIIB 17 415 \$ et Stade IV : 21 441 \$).

### **C- Chimiothérapie et délais**

La chimiothérapie adjuvante a montré son efficacité en terme de survie vis-à-vis de la chirurgie seule (HR 0,664 ; IC=0,95, 0,623-0,707;  $p < 0,001$ ) dans une étude américaine de 2017 portant sur 12 473 patients [46]. Il a également été montré que la réduction maximale du taux de mortalité était en cas de chimiothérapie débutée au 50<sup>ème</sup> jour après la chirurgie (39-56 jours, 95% IC=0,95). La chimiothérapie restait efficace dans une moindre mesure par rapport à la chirurgie seule jusqu'à 18 semaines après la résection. Cela permet aux patients récupérant difficilement ou doucement de l'intervention chirurgicale de bénéficier d'un traitement adjuvant pertinent. Le délai référent restant tout de même de 8 semaines.

En cas de traitement par chimiothérapie première, les délais courts sont associés à une diminution de la survie, probablement en lien avec les caractéristiques des patients nécessitant des traitements urgents, qui présentent souvent d'importants symptômes et qui ont intrinsèquement un plus mauvais pronostic [47].

### **V- Éléments influençant les délais pré-thérapeutiques des cancers pulmonaires**

Des programmes de mise en traitement rapide ont été testés, mais sans succès, car le stade reste l'élément essentiel du pronostic du cancer du poumon, a contrario d'autres pathologies cancéreuses [48]. Un programme de diagnostic rapide en un jour fut mené aux Pays-Bas [49]. Mais il peut être critiqué sur une valeur prédictive positive surestimée par sélection des patients en amont, du fait que dans la pratique courante, on se retrouve régulièrement dans la nécessité d'une expertise pluridisciplinaire, afin de déterminer les meilleures approches diagnostiques. Les critiques se portaient également sur l'impact psychologique de l'absence de temps laissé au patient, devant une pathologie souvent vécue comme culpabilisante et également sur son absence d'impact en termes de prise en charge thérapeutique [50].

La présence de symptômes au diagnostic est un facteur de mauvais pronostic en soi et malgré un diagnostic rapide et des délais courts, le pronostic sombre intrinsèque au cancer pulmonaire et à son stade interfère [51]. Une étude italienne portant sur 1 277 patients a montré que la découverte fortuite de la tumeur et son association à une infection pulmonaire étaient des facteurs pronostics favorables et que les symptômes à type de dyspnée, de douleur thoracique et les symptômes locaux ou systémiques étaient défavorables [52]. Ainsi une meilleure appréciation des symptômes pourrait entraîner un raccourcissement entre les symptômes initiaux et la consultation avec un spécialiste, facteur de meilleur pronostic [44].

L'âge avancé, les stades III-IV, le sexe masculin, l'altération de l'état général sont des facteurs associés à des délais courts, dans l'étude de l'INCa de 2011-2012 [13]. D'un point de vue oncogériatrique, certains auteurs n'ont pas mis en évidence de différence en termes de délai diagnostic et d'accès au traitement, pour les patients de plus de 70 ans par rapport aux plus jeunes dans le cadre des cancers broncho-pulmonaires [53].

Les délais d'accès au traitement ne sont pas les mêmes en fonction des établissements de prise en charge, une étude texane a mis en évidence un accès plus rapide dans le secteur privée (45j) par rapport au secteur public (76j) ( $p < 0,0001$ ) [54]. Mais nos systèmes de santé notamment vis-à-vis des assurances et de la couverture santé ne sont pas comparables.

Tout en sachant que les délais courts sont souvent corrélés dans les études globales à une diminution de la survie et au contraire les délais longs sont associés à des survies plus importantes [24]. L'ensemble des facteurs d'influence des délais sont à intégrer dans une réflexion plus spécifique à chaque stratégie individuelle en lien avec notamment le stade tumoral. Il faut donc, au sujet des délais, porter notre raisonnement au-delà des simples chiffres absolus et il faut observer l'impact des délais pour chaque catégorie, notamment au sein de chaque stade, afin d'en évaluer l'influence.

## **VI- Conclusion sur les généralités de délais de prise en charge**

Les plans cancers et équivalent internationaux, visant à organiser une politique de prise en charge optimale des pathologies cancéreuses sur l'ensemble de leur territoires, ont fait de la lutte contre les inégalités de soins et d'accès aux soins une de leurs priorités.

Les délais sont des éléments pertinents de la qualité de la prise en charge au sein d'un territoire donné. L'état des lieux des délais peut permettre d'établir un étalon de référence pour les établissements de santé et de mettre en place des recommandations. Ainsi ces mesures pourront éventuellement être intégrées dans les critères d'accréditation de soins oncologiques. Il n'en demeure pas moins, qu'actuellement ce recueil de données comporte de nombreuses difficultés en termes de charge de travail et de nombreux biais dans la qualité du recueil.

La dichotomie des délais permet de mettre en évidence leur impact sur le pronostic oncologique. Leur impact reste tout de même subtil en oncologie thoracique, où leur effet indépendant est plus difficilement caractérisable du fait de l'importance de la valeur pronostic du stade et du taux élevé de mortalité. L'analyse des délais doit être dressée selon une typologie précise des parcours définie selon les référentiels en vigueur et prenant en compte le stade (pronostic) de la tumeur.

La mise en place d'une meilleure information des médecins généralistes sur la symptomatologie d'alerte et une organisation simplifiée et codifiée d'accès au spécialiste ont été mises en place afin d'améliorer des délais d'accès au diagnostic.

# GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

## I- Définition

Les cellules cancéreuses ont acquis et accumulé au fil du temps des mutations génétiques et épigénétiques (acquises ou constitutionnelles), qui vont entraîner la perte de l'homéostasie tissulaire en leur conférant un avantage prolifératif. Ainsi leur développement local anarchique, de par l'acquisition d'un phénotype invasif, va dégrader l'organe primitif par envahissement, puis secondairement d'autres organes à distance par obtention de caractéristiques migratrice et d'implantation. Les cancers broncho-pulmonaires correspondent à l'ensemble des tumeurs malignes développées au sein des structures tissulaires bronchiques et pulmonaires. Il existe de nombreuses entités anatomopathologiques des tumeurs pulmonaires primitives malignes classifiées par l'OMS et décrites en annexe 1 (p76).

La dichotomie la plus fréquente est celle des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) (regroupant de nombreux types histologiques différents) et les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC). Ces deux groupes constituent deux entités pathologiques différentes en termes d'évolutivité, de prise en charge et de pronostic. Les CBNPC représentent 86 % des cancers pulmonaires, dont 46 % d'adénocarcinomes, 27 % de carcinomes épidermoïdes, 10 % de carcinomes à grandes cellules. Les CBPC représentent quant à eux 14 % des cancers pulmonaires [55].

L'ensemble des nombreuses entités tumorales pulmonaires sont regroupées selon leurs caractéristiques architecturales et immuno-histochimiques [56]. On distingue notamment :

- **Les adénocarcinomes** : il s'agit de tumeurs malignes épithéliales (développées à partir de la muqueuse bronchique), dont la cellule précurseur est d'origine glandulaire. Hormis les signes cellulaires classiques de malignité, elles peuvent former des tubes, des massifs glanduliformes, des acini et/ou des papilles et comporter une muco-sécrétion intra-cytoplasmique. Ainsi, selon le type architectural prédominant, plusieurs sous-types sont répertoriés. En immunohistochimie on retrouve classiquement une expression de TTF1 (négatif dans 20 % des cas notamment les variétés muco-sécrétantes) et l'absence de P40. On recherche également une production de mucines par coloration histochemique (Bleu alcian ou PAS). L'adénocarcinome a une topographie classiquement périphérique.
- **Les carcinomes épidermoïdes** : il s'agit de tumeurs malignes également épithéliales, dont la cellule précurseur est d'origine malpighienne. Hormis les signes cellulaires classiques de malignité, ils se caractérisent par des massifs carcinomateux, la présence de lobules tumoraux de tailles variées, situés au sein d'un stroma fibreux très abondant. On peut observer des ponts d'union et certaines cellules tumorales élaborent de la kératine quand elles sont matures, agencée en amas appelés « globes cornés ». En

immunohistochimie on retrouve classiquement une expression de TTF1 et de P40. La recherche d'expression des cytokératines CK5-6 et de P63 est moins fréquente. Le carcinome épidermoïde a une topographie classiquement proximale.

- **Les carcinomes à différenciation neuroendocrine :** il s'agit de tumeurs malignes également épithéliales, dont la cellule précurseur est d'origine glandulaire endocrine (productrice d'hormones). Les architectures et caractéristiques histo-pathologiques sont variables. En immunohistochimie on retrouve les marqueurs neuroendocrines (synaptophysine, chromogranine A et CD56). On distingue :
  - Les carcinomes neuroendocrine à grandes cellules. Ils présentent une prolifération de cellules de grandes tailles. Ils partagent avec le carcinome à petites cellules un potentiel évolutif agressif et un mauvais pronostic.
  - Les carcinomes à petites cellules. On retrouve une prolifération de cellules de petites tailles « en grains d'avoine » (cytoplasme peu abondant, noyau à chromatine granulaire et fine et nucléoles rares ou absents). Les mitoses sont très nombreuses et les foyers de nécroses fréquents. Leur topographie est essentiellement médiastino-pulmonaire avec un fort potentiel métastatique.

Parmi les mutations impliquées dans la cancérogénèse pulmonaire, nous pouvons distinguer, selon leur implication dans le mécanisme cellulaire, les mutations activatrices de gènes codant pour des récepteurs de facteurs de croissance / des voies de signalisation (EGFR, HER2 / KRAS-BRAF-MEK, PIK3CA-AKT-mTOR), les translocations de gènes (ALK, ROS1, RET) et les amplifications ou les surexpressions de protéines membranaires (MET). Les altérations systématiquement recherchées (EGFR 11%, KRAS 29%, BRAF 2%, ALK5% et ROS1 2%) en cas de CBNPC non épidermoïde et de carcinome épidermoïde chez le non-fumeur sont facilement disponibles en routine [57], si l'échantillon tumoral est suffisant (ou par analyse de l'ADN circulant utile pour les mutations EGFR). Le séquençage de nouvelle génération (NGS) va se démocratiser dans un avenir proche. Les résultats des mutations de l'EGFR (dont EGFR T790M) et d'ALK sont particulièrement intéressants puisqu'elles sous-tendent la prescription d'une thérapie ciblée, modifiant considérablement le pronostic.

## II- Épidémiologie

### A- En France

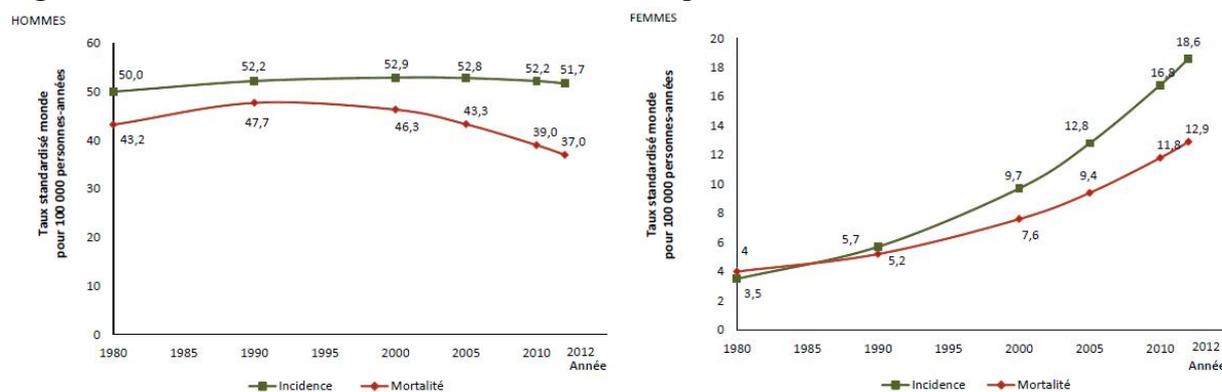
Le cancer broncho-pulmonaire est le 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France, mais représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer. L'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Mais elle est en constante diminution depuis le début des années 2000 chez les hommes, tout comme la mortalité depuis les années 1990, au contraire des femmes chez qui on observe une croissance exponentielle de l'incidence (triplée en 20 ans) (Figure 1). Avant 50 ans le taux d'incidence est assez comparable dans les deux sexes. Ces éléments dissociés sont à corrélés à l'augmentation du tabagisme dans la population féminine depuis les années 1980 ; puisque effectivement le principal facteur de risque de cancer broncho-pulmonaire est le tabac (cf.=III-A-1-).

La comparaison des taux d'incidence à des dates plus anciennes est à pondérer à l'augmentation de la population française et à son vieillissement et au fait que le risque de mourir d'un cancer se majore avec l'âge (respectivement 10, 100, 1 000 et 3 500 pour 100 000 à 30, 50, 70 et 90 ans). Le taux d'incidence standardisé monde pour 100 000 personnes-années de cancer du poumon en France projeté pour 2015 est de 52,6 pour les hommes et 23,4 pour les femmes [58]. Les données épidémiologiques d'incidence et de mortalité recueillies et projetées pour 2015 par le réseau Francim [59] sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : épidémiologie des cancers broncho-pulmonaires en France			
	Population globale	Hommes	Femmes
<b>Incidence</b>	45 222	30 401	14 821
<b>Rang d'incidence</b>	4 <sup>ème</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>
<b>Taux d'incidence entre 2005 et 2012, cancers pulmonaires</b>		-0,3 %/an	+5,4 %/an
<b>Taux d'incidence entre 2005 et 2012, tous cancers</b>		-1,3 %/an	+0,2 %/an
<b>Mortalité</b>	30 555	20 990	9 565
<b>Rang de mortalité</b>	1 <sup>er</sup>	1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>
<b>Taux de mortalité entre 2005 et 2012, cancers pulmonaires</b>		-2,2 %/an	+4,6 %/an
<b>Taux de mortalité entre 2005 et 2012, tous cancers</b>		-2,9 %/an	-1,4 %/an
<b>Âge médian au diagnostique</b>	66	66	65
<b>Âge médian au décès</b>	68	68	67
<b>Survie à 5 ans</b>	17 %	16 %	20 %
<b>Survie à 10 ans</b>	10 %	9 %	13 %

Au sein du Poitou-Charentes, le nombre de nouveau cas moyen était de 1 200/an entre 2008-2014 au sein des registres avec 70 % d'hommes, dont 20 % (n=234) dans la Vienne. L'incidence standardisée monde du cancer du poumon en Poitou-Charentes en 2010 était de 46,3 chez les hommes et 14,4 chez les femmes [60]. Avec respectivement en 2008, puis en 2014, au sein du département de la Vienne selon les données du registre régional, un taux de 42,0, puis de 45,1 chez les hommes et de 13,7, puis de 20,8 chez les femmes [61].

**Figure 1 :** Mortalité et incidence des cancers pulmonaires selon le sexe en France.



Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2016

Malgré les avancées thérapeutiques, le pronostic du cancer broncho-pulmonaire est extrêmement sombre (tableau 3) [62]. Le cancer pulmonaire fait partie du groupe des cancers de mauvais pronostic (défini par l'INCa comme une survie à 5 ans  $\leq 20$  %) et présente la plus grande incidence de ce groupe (comportant le pancréas, le foie, l'œsophage et les tumeurs du système nerveux central). La meilleure thérapeutique actuelle reste la prévention, avec la lutte contre le tabagisme et l'élaboration d'une stratégie de dépistage.

<b>Tableau 3 : Survie et répartition au diagnostic des CBNPC selon le stade</b>					
<b>France (étude PETRI) [63]</b>			<b>États-Unis (SEER Program) [64]</b>		
<b>Stades</b>	<b>Survie relative à 5 ans</b>	<b>Fréquence au diagnostic</b>	<b>Stades</b>	<b>Survie relative à 5 ans</b>	<b>Fréquence au diagnostic</b>
<b>I</b>	47 %	15,5 %	<b>Local</b>	52,6 %	15 %
<b>II</b>	32 %	13,6 %	<b>Régional</b>	23,7 %	22 %
<b>III</b>	22 %	20,0 %			
<b>IV</b>	5 %	39,4 %	<b>Métastatique</b>	3,5 %	55 %
<b>Inconnu</b>	Nd	11,5 %	<b>Inconnu</b>	8,5 %	8 %

## **B- Dans le monde**

Le cancer broncho-pulmonaire est le plus fréquent des cancers au niveau mondial avec 1,82 millions de nouveaux cas estimés en 2012 dans le monde. Il demeure une cause de mortalité majeure, avec 1,59 millions de décès estimés dans le monde (la première chez l'homme et la deuxième chez la femme après le cancer du sein) et responsable de près d'un décès sur cinq [65].

### **III- Prévention des cancers broncho-pulmonaires et de la plèvre**

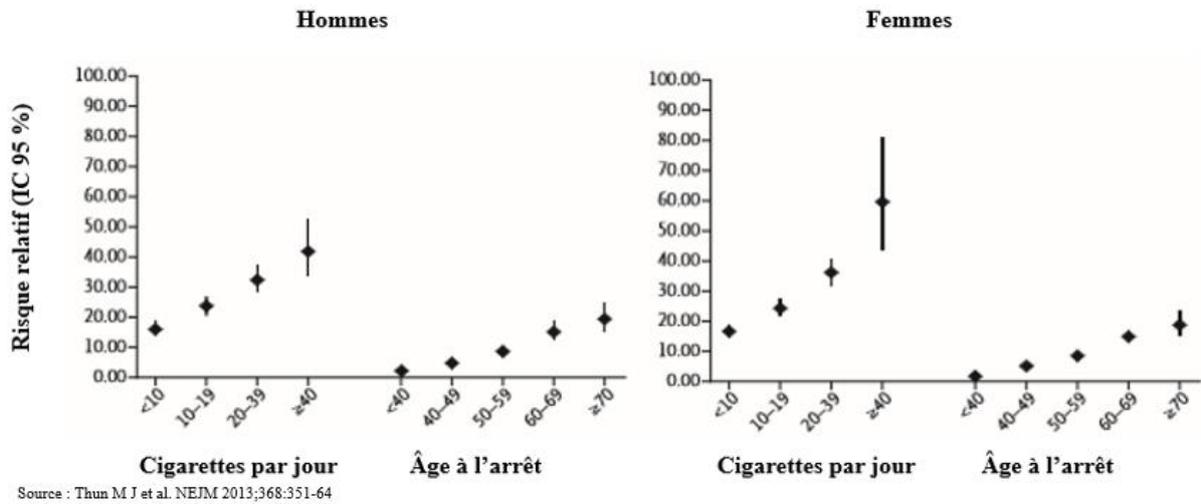
#### **A- Les facteurs de risque**

##### **1- Le tabagisme**

Le tabac est le principal facteur de risque de cancer pulmonaire. Un fumeur par rapport à non-fumeur à un risque relatif de présenter un cancer pulmonaire estimé de 10 à 60 proportionnellement à la quantité de tabac fumé (cf. Figure 2), un fumeur de cigare de 9 et de pipe de 7,9 [66]. À noter que le tabagisme passif accroît également le risque de développement des cancers pulmonaires avec un RR estimé à 1,3 [67, 68], avec également une relation linéaire entre la quantité et la durée d'exposition. Le tabac contient plus de 40 carcinogènes différents et présente une relation directe avec le développement des CBNPC, notamment les carcinomes épidermoïdes. La modification de sa composition (moins riche en nicotine) entraîne un dépôt de nitrosamines périphériques, dont l'inhalation est plus profonde, expliquant l'augmentation des adénocarcinomes chez les femmes fumeuses, au-delà de la simple augmentation des carcinomes épidermoïdes plus proximaux.

Les effets du cannabis semblent être un facteur indépendant de cancer pulmonaire. Cela reste tout de même à ce jour discuté, mais les récentes législations dans certains pays occidentaux, nous permettrons d'obtenir des données plus précises [69].

**Figure 2 :** Risque relatif de développement d'un CBNPC en fonction du tabagisme et de l'âge d'arrêt du tabac selon le sexe.



## 2- L'exposition professionnelle

Les expositions professionnelles, classées par le CIRC, entraînant des cancers bronchiques reconnus comme maladie professionnelle (au sein d'un tableau du régime général) sont les suivantes [70] :

- Rayonnements ionisants dont radon professionnel (tableau 6 du régime général)
- Acide chromique, chromates, bichromates alcalins et chromate de zinc (tableau 10 ter)
- Goudrons de houille, suies de combustion du charbon (tableau 16 bis)
- Inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales (tableau 20 bis)
- Inhalation de poussières ou de vapeurs avec des arsénopyrites aurifères (tableau 20 ter)
- Inhalation de poussière de silice (tableau 25)
- Inhalation de poussière d'amiante (tableau 30 bis)
- Opération de grillage de matras de nickel (tableau 37 ter)
- Inhalation de poussière ou de fumées d'oxyde de fer (tableau 44 bis)
- Inhalation de poussières ou fumées renfermant du cadmium (tableau 61 bis)
- Poussières cobalt associées au carbure de tungstène (tableau 70 ter)
- Bis(chlorométhyle)éther (tableau 81)

### B- La prévention

Les antécédents familiaux (2 cas de cancer pulmonaire au 1<sup>er</sup> degré), les antécédents personnels d'infection pulmonaire et de bronchopneumopathie chronique et le faible niveau socioprofessionnel sont également des facteurs de risque de CBNPC, mais dans une mesure tellement moindre que le tabagisme souvent associé.

Ainsi la véritable prévention du cancer pulmonaire est celle de la prévention du tabagisme et notamment de son initiation.

## C- Le dépistage

Son but est de détecter une pathologie chez un patient asymptomatique au sein de la population générale ou sélectionnée. À ce jour, aucune stratégie de dépistage de masse n'est recommandée en France. Aucune stratégie individuelle n'est remboursée, mais un dépistage peut être proposé aux patients à risque (entre 55 et 74 ans, avec une intoxication tabagique  $\geq 30$  PA, sans comorbidités évolutives graves, ni d'infection pulmonaire sur les 12 derniers mois), et souhaitant s'engager dans une démarche de sevrage tabagique.

Ces critères correspondent à l'étude NLST (National Lung Screening Trial) de 2011 aux États-Unis ayant inclus 53 454 patients à risque et comparant le bénéfice en termes de mortalité entre le groupe contrôle par radiographie thoracique et un scanner thoracique. L'incidence du cancer dans cette population était de 2,4 %, avec une découverte de stade I dans 61,6 % des cas dans le groupe scanner contre 31 % dans le groupe radiographie et une mortalité significativement moins importante dans le groupe scanner RRR=20 % ; IC 0,95 [6,8-26,7] (p=0,004) [71]. Mais d'autres essais de moins grande envergure, notamment italiens (DANTE [72] et ITALUNG [73]), n'ont pas retrouvé de différence en termes de mortalité. Une étude néerlandaise et belge de grande envergure est en cours (15 822 patients inclus) [74]. Tous ces essais sont difficilement comparables du fait de critères d'inclusion différents.

Ce dépistage doit être effectué par tomodensitométrie low-dose (*dose lenght product* maximale de 150mGy.cm). L'analyse de plusieurs études (de 1969 à 2000) sur le dépistage par radiographie pulmonaire associée ou non à l'analyse cytologique des expectorations n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité, ni d'efficacité sur le taux de dépistage [75].

Mais les critères de positivité et les algorithmes décisionnels ne font pas encore consensus et de nombreux éléments inhérents au dépistage posent questions [76] :

- les faux positifs (28 % des patients opérés d'un nodule suspect)
- l'évaluation du risque d'une imagerie rayonnante répétée sur un terrain à risque qui reste une donnée toujours débattue [77] (sur-risque de 0,06 % de cancer par scanner chez un patient tabagique et de second cancer après imagerie répétée entre 0,6 et 3 %)
- les sur-diagnostics de lésions qui auraient été potentiellement latentes ou non létales
- le « length time » biais (diagnostiquer des pathologies de meilleur pronostic, puisque asymptomatiques et obtenir une impression d'augmentation de la survie)
- les faux négatifs (non évalués dans les études)
- les risques inhérents aux gestes diagnostics (endoscopie, ponction trans-pariétale, chirurgie)
- la définition de la population cible
- le coût-efficacité
- les possibilités organisationnelles sur le territoire

L'attente des résultats de l'étude NELSON et les éventuelles intégrations des PET-scanner et de la fibroscopie en auto-fluorescence [78] permettront potentiellement d'obtenir des résultats en termes d'amélioration de la survie.

#### IV- Diagnostic

L'objectif est d'apporter la preuve histologique de néoplasie bronchique (par prélèvement du primitif ou d'une atteinte secondaire) et ce quels que soient les facteurs de découverte. Dans la moitié des cas le diagnostic de cancer pulmonaire s'effectue au stade métastatique et donc au-delà de toute ressource curatrice. Ainsi, devant l'absence de dépistage organisé, la connaissance de signes d'alerte des stades plus localisés est essentielle, notamment en cas d'exposition à un facteur de risque suscité. Même si malheureusement le cancer pulmonaire localisé est souvent asymptomatique et que les symptômes apparaissent aux stades plus avancés, par atteinte des voies aériennes proximales et des structures périphériques du parenchyme pulmonaire.

##### A- Signes cliniques [79]

Tableau 4 : Symptomatologie des cancers pulmonaires		
Extension	Signes	Fréquence au diagnostic
Locale	Toux	8-75 %
	Dyspnée	3-60 %
	Hémoptysie	6-35 %
	Infection bronchique persistante ou récidivante	-
Locorégionale	Douleur thoracique	20-49 %
	Épanchement pleural ou péricardique	-
	Dysphagie	2 %
	Dysphonie	-
	Hoquet	-
	Syndrome cave supérieur	4 %
	Syndrome de Pancoast-Tobias	-
	Adénopathies	-
Métastatique	Spécifique à l'organe atteint	-
Syndrome paranéoplasique	Souvent spécifique du type histologique	10 %

Les syndromes paranéoplasiques sont :

- Endocriniens (hypercalcémie, SIADH, syndrome de Cushing, gynécomastie)
- Neurologiques (syndrome de Denny-Brown, syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton, polyencéphalites subaigües)
- Musculo-squelettiques (hippocratisme digital, ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie, dermatopolymyosite)
- Cutanés (érythème, eczéma, kératose)
- Pyrogène (fièvre)

On retrouve ces derniers (à part pour les atteintes musculo-squelettiques et cutanées) dans les CBPC, du fait de leurs origines endocrines.

Les atteintes métastatiques sont le poumon controlatéral, le cerveau, les surrénales, le foie, les os...

## **B- Signes paracliniques**

Outre quelques éléments biologiques aspécifiques des atteintes néoplasiques et des syndromes paranéoplasiques, l'orientation vers un cancer pulmonaire se fait surtout à l'imagerie. Les caractéristiques radiologiques sont celles de toutes tumeurs malignes, que ce soit à la radiographie thoracique, à la tomodensitométrie ou au TEP-scanner.

## **C- Obtention d'une histologie et de la biologie moléculaire**

De nombreuses modalités sont disponibles et ont leur place dans l'obtention du diagnostic anatomo-pathologique, la fibroscopie bronchique (34 % à 88 % de sensibilité selon la topographie et la taille de la tumeur), l'EBUS (73 % de sensibilité), la ponction trans-pariétale guidée par imagerie (sensibilité de 90 %), une exérèse chirurgicale du primitif (à visée diagnostique et thérapeutique en cas de forte suspicion de cancer) ou d'une atteinte secondaire, une biopsie pleurale par thoracoscopie (sensibilité de 98 %) [80].

## **V- Bilan pré-thérapeutique**

L'objectif premier après confirmation anatomo-pathologique est de réaliser le bilan le plus exhaustif, tout en restant pertinent (mais souvent réaliser en partie avant le diagnostic), afin de proposer à notre patient la meilleure prise en charge thérapeutique (décrite dans le paragraphe VII-). Le but étant d'évaluer la possibilité chirurgicale, en évaluant la résecabilité du fait de l'extension tumorale et l'opérabilité du patient.

### **A- Bilan d'extension locorégional**

La tomodensitométrie (TDM) thoracique si possible en coupes fines est l'examen de référence de l'évaluation de l'extension locale et régionale des tumeurs pulmonaires, que ce soit au niveau du parenchyme pulmonaire, de la plèvre, de la paroi thoracique ou du médiastin (par contiguïté ou par atteinte ganglionnaire secondaire).

La fibroscopie bronchique, examen diagnostique de référence, est utile également pour suspecter les atteintes médiastinales de façon indirecte par modifications structurelles des voies aériennes (bombement, compression, infiltration...) ou de façon directe lorsqu'elle est couplée à une échographie. L'écho-endoscopie pulmonaire trans-bronchique permet une évaluation ganglionnaire médiastinale, l'analyse des rapports vasculaires de la tumeur et son extension à la paroi œsophagienne (entraînant des risques de fistules aéro-digestives) et d'effectuer un geste biopsique à visée diagnostique (notamment des adénopathies 2, 3, 4, 7, 10 et 11 ; les adénopathies 5, 8 et 9 sont accessibles par écho-endoscopie digestive).

L'objectif si le bilan à distance est négatif est de réaliser un staging ganglionnaire et d'évaluer les rapports tumoraux avec les organes de voisinage pour évaluer la résecabilité de la tumeur. Le staging ganglionnaire, en cas d'atteinte N2 voire N3 suspecte à l'imagerie, doit être confirmé par geste biopsique avant de réaliser une chirurgie.

## **B- Bilan d'extension à distance**

La tomодensitométrie abdominopelvienne sera préférée en cas d'inopérabilité ou d'absence de radiothérapie curative, sinon la référence est le TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG pour la recherche de métastases à distance, plus sensible et spécifique que le scanner [81] pour valider une prise en charge chirurgicale.

L'IRM encéphalique est recommandée en cas de symptômes neurologiques ou de CBPC.

Les marqueurs tumoraux sériques n'ont toujours pas montré leur intérêt en terme diagnostique, de pronostic ou de suivi.

## **C- Opérabilité**

Si un patient présente un cancer du poumon localisé ou localement peu avancé (stades I, II et stade IIIA sélectionné), c'est-à-dire éligible à une résection, il faut s'assurer de l'opérabilité du patient. En dehors du risque anesthésique intrinsèque à toute intervention (score ASA), la chirurgie pulmonaire entraînera une diminution de la réserve cardio-pulmonaire et il existe des recommandations européennes et américaines d'évaluation des fonctions respiratoires [82, 83] et cardio-vasculaires [84] à réaliser avant l'intervention afin d'estimer les capacités respiratoires post-opératoires compatibles avec une qualité de vie acceptable par le patient. Elles sont décrites respectivement en annexes 2 et 3 (p77-78).

## **VI- Classification des cancers broncho-pulmonaires**

Ainsi nous avons objectivé, dans les paragraphes précédents, la nécessité d'un délai minimal de prise en charge pré-thérapeutique en dehors des situations d'urgence. Cela est nécessaire pour l'obtention d'un diagnostic fiable et précis (histologie et biologie moléculaire) et pour l'évaluation des possibilités thérapeutiques intrinsèques au patient et à la tumeur. Les bilans diagnostique et d'extension permettent de caractériser l'étendue à un temps donné de la néoplasie pulmonaire. Une classification de cette extension s'avère nécessaire dans le but de standardiser une stratégie thérapeutique de référence.

### **A- Classification TNM 8<sup>ème</sup> édition (IASLC 2015, UICC 2017)**

La classification TNM est une classification à visée universelle. Elle est basée sur les courbes de survie selon des dichotomies, dont les seuils sont réévalués régulièrement et correspond intrinsèquement à un élément pronostic majeur. La 7<sup>ème</sup> édition de 2009 [85] (utilisée pour notre étude et jointe en annexe 4, p79) fut renouvelée après l'évaluation de près de 95 000 cas de cancer pulmonaire et leur réévaluation par rapport à l'édition précédente [86] par l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) International Staging Project et soumis à l'Union for International Cancer Control (UICC) and the American Joint Committee on Cancer. Cette comparaison fut publiée en 2016 et actée en janvier 2017 [87].

Il existe une classification cTNM obtenu à la suite du bilan d'extension clinique et paraclinique et une classification pTNM obtenu après analyse anatomo-pathologique.

**Tableau 5 : Classification TNM 8<sup>ème</sup> édition**

<b>Tumeur primitive (T)</b>	<b>Tx</b>	Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
	<b>T0</b>	Absence de mise d'évidence de tumeur primitive
	<b>Tis</b>	Carcinome in situ
	<b>T1</b>	Tumeur $\leq 3$ cm dans sa plus grande dimension, entourée par du parenchyme pulmonaire ou de la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche)
	<b>T1a</b>	Tumeur $\leq 1$ cm dans sa plus grande dimension
	<b>T1b</b>	Tumeur $> 1$ cm mais $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension
	<b>T1c</b>	Tumeur $> 2$ cm mais $\leq 3$ cm dans sa plus grande dimension
	<b>T2</b>	Tumeur $> 3$ cm mais $\leq 5$ cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes : - atteinte de la bronche souche, sans atteinte de la carène - invasion de la plèvre viscérale - présence d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire
	<b>T2a</b>	Tumeur $> 3$ cm mais $\leq 4$ cm dans sa plus grande dimension
	<b>T2b</b>	Tumeur $> 4$ cm mais $\leq 5$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur $> 5$ cm mais $\leq 7$ cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes : - présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans le même lobe - envahissement direct d'une des structures suivantes : paroi thoracique (y compris la plèvre pariétale et les tumeurs de l'apex), nerf phrénique, péricarde	
<b>T4</b>	Tumeur $> 7$ cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes : - présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un lobe homolatéral (différent de celui de la tumeur primitive) - envahissement direct d'une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène	
<b>Envahissement ganglionnaire (N)</b>	<b>N0</b>	Absence d'envahissement ganglionnaire régional
	<b>N1</b>	Métastase aux ganglions péri-bronchiques et/ou hilaires <b>homolatéraux</b>
	<b>N1a</b>	1 seule atteinte N1
	<b>N1b</b>	Multiples atteintes N1
	<b>N2</b>	Métastase aux ganglions <b>médiastinaux</b> homolatéraux et/ou sous-carénaux
	<b>N2a</b>	1 seule atteinte N2 sans atteinte N1 (skip metastasis)
	<b>N2b</b>	1 seule atteinte N2 avec atteinte N1
<b>N2c</b>	Multiples atteintes N2	
<b>N3</b>	Métastase aux ganglions médiastinaux <b>controlatéraux</b> et/ou sus-claviculaires, homo et controlatéraux	
<b>Métastases à distance (M)</b>	<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
	<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance
	<b>M1a</b>	<b>Nodule(s)</b> tumoral(aux) distinct(s) dans un <b>lobe controlatéral</b> ; nodules pleuraux ou péricardiques ; épanchement <b>pleural</b> ou <b>péricardique</b> malin
	<b>M1b</b>	Métastase extra-thoracique <b>unique</b>
	<b>M1c</b>	Métastases extra-thoraciques <b>multiples</b> , dans un ou plusieurs organes
Les notations Tx, Nx, Mx renvoient à la non évaluation disponible de ce critère.		

## B- Classification par stade

La classification par stade regroupe les différents éléments de celle du TNM à but thérapeutique, pronostic et prospectif. Le préfixe « c » indique la valeur clinique de la classification et le préfixe « p » la valeur anatomo-pathologique post-opératoire. Les courbes de survie sont reproduites en annexe 5 (p80) [86].

Tableau 6 : Classification par stade selon la 8 <sup>ème</sup> édition du TNM					
Stade	T	N	M	Survie à 5 ans selon cTNM	Survie à 5 ans selon pTNM
IA1	T1a	N0	M0	92 %	90 %
IA2	T1b	N0	M0	83 %	85 %
IA3	T1c	N0	M0	77 %	80 %
IB	T2a	N0	M0	68 %	73 %
IIA	T2b	N0	M0	60 %	65 %
IIB	T1, T2	N1	M0	53 %	56 %
	T3	N0	M0		
IIIA	T1, T2	N2	M0	36 %	41 %
	T3	N1	M0		
	T4	N0-1	M0		
IIIB	T1, T2	N3	M0	26 %	24 %
	T3, T4	N2	M0		
IIIC	T3, T4	N3	M0	13 %	12 %
IVA	Tout T	Tout N	M1a-b	10 %	-
IVB	Tout T	Tout N	M1c	0 %	-

## VII- Stratégie de prise en charge des CBNPC

« Peut-on opérer notre patient ? » est la première question devant un cancer bronchique. « La tumeur est-elle résécable et le patient est-il opérable ? » Dès lors, l'adjonction d'une chimiothérapie sera discuter en RCP ainsi que de la radiothérapie dont les dernières modalités ont été décrites en 2016 [88] et sont résumées en annexe 6 (p81).

### A- Stades I et II chez un patient opérable

#### 1- Le traitement de référence est la chirurgie

Le but est d'obtenir une exérèse carcinologique, c'est-à-dire R0 (marges microscopiquement saines), comprenant une lobectomie et un curage ganglionnaire complet.

La lobectomie par un chirurgien spécialisé expérimenté, au sein d'une structure permettant d'assumer les suites post-opératoires parfois compliquées, reste le standard. Tout geste plus limité (segmentectomie ou wedge pulmonaire) chez les patients avec un risque fonctionnel respiratoire important ou pour les T1a (<2cm) doit être discuté en RCP préalablement et le patient doit être informé du risque plus important de récurrence.

Les aires ganglionnaires médiastinales ont été décrites et organisées par localisation en 1997 par Montain et Dresler [89]. Elles sont décrites au sein de l'annexe 8 (p83). Ainsi d'un point de vue thérapeutique, les curages ganglionnaires recommandés sont :

- en cas d'exérèse du lobe supérieur gauche : 5, 6, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire
- en cas d'exérèse du lobe supérieur droit : 2, 4, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire
- en cas d'exérèse du lobe moyen : 2, 4, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire
- en cas d'exérèse des lobes inférieurs : 4, 7, 8, 9, 10, 11 et intra-pulmonaire

## **2- La place du traitement adjuvant**

### **a- La chimiothérapie**

La chimiothérapie adjuvante est indiquée pour les tumeurs supérieures à 4 cm ou avec envahissement ganglionnaire. Elle n'a pas démontrée d'intérêt dans les tumeurs de stade IA, IB ou IIA (<4cm et N0) [90].

La chimiothérapie doit être débutée dans les 4 à 8 semaines après l'exérèse chirurgicale. Elle comprend 4 cycles de 21 jours d'un protocole associant du cisplatine à la dose de 80mg/m<sup>2</sup> à J1 et de la vinorelbine à la dose de 30mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 [91].

Le remplacement du cisplatine par du carboplatine, en raison de comorbidités, d'un âge avancé ou d'une altération de l'état général, n'a pas démontré son efficacité. Il reste possible de proposer, après discussion en RCP, une chimiothérapie par Carboplatine-Taxol en cas de contre-indications au cisplatine [92] ou par cisplatine associé à une chimiothérapie de 3<sup>ème</sup> génération, type pémétréxed, en cas d'intolérance à la vinorelbine.

Il n'y a pas d'indication aux thérapies ciblées en adjuvant [93] même en cas de mutation activatrices de l'EGFR ou d'amplification de ALK.

### **b- La radiothérapie**

La radiothérapie adjuvante n'a pas d'indication dans les stades I et II en cas d'exérèse R0.

La radiothérapie est indiquée en cas de résidu microscopique post-opératoire (R1), si il n'a pas de réintervention possible et en association à la chimiothérapie en cas de résidu macroscopique (R2).

### **B- Stades I et II chez un patient inopérable**

Les recommandations thérapeutiques dont peut bénéficier un patient non opérable, même en regard d'une chirurgie limitée, du fait de la précarité de son état général ou respiratoire sont :

- Une ablation thermique pour les lésions de stade IA (<3cm)
- Une radiothérapie stéréotaxique pour les stades IA et IB
- Une radiothérapie conventionnelle pour les stades IIA et IIB
- Une chimiothérapie associée à la radiothérapie pour les stades IIB

## **C- Stades III (dits « localement avancés »)**

### **1- Stade IIIA chez un patient opérable**

Le traitement de référence reste un geste chirurgical d'exérèse avec curage ganglionnaire (cf. VII- A- 1-), auquel on associe une chimiothérapie soit néo-adjuvante soit adjuvante par 4 cures de cisplatine et navelbine. En cas de volumineuses adénopathies N2, notamment en rupture capsulaire, une médiastinoscopie préopératoire est nécessaire afin d'évaluer la résecabilité de l'envahissement ganglionnaire. Les patients avec une tumeur T4 doivent être présentés en centre expert, afin d'évaluer la possibilité d'exérèse (nécessitant parfois l'intervention de chirurgien vasculaire ou digestif associés).

La radiothérapie n'est indiquée qu'en cas de résection R1 ou R2. En cas de d'atteinte pN2, la radiothérapie doit être discutée en RCP. Un essai est en cours afin d'en préciser les bénéfices dans cette indication (*lung adjuvant radiotherapy trial* [ART] – Intergroupe francophone de cancérologie thoracique [IFCT] 0503, promotion institut Gustave-Roussy), car depuis une méta-analyse de 1998 [94] sur le rôle de la radiothérapie post-opératoire, son intérêt en cas d'atteinte N2 n'est pas démontrée.

### **2- Stade IIIA non résecable ou patient non opérable, stades IIIB et IIIC**

Le traitement de référence est la radio-chimiothérapie concomitante comportant une radiothérapie conformationnelle associée à 2 cycles de chimiothérapie par cisplatine à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup> à J1 et de la vinorelbine à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8. 2 autres cycles de chimiothérapie pré ou post radiothérapie y sont associé à dose adjuvante. Il est possible de proposer, après discussion en RCP, une chimiothérapie par Carboplatine-Taxol en cas de contre-indications au cisplatine [95]. Les patients de plus de 75 ans ou en mauvais état général peuvent ne bénéficier que d'une radiothérapie seule +/- chimiothérapie secondaire selon un schéma séquentiel, mais avec de moins bon résultat en terme de survie globale (HR, 0.84; 95% CI, 0.74 to 0.95; P =0.004) et de récurrence locorégionale [96].

## **D- Stades IV**

Un traitement systémique est la référence soit par chimiothérapie, soit par thérapie ciblée sur une mutation d'intérêt. Une altération génétique doit être recherchée en cas CBNPC non épidermoïde ou chez les patients non-fumeurs atteints d'un CE.

### **1- Indication de 1<sup>ère</sup> ligne**

#### **a- En cas d'absence de mutation d'intérêt**

Le traitement de référence est une bi-chimiothérapie à base de sel de platine [97] cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1=J22 en y associant une chimiothérapie de 3<sup>ème</sup> génération : vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1, J8 (ou vinorelbine *per os*) [98], gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> J1, J8 [99], paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> J1=J22 [100], docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> J1=J22 [101] ou pémétrexed 500 mg/m<sup>2</sup> J1=J22 (sous couvert d'acide folique et vitamine B12 et uniquement pour les CBNPC non épidermoïdes) [102]).

En cas de contre-indication au cisplatine, d'un mauvais état général, d'une fragilité intrinsèque du patient ou d'un âge avancé (>70 ans), il est recommandé en cas de possibilité de bi-chimiothérapie (supérieure à la monothérapie par vinorelbine ou paclitaxel) [103] de remplacer le cisplatine par du carboplatine AUC 6 ou 5 et de l'associer à de la gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, du paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15 ou du pémétréxed 500 mg/m<sup>2</sup> J1=J22 (sous couvert d'acide folique et vitamine B12 et uniquement pour les CBNPC non épidermoïdes).

L'adjonction de bévacicumab (anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF) est possible pour les CBNPC non épidermoïdes à la dose de 15 mg/kg tous les 21 jours en l'absence de contre-indication (notamment du fait du risque hémorragique) [104].

Il est réalisé 4 à 6 cures de chimiothérapie avant arrêt ou initiation d'un traitement de maintenance en cas de stabilité ou de réponse tumorale. On peut réaliser une maintenance de continuation en poursuivant la molécule de 3<sup>ème</sup> génération utilisée initialement : pémétréxed [105] ou gemcitabine [106] (pas de maintenance avec le paclitaxel) et [107]/ou [108] le bévacicumab si il a été introduit préalablement. Ou bien une switch maintenance par pémétréxed 500 mg/m<sup>2</sup> J1=J22 [109] si utilisation d'une molécule de 3<sup>o</sup> génération différente ou encore par thérapie ciblée si obtention tardive d'une mutation d'intérêt.

#### **b- En cas de mutation activatrice de l'EGFR**

Le traitement de référence pour les adénocarcinomes est l'utilisation d'un TKI bloquant les voies de signalisation sous-jacentes en se fixant sur la partie intracellulaire du récepteur : afatinib [110], erlotinib [111] (également pour les carcinomes épidermoïdes) ou géfitinib [112].

À noter l'intérêt de l'osimertinib en cas de progression et de mise en évidence d'une résistance aux TKI par mutation T790M du gène *EGFR* sur ADN circulant ou re-biopsie tumorale [113].

#### **c- En cas de réarrangement EML4-ALK**

Les traitements de référence sont le céritinib [114] et le crizotinib [115]. L'alectinib n'est pas encore disponible en France, mais a démontré sa supériorité dans plusieurs essais [116].

#### **d- En cas d'autres anomalies moléculaires**

En cas de réarrangement de ROS1, le crizotinib peut être utilisé [117].

### **2- Indication de 2<sup>ème</sup> ligne**

L'immunothérapie est la grande nouveauté depuis 2015 présentant une efficacité majeure et permettant d'obtenir un important taux de patients long répondeurs. Le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines est la nouvelle référence, quel que soit le statut tumoral PD-L1 [118]. Le pembrolizumab est disponible en cas d'expression du PD-L1 tumoral (TPS) ≥1 % en IHC (≥50 % en première ligne) [119].

### **3- Indication de 3<sup>ème</sup> ligne et au-delà**

Le docétaxel référence en 2<sup>ème</sup> ligne jusqu'à l'avènement de l'immunothérapie est une molécule de choix chez les patients en bon état général. Le paclitaxel, la gemcitabine, la vinorelbine, le pémétréxed sont des possibilités thérapeutiques en monothérapie. L'erlotinib peut être proposé lors des lignes ultérieures, quel que soit le statut mutationnel du gène *EGFR*. Sans oublier l'importance de l'inclusion dans les essais thérapeutiques.

### **4- Cas particulier de métastase unique**

En cas d'atteinte pulmonaire résécable, une prise en charge curative est indiquée par métastasectomie/radiothérapie stéréotaxique et chirurgie pulmonaire séquentielle. En cas d'atteinte cérébrale, une radiothérapie des berges de résection est à réaliser.

## **VIII- Stratégie de prise en charge des CBPC**

Après un bilan d'extension qui s'évertuera à évaluer l'extension tumorale, il convient de classer les CBPC en TNM, mais dans la pratique courante nous utilisons les qualificatifs de diffus ou localisé en rapport avec la possibilité d'une radiothérapie à visée curatrice et définie par le Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) dans les années 1950.

### **A- En cas de tumeur localisée (stades I à III)**

Le traitement de référence est une association concomitante d'une radiothérapie (annexe 7, p82) et d'une chimiothérapie (4 cycles de cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1 et étoposide 80 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3 tous les 21 jours. La radiothérapie doit débuter au plus tard au 3<sup>ème</sup> cycle [120].

La chirurgie n'a qu'une place fortement limitée aux atteintes très localisées, avec lobectomie minimale et chimiothérapie adjuvante, après avis en centre de référence et discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### **B- En cas de tumeur diffuse (stade IV)**

Le traitement de référence est la chimiothérapie seule par cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 associé à l'étoposide 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3 J1=J22, 4 à 6 cycles. Un protocole PCDE est possible comprenant cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> J2, étoposide 100 mg/m<sup>2</sup> J1, à J3, cyclophosphamide 400 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3, épirubicine 40 mg/m<sup>2</sup> J1 J1=J29 [121].

Une radiothérapie thoracique en cas de bonne réponse peut être discutée [122].

En cas de récurrence inférieure à 3 mois, il n'est pas indiqué de reprendre une chimiothérapie contenant le cisplatine et l'étoposide. On peut alors proposer un traitement par topotécan intraveineux ou per os [123].

### **C- Irradiation encéphalique préventive**

Une radiothérapie cérébrale prophylactique, pour les patients jeunes en bon état général est indiquée pour les stades diffus en bonne réponse objective [124], tout comme pour les stades localisés en réponse complète [125].

**DEUXIÈME PARTIE**  
**ÉTUDE**

Ainsi, comme nous l'avons exposé, l'objectif d'égalité d'accès aux soins est un des piliers de notre politique de santé publique. La mesure de facteurs pouvant caractériser la qualité de cet accès, tel que les délais, est une demande forte des pouvoirs publics, allant jusqu'à l'intégration de ces critères dans les démarches d'accréditation, notamment en soins oncologiques.

## **I- Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est d'établir un état des lieux des délais de prise en charge des cancers pulmonaires au sein du 3C de la Vienne et de s'assurer de leur maîtrise en comparaison à l'étude de 2011-2012.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les déterminants des retards d'accès au traitement et de discuter la faisabilité de la mesure en routine de ces délais et leur analyse (du fait de la mise en évidence de difficultés de recueil de la première étude). Nous y avons rajouté l'analyse des délais en situation adjuvante.

## **II- Matériels et Méthodes**

### **A- Population d'étude**

Étude observationnelle rétrospective incluant tous les patients présentant un primo-diagnostic de cancer broncho-pulmonaire, dont un élément de leur prise en charge entre leurs symptômes initiaux et leur premier traitement oncologique (par chirurgie ou radiothérapie/chimiothérapie première ou adjuvante) les ont conduits au sein d'un établissement rattaché au 3C de la Vienne, avec une présentation en RCP à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2015 et quel que soit leur lieu de résidence.

Les critères d'inclusion sont :

- tous les patients âgés de 18 ans et plus
- avec un primo-diagnostic de cancer broncho-pulmonaire histologiquement prouvé, quel que soit le stade
- ayant fait l'objet d'au moins un passage en RCP au sein du 3C de la Vienne, du Nord Deux-Sèvres et Du Blanc à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2015 pour la prise en charge première thérapeutique ou palliative de leur cancer

Les critères d'exclusion sont :

- les tumeurs pulmonaires bénignes
- les antécédents de cancer broncho-pulmonaire
- une date de RCP première antérieure au 1<sup>er</sup> janvier 2015, même si la date de la RCP adjuvante était ultérieure à cette date

Cette étude, bien que locale, sera là encore intégrée à un relevé national des données sur les délais. Une comparaison entre les différents 3C sera de nouveau effectuée avant le rapport final de l'INCa sur les délais, prévu en décembre 2017. Nous maintenons un objectif d'effectif de 300 patients (fixé en 2011-2012 afin de tester une différence entre les délais régionaux pour lequel 252 patients étaient nécessaires avec une inflation de 20 %, soit 300 patients, dans l'hypothèse d'un manque de données).

## **B- Collecte des données**

La population de l'étude a été identifiée à partir des fiches de RCP du réseau du 3C de la Vienne. Un retour systématique aux dossiers médicaux des patients (informatique et/ou papier) a été effectué, afin de recueillir les données individuelles et tumorales suivantes :

- les données sociodémographiques : âge, sexe, lieu de résidence, (la distance entre le lieu de résidence et le lieu de prise en charge a été calculé en unités kilométriques et en temps d'accès via googlemaps), profession actuelle ou ancienne (selon la nomenclature de l'INSEE sur les Professions et Catégories Socioprofessionnelles de 2003 décrite en annexe 9, p84), situation familiale, consommation de tabac significative (>5 PA et sevrage <15 ans), antécédents médicaux significatifs, statut OMS,
- les données relatives à la tumeur : type histologique, stade TNM 7<sup>ème</sup> édition (au diagnostic), présence de mutation (avec date d'obtention),
- les données relatives au parcours : date de la 1<sup>ère</sup> imagerie, mode et date du diagnostic anatomopathologique (biopsie chirurgicale, biopsie sous fibroscopie, biopsie radioguidée ou chirurgie diagnostique), date d'obtention des résultats anatomopathologiques, structure de prise en charge initiale, date et type du primo-traitement (chirurgie, chimiothérapie ou abstention thérapeutique), date et type du traitement adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie), date de passage en RCP.

La collecte de données a été complétée secondairement par la consultation des informations contenues dans le système d'information du Registre Général des Cancers de Poitou-Charentes.

Les données ont été saisies dans une base de données Microsoft Excel sécurisée.

Ces données ont pour but de déterminer le délai de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires et de dichotomiser ces délais afin d'en décrire les différentes étapes en fonction des parcours.

### **Les principales typologies de parcours ont été définies à partir des référentiels en vigueur et catégorisées en 3 groupes :**

- traitement chirurgical de 1<sup>ère</sup> intention +/- traitement adjuvant
- traitement par chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> intention
- abstention thérapeutique

### Les délais ont été générés de la façon suivante :

- **délai diagnostic** : délai entre la date de la première imagerie suspecte et le diagnostic anatomo-pathologique par biopsie
- **délai d'accès à la proposition thérapeutique** : délai entre la date du diagnostic et la RCP proposant le 1<sup>er</sup> traitement. Ce délai est conditionnel à un passage en RCP et à une confirmation histologique pré-thérapeutique, d'où la constitution artificielle de données manquantes, de délais négatifs si la RCP est antérieure à la confirmation histologique et l'exclusion des cas diagnostiqués d'emblée par une chirurgie thérapeutique
- **délai d'accès au traitement après la proposition thérapeutique** : délai entre la date de la RCP et le premier traitement, qu'il soit chirurgical, par chimiothérapie ou radiothérapie. Ce délai est conditionnel à un passage en RCP et à l'initiation d'un traitement, d'où la constitution artificielle de données manquantes et de délais négatifs si le traitement est antérieur à la RCP
- **délai d'accès au traitement** : délai entre la date du diagnostic et le premier traitement. Ce délai est indépendant du passage en RCP, mais il peut ainsi être nul en cas de geste chirurgical diagnostic et thérapeutique (délai ajouté à ceux de l'INCa en 2011, afin de s'affranchir de la RCP pré-thérapeutique)
- **délai global** : délai entre la date de la première imagerie et le premier traitement. Ce délai agrège les parcours avec et sans biopsie diagnostique et le type de premier traitement

### **En cas de chirurgie première, se rajoute :**

- **Délai d'accès à la proposition adjuvante** : délai entre la date du diagnostic anatomo-pathologique sur pièce opératoire et la date de la RCP proposant le traitement adjuvant
- **Délai traitement adjuvant post-proposition** : délai entre la date de la RCP adjuvante et le premier traitement adjuvant
- **Délai global du traitement adjuvant** : délai entre la date de la chirurgie et le traitement adjuvant

Nous avons également établis le **délai de validation anatomopathologique** : délai entre la biopsie ou chirurgie et la validation du compte rendu anatomopathologique (CRAP).

Nous avons souhaité analysé les délais, ainsi généré, par rapport à des délais de référence, définis à l'aide de délais considérés comme pertinent et sous tendu par les références sur les bonnes pratiques, les recommandations au sein de la littérature ou ayant un impact sur le up-staging ou le pronostic. Ces délais sont décrits dans la première partie des généralités (cf. III- et IV-) et nous avons sélectionné pour :

- l'accès à la proposition thérapeutique, un délai de référence de 14 jours [2],
- l'accès au traitement après proposition thérapeutique, un délai de 28 jours [2, 20]
- l'accès au traitement, un délai de 56 jours pour les stades I [31, 42, 43], de 42 jours pour les CBPC localisés et les CBNPC [2] et un délai de 21 jours pour les CBPC diffus [31]
- le délai global, une durée de 90 jours
- le délai global du traitement adjuvant, une durée de 56 jours [46]

## **C- Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été décrites en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives et les délais ont été décrits à partir des moyennes, écart-types, médianes et intervalles interquartiles. Les comparaisons des délais ont été effectuées en analyse univariée à partir de leurs moyennes à l'aide d'un test de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis, et ont été comparés, en cas de définition, d'un délai de référence à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup> ou d'un test exact de Fisher en cas d'effectifs faibles. Le degré de significativité des tests était fixé à 5%.

Une analyse multivariée a été effectuée pour les variables ayant un lien statistiquement pertinent, estimé par un « p » inférieur ou égal à 0,20, par régression linéaire sur le délai global (analyse de covariance sur le logarithme des délais), et par régression logistique pour l'analyse par rapport aux délais référents utilisés comme variables quantitatives binaires.

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS version 9.4 sous Windows.

## **D- Aspects règlementaires**

La demande d'accord des patients était effectuée par le médecin en consultation afin de traiter les données le concernant à des fins de recherche. Les patients ont reçu toutes les informations nécessaires, afin d'exprimer leur consentement ou leur refus à leur admission ou à l'ouverture de leur dossier médical informatisé. L'accord pour le recueil des données a été obtenu des différents chefs de service de chaque spécialité impliquée (pneumologie, chirurgie thoracique, anatomopathologie, laboratoire de biologie moléculaire, radiothérapie et oncologie). Après évaluation du dossier de déclaration d'étude, un avis favorable a été obtenu auprès du CNIL, avec conservation des données sur 2 ans. Les règles d'éthique médicale ont été respectées, tout comme l'anonymat des sujets participants, ainsi que le traitement confidentiel des données conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

## **III- Résultats**

### **A- Description de la population**

300 patients ont été inclus du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 15 mars 2016. Leurs caractéristiques sont décrites dans les tableaux 7 à 10 et une dichotomie selon le statut histologique ADK et CE est disponible en annexe 10 (p85-89).

#### **1- Caractéristiques médicales (tableau 7)**

Notre population était composée à 71,7 % d'hommes (n=215) et 28,3 % de femmes (n=85). La moyenne d'âge au diagnostic était de 65,9 ans [min 36 – max 93] (66,9 ans pour les hommes et 63,5 ans pour les femmes) et les patients de plus de 75 ans représentaient 25 % de la population. En moyenne, on dénombrait 1 comorbidité significative (pouvant impacter les thérapeutiques chirurgicales ou systémiques) par patient [min 0 – max 6]. 17 % des patients présentaient un antécédent de cancer, dont un tiers vésical ou ORL et près d'un quart

des patients présentaient une pathologie d'insuffisance respiratoire chronique. Plus de la moitié avaient un performans status à 1 et près d'un quart à 0 (mais 2/3 des patients PS 0, présentaient des symptômes inauguraux).

<b>Tableau 7 : caractéristiques médicales des patients</b>	
<b>Population totale</b>	<b>Patients N=300 (%)</b>
<b>Sexe</b>	
Hommes	215 (71,7)
Femmes	85 (28,3)
<b>Âge</b>	
Moyenne écart-type	65,9 +/- 10,6
Médiane (Min-Max)	65,7 (36,0-93,0)
<i>Données manquantes*</i>	1 (0,3)
<b>Nombre de comorbidités/patients (Min-Max)</b>	1,00 (0-6)
<b>Comorbidités</b>	
ATCD Cancer	51 (17,0)
ATCD Cardio-vasculaire	98 (32,7)
ATCD pneumologique	73 (24,3)
ATCD divers significatifs	39 (13,0)
<b>Tabagisme</b>	
Actif	149 (49,7)
Passif	5 (1,7)
Sevré	113 (37,7)
Inactif	29 (9,7)
<i>Données manquantes</i>	4 (1,3)
<b>Œnolisme actif</b>	38 (12,7)
<b>PS au diagnostic**</b>	
PS=0	68 (22,7)
PS=1	163 (54,3)
PS=2	41 (13,7)
PS=3	25 (8,3)
PS=4	3 (1,0)

\* Si non indiquées pour un item = absence de données manquantes ; \*\* Performans Status

La moitié des patients étaient tabagiques actifs et moins de 10 % ne présentaient pas de consommation tabagique. 12% de la population présentaient un éthyisme chronique associé et parmi ces patients tous présentaient un tabagisme actif ou récemment sevré. Quel que soit le sexe on retrouvait la même proportion de patient avec un tabagisme actif, mais les femmes présentaient un taux d'absence de tabagisme plus important (18 % versus 7 % chez les hommes), au sein de cette population non tabagique on retrouvait 50 % de mutation chez les hommes et 62 % chez les femmes.

On observe une proportion plus importante d'hommes présentant un carcinome épidermoïde (CE) en comparaison à la population des adénocarcinomes (ADK) (88,3 % versus 67,9 % ;  $p < 0,002$ ), avec également un âge plus élevé (70 ans versus 65 ans ;  $p < 0,001$ ) et un tabagisme, présent ou passé, plus important (95 % versus 86,2 % ;  $p < 0,05$ ). L'état général et les comorbidités étaient similaires au sein des deux groupes.

## 2- Caractéristiques sociodémographiques (tableau 8)

71 % des patients vivaient dans le département de la Vienne au moment du diagnostic et 22 % dans un autre département de l'ancienne région Poitou-Charentes, avec une moyenne de 40 minutes de trajet jusqu'au CHU (À noter qu'au-delà de 40 minutes, les patients sont en moyenne plus proche d'un autre établissement autorisé pour les prises en charge en cancérologie). Les trois-quarts ont bénéficié d'une prise en charge initiale au CHU.

Dans les limites de pertinence des catégories socioprofessionnelles de l'INSEE nous avons retrouvé plus d'ouvriers et d'employés et en regroupant ces 2 catégories avec les agriculteurs exploitants et les personnes sans activité professionnelle, comme dans l'étude de l'INCa, on observe une proportion de 57 % de ce regroupement. Cet élément, seule mesure sociale disponible, était la donnée la moins retrouvée avec 23 % de données manquantes.

Tableau 8 : caractéristiques socio-économiques des patients	
Population totale	Patients N=300 (%)
<b>Situation vis-à-vis de l'emploi</b>	
Actif ayant un emploi	67 (22,3)
Actif sans emploi	22 (7,3)
Retraite	199 (66,3)
<i>Données manquantes*</i>	12 (4,0)
<b>PCS 2003** pré-retraite</b>	
1. Agriculteurs exploitants	10 (3,3)
2. Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	26 (8,7)
3. Cadres et professions intellectuelles supérieures	2 (0,7)
4. Professions Intermédiaires	32 (10,7)
5. Employés	61 (20,3)
6. Ouvriers	73 (24,3)
8. Absence d'activité professionnelle	27 (9,0)
<i>Données manquantes</i>	69 (23,0)
<i>Données manquantes chez les non retraités</i>	12 (4,0)
<b>Situation familiale</b>	
Marié	184 (61,3)
Divorcé	38 (12,7)
Veuf	29 (9,7)
Célibataire	47 (15,7)
<i>Données manquantes</i>	2 (0,7)
Enfants	156 (52,0)
<i>Données manquantes</i>	99 (33,0)
<b>Structure de prise en charge initiale</b>	
CH	68 (22,7)
CHU	227 (75,7)
MT	5 (1,7)
<b>Distance moyenne du CHU (km) +/- écart-type</b>	47,6 +/- 39,2
<b>Temps moyen au CHU (mn) +/- écart-type</b>	39,8 +/- 25,4
<b>Lieu de résidence</b>	
Département	214 (71,3)
Région	65 (21,7)
Autres	21 (7,0)
<i>* Si non indiquées pour un item = absence de données manquantes ; ** Professions et catégories socio-professionnelle selon l'INSEE</i>	

### 3- Caractéristiques tumorales

Nous avons retrouvé 89 % de CBNPC (dont 63 % d'ADK et 20 % de CE) et 11 % de CBPC. Parmi les ADK, nous avons retrouvé une mutation dans 40 % des cas si celle-ci était recherchée (pour les autres types, seules 4 tumeurs présentaient une mutation). La recherche d'une mutation a été effectuée dans 97,5 % des situations où elle était indiquée. Les différents stades et les types histologiques et mutationnels sont décrits dans le tableau 9.

Nous avons observé que 37 % des patients présentaient un cancer pulmonaire aux stades I à IIIA et près de 56 % au stade IV, avec une répartition statistiquement différente des stades en fonction de l'histologie (40 % de stades I-II pour les CE versus 23 % pour les ADK et seulement 28 % de stade IV pour les CE contre 63 % pour les ADK d'emblée au diagnostic,  $p < 0,00001$ ). On retrouvait également nettement moins d'extension ganglionnaire pour les CE (45 % contre 71 % pour les ADK,  $p = 0,0002$ ).

Tableau 9 : caractéristiques histo-biomoléculaires et stades des cancers broncho-pulmonaires	
Population totale	Patients N=300 (%)
<b>Type histologique*</b>	
Adénocarcinome	189 (63,0)
Carcinome épidermoïde	60 (20,0)
Carcinome à petites cellules	32 (10,7)
Carcinome à grande cellules	9 (3,0)
Indifférencié	6 (2,0)
Carcinome sarcomatoïdes	2 (0,7)
Carcinome adénoquameux	2 (0,7)
<b>Type de mutation</b>	<b>N (% effectif total) – (% avec mutation recherchée ; N=191)</b>
Sauvage	114 (38,0) – (59,7)
EGRF	10 (3,3) – (5,2)
ALK	9 (3,0) – (4,7)
KRAS codon12exon2	46 (15,3) – (24,1)
KRAS codon13exon2	3 (1,0) – (1,6)
ROS1	3 (1,0) – (1,6)
BRAF	1 (0,3) – (0,5)
HER2	1 (0,3) – (0,5)
Non recherchée	109 (36,3) – (nc)
<b>Données manquantes</b>	<b>4 (1,3) – (2,1)</b>
<b>Stade**</b>	
<b>I</b>	<b>45 (15,0)</b>
IA	34 (11,3)
IB	11 (3,7)
<b>II</b>	<b>31 (10,3)</b>
IIA	20 (6,7)
IIB	11 (3,7)
<b>III</b>	<b>57 (19,0)</b>
IIIA	36 (12,0)
IIIB	21 (7,0)
<b>IV</b>	<b>167 (55,7)</b>
CBPC localisé***	10 (3,2)
CBPC diffus***	22 (68,8)

\* Selon la classification anatomo-pathologie 2015 [56, 126] ; \*\* Selon classification IASLC/UICC 2009 [87] ;  
\*\*\* par rapport au nombre de CBPC

#### 4- Éléments diagnostics

Les cancers pulmonaires sont dans la grande majorité des cas recherchés et diagnostiqués sur des symptômes (80% des cas) et ceci quel que soit le type histologique. Les modalités diagnostiques sont décrites dans le tableau 10. Ainsi, on comprend, devant l'absence de dépistage systématique, le taux important de diagnostic à un stade avancé et notamment inaccessible à un traitement curatif chirurgical. Ceci est vrai notamment pour les adénocarcinomes à développement périphérique et dont les symptômes de découverte correspondent à une évolutivité locale importante (douleurs 23 %, dysphonie), à une extension métastatique (signes neurologiques 11 %) ou à la modulation de la physiologie interne (troubles biologiques, maladies thromboemboliques initiales). Alors que les CE à développement plus proximal présentent des symptômes en rapport avec leurs atteintes bronchiques (toux, dyspnée, hémoptysie). Cette topographie de développement explique le taux deux fois plus important de diagnostic par fibroscopie bronchique pour les diagnostics de CE par rapport aux ADK. La sensibilité de la fibroscopie bronchique était de 65,6 % dans la population générale (55,6 % pour les ADK et 80,8 % pour les CE). Cela explique aussi la nécessité, lors de l'exploration des ADK, d'un geste diagnostique histologique par radiologie interventionnelle ou la possibilité d'une fibroscopie avec échographie (type EBUS) dans les atteintes considérées comme N+. À noter que la toux est le symptôme le plus fréquemment retrouvé quel que soit l'histologie du CBNPC.

<b>Tableau 10 : caractéristiques du diagnostic des cancers broncho-pulmonaires</b>	
<b>Population totale</b>	<b>Patients N=300 (%)</b>
<b>Mode de découverte</b>	
Symptômes	239 (79,7)
Fortuit	27 (9,0)
Suivi pathologie cancéreuse	20 (6,7)
Suivi pathologie non cancéreuse	14 (4,7)
<b>Symptômes de découverte*</b>	
Toux	49 (20,5)
AEG	47 (19,7)
Douleurs à distance	33 (13,8)
Dyspnée	32 (13,4)
Pneumopathie/infection	28 (11,7)
Douleurs thoraciques	21 (8,8)
Hémoptysie	21 (8,8)
Signes neurologiques	20 (8,4)
TVP/EP	6 (2,5)
Troubles biologiques	6 (2,5)
Dysphonie	5 (2,1)
Syndrome cave supérieur	4 (1,7)
<b>Mode de diagnostic</b>	
Fibroscopie	141 (47,0)
Biopsie radiologique	50 (16,7)
Médiastinoscopie/biopsie ganglionnaire	33 (11,0)
Chirurgie lésion localisée	62 (20,7)
Chirurgie lésion métastatique	14 (4,7)

\* Parmi les patients présentant des symptômes

## B- Résultats des délais

Parmi les 300 patients, nous avons mis en évidence 3 grands types de parcours, qui pour les deux principaux, correspondent aux prises en charge premières de référence selon la stadification en cas de cancer broncho-pulmonaire et sont schématisés en annexe 14 (p100) :

- 53,7 % des patients (n=161) ont bénéficié d'une **chimiothérapie ou radiochimiothérapie première** dont 85,7 % de stade IIIB-IV
- 30,7 % des patients (n=92) ont bénéficié d'un traitement local premier
  - o 4 patients d'une radiothérapie exclusive
  - o 29,3 % (n=88) patients d'une **chirurgie**, dont 90,1 % de stade I à IIIA ; 22 patients ont bénéficié d'une biopsie diagnostique, seuls 37 sont passés en RCP préopératoire dont 22 sans biopsie diagnostique au préalable ; 34 patients ont pu bénéficier d'un traitement adjuvant
- 15,7 % des patients (n=47) ont été en **abstention thérapeutique**, dont 83,8 % de stade IV et dont 26 patients n'ont pu débiter un traitement proposé en RCP

### 1- Comparatifs des taux de détermination entre études

Tableau 11 : taux de disponibilité et de détermination des données et délais entre études					
	Taux de disponibilité (%)		Effectif de l'absence de données et de détermination des délais pour l'étude de 2017 (N)		
	Étude 2011	Étude 2017	Données manquantes	Délais	
				<sup>(1)</sup> Non applicables	Négatifs
<b>Dates</b>					
Imagerie	83,0	98,0	6		
Biopsie	80,9	99,7	1		
Chirurgie	65,2	100	0		
Chimiothérapie	81,7	98,7	2		
Radiothérapie	-	75,0	1		
<b>Moyenne pour date</b>	<b>77,7</b>	<b>99,1</b>			
<b>Délais</b>					
Diagnostic	62,5	97,3	7	0	1
D'accès à la proposition thérapeutique	63,2	75,3	1	51 <sup>(2)</sup>	22
D'accès au traitement après proposition	55,4	65,6	3	98 <sup>(4)</sup>	2
Global	60,3	81,3	9	47 <sup>(3)</sup>	0
<b>Moyenne pour délais</b>	<b>60,3</b>	<b>79,9</b>			
<b>Données analysées dans l'étude de 2011</b>					
Situation vis-à-vis de l'emploi	76,8	96,0	12		
Catégorie socioprofessionnelle	58,3	77,0	69		
Mode de découverte	91,0	100	0		
T	74,9	99,7	1		
N	67,5	99,7	1		
M	73,5	100	0		
Stades	71,0	100	0		
<i>(1) item définissant le délai non effectué ; (2) Absence de RCP ; (3) Absence de traitement initié ; (4) Absence de RCP et de traitement</i>					

On observe un taux important de délais indéterminés, mais dans une moindre mesure qu'en 2011 (ce qui correspond à l'excellent taux de disponibilité des dates au sein de notre étude). Ces délais non obtenus correspondent aux limites de la dichotomie de parcours préalablement décrit. Ainsi les délais impliquant la RCP pré-thérapeutique ne sont pas calculable du fait de son absence pour 51 patients (tous pris en charge par chirurgie, 44 d'emblée et 7 avec une biopsie diagnostique préalable). De même, 47 patients n'ont pas bénéficié de traitement.

C'est pour cela que nous avons rajouté, aux délais de l'INCa, le délai « d'accès au traitement » correspondant au délai entre le geste diagnostique et l'initiation du traitement afin de limiter ces données manquantes intrinsèques à nos critères d'inclusion.

Le délai « diagnostic » est le plus disponible avec 97 % de délais calculés, avec un délai négatif correspondant à une biopsie ganglionnaire pré-imagerie.

Le délai « d'accès à la proposition thérapeutique » présentent un taux plus faible de détermination, mais restent pertinents en termes de puissance du fait de l'effectif disponible et en forte croissance par rapport à l'étude précédente. La très grande majorité des délais négatifs pourraient être classés en non applicables, car ils correspondent à des stades localisés adressés directement au chirurgien sans biopsie (effectuée ou positive) au préalable. Le geste thérapeutique proposé en RCP est, dès lors, un geste également diagnostique survenant après la RCP. Dès lors le calcul du délai « d'accès à la proposition thérapeutique » présente un résultat négatif non pris en compte dans nos analyses.

Pour le délai « d'accès au traitement après proposition » les données manquantes correspondent à l'impossibilité de calcul de ce délai soit par l'absence de RCP pré-thérapeutique comme décrits ci-dessus, soit en rapport avec les 15,7% de proposition de soins palliatifs (n=21) ou d'impossibilité d'initier le traitement proposer (n=26), ce dernier élément impactant également le calcul du délai global.

Le « délai d'accès au traitement » présente en plus de sa non détermination pour les patients en abstention thérapeutique, une autre limite, à savoir les chirurgies diagnostiques et thérapeutiques (sans biopsie au préalable) entraînant un délai par définition égal à 0.

## **2- Résultats des délais dichotomisés**

Les différents délais recherchés comme critère principal de notre étude sont décrits, par leur moyenne et médiane, au sein du tableau 12. L'effectif de patient pour lequel le délai est analysable y est associé (délai positifs et étape du parcours réalisé par le patient). Les résultats de l'étude de 2011 sont associés à but de comparatif brut.

On associe deux figures à ce tableau correspondant à une représentation des délais des 2 parcours majoritaires. Les délais du parcours comprenant une chimiothérapie première (64 % des cas ayant bénéficié d'un traitement ; n=161) sont décrits par la figure 3 et les délais en cas de chirurgie première (avec ou non traitement adjuvant ; 35 % des cas, n=88) sont décrits par la figure 4. Pour cette trajectoire chirurgicale, notre dichotomie est limitée par la possibilité de chirurgie à la fois diagnostique et thérapeutique, dont le délai d'accès au

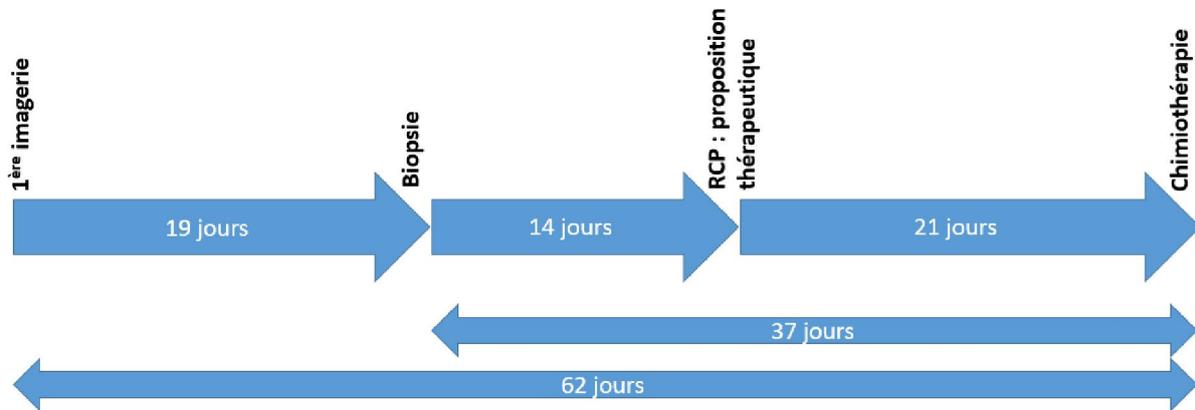
traitement est nul et par les RCP pré-thérapeutiques, qui ne sont réalisées que dans 1/3 des cas. Nous retrouvons tout de même 20 % de stade IIIA chez ces patientes sans RCP et pris en charge par chirurgie. C'est pour cela que les délais du tableau 12 sont à interpréter avec cet élément et que nous représentons, au sein de la même figure 4, à la fois une séquence classique avec geste biopsique premier pour le quart de patients à trajectoire chirurgicale (n=22) et un délai simplement global en cas de chirurgie diagnostique et thérapeutique (n=66).

<b>Tableau 12 : délais de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires hors délais négatifs (j)</b>					
	<b>Étude 2017</b>			<b>Étude INCa 2011</b>	
	<b>N*</b>	<b>Médiane – interquartile</b>	<b>Moyenne +/- écart-type</b>	<b>Médiane – interquartile</b>	<b>Moyenne +/- écart-type</b>
<b>Délai d'accès au diagnostic</b>	<b>292</b>	<b>28 (13-72)</b>	49,7 +/- 51,9	<b>16 (8-32)</b>	21,5 +/- 17,6
Chimiothérapie première	157	19 (12-48)			20,3
Traitement chirurgical	84	72 (37-99)			26,2
- Stades I à IIIA	77	76 (50-106)			
- Stades IIIB à IV	7	21.5 (15.5-29)			
Abstention thérapeutique	47	20 (7-47)			
Radiothérapie	4	29.5 (16.5-51.0)			
<b>Délai d'accès à la proposition thérapeutique</b>	<b>226</b>	<b>14 (11-19)</b>	17,1 +/- 12,4	<b>11 (6-20)</b>	13,5 +/- 10,7
Chimiothérapie première	159	14 (11-20)			12,6
Traitement chirurgical	16	18 (6-28)			17,7
Abstention thérapeutique	47	13 (11-18)			
Radiothérapie	4	15.5 (11-18.5)			
<b>Délai du traitement après proposition</b>	<b>197</b>	<b>23 (15-35)</b>	28,8 +/- 24,0	<b>15 (7-28)</b>	19,8 +/- 16,4
Chimiothérapie première	157	21 (13-28)		14 (7-27)	19,0 +/- 16,0
Traitement chirurgical	37	42 (35-50)		36 (15-69)	46,0 +/- 35,5
Abstention thérapeutique	0	-			
Radiothérapie	3	79 (41-93)			
<b>Délai d'accès au traitement</b>	<b>248</b>	<b>32 (1-46) **</b>	32,9 +/- 29,5	-	-
Chimiothérapie première	159	37 (28-47)	41,3 +/- 25,8		
Traitement chirurgical	86				
- Avec biopsie	22	61,5 (44-70)	58,8 +/- 16,8		
Abstention thérapeutique	0	-			
Radiothérapie	3	98 (50-106)			
<b>Délai global</b>	<b>244</b>	<b>71 (51-106)</b>	85,3 +/- 52,4	<b>45 (29-68)</b>	51,5 +/- 30,6
Chimiothérapie première	156	62 (45-104.5)	81,0 +/- 56,6		48,1
Traitement chirurgical	85	81 (69-103)	92,1 +/- 43,3		61,6
Abstention thérapeutique	-	-			
Radiothérapie	3	112 (77-168)			

\* effectif analysable hors délais négatifs et non déterminés (=données manquantes et non utilisables du fait d'un parcours non réalisés selon notre dichotomie) ; \*\* tient compte des chirurgies diagnostiques et thérapeutiques avec un délai par définition à 0 => (délai médian à 40 (28,5-52,5) sans les chirurgies d'emblée)

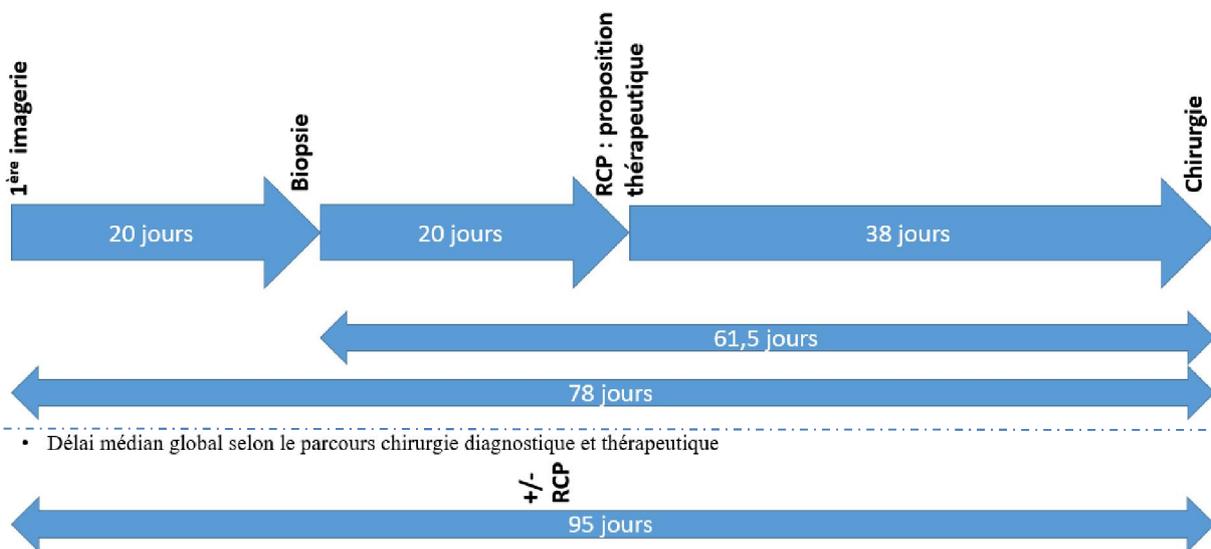
**Figure 3 :** Répartition des délais médians selon le parcours de soins avec chimiothérapie première (n=161). [Délais pour 156 à 161 patients en fonction des données manquantes]

N=161



**Figure 4 :** Répartition des délais médians selon le parcours de soins avec chirurgie première post-biopsie non chirurgicale (n=22 ; 7 RCP non disponibles) et le délai global médian pour les patients avec chirurgie diagnostique et thérapeutique (n=66 ; 44 RCP non disponibles).

N=22



N=66

- Délai médian global selon le parcours chirurgie diagnostique et thérapeutique

### 3- Résultats des délais anatomopathologiques

Tableau 13 : délais des résultats anatomopathologiques (j)			
	Moyenne +/- écart-type	Médiane (interquartile)	Données manquantes
Délai validation anatomo-pathologique au diagnostic* (n=299)	8,6 +/- 4,0	8 (6-11)	1 (0,3)
Délai validation anatomo-pathologique post-chirurgie pulmonaire (n=87)	12,4 +/- 5,1	12 (8-14)	1 (1,1)
Délai obtention mutation après validation anatomo-pathologique (n=190)	10,9 +/- 13	7 (6-11)	1 (0,3)

\* Quel que soit le mode d'obtention, y compris chirurgical

On observe qu'il faut, en médiane, 8 jours pour obtenir le résultat anatomopathologique et une semaine de plus pour les résultats mutationnels en biologie moléculaire. Ce délai est majoré de manière significative en cas de CBNPC de type histologique moins fréquent que les ADK et CE, mais de seulement 1 jour (cf. tableau 14). Les résultats en chirurgie sont également plus long, correspondant à la nécessité d'un délai de technique plus important avant analyse macroscopique, confirmé par l'absence de différence dans ce cas entre les différents types histologiques.

Tableau 14 : déterminants du délai des résultats anatomopathologiques – Analyse univariée –				
	N=	Moyenne +/- écart-type	Médiane (interquartile)	p-value
<b>Histologie</b>				
ADK et CE	248	8,7 +/- 3,9	8 (6-11)	<b>p=0,006</b>
CBNPC autres	19	9,4 +/- 3,3	8 (7-12)	
CBPC	32	7,1 +/- 4,4	7 (4-7,5)	
<b>Mode de diagnostic</b>				
Fibroscopie	140	7,1 +/- 2,8	7 (6-8)	<b>p&lt;0,0001</b>
Biopsie radiologique	50	8,1 +/- 3,3	8 (6-10)	
Biopsie ganglionnaire	33	9,7 +/- 4,3	9 (7-11)	
Chirurgie	76	11,2 +/- 4,6	12 (7-13)	
<b>Histologie en cas de chirurgie thérapeutique</b>	<b>N=88</b>			
ADK et CE	79	12,2 +/- 5,0	12,5 (12-14)	<b>p=0,72</b>
CBNPC autres	6	14,3 +/- 6,5	12 (8-14)	
CBPC	2	11,0 +/- 2,8	11 (9-13)	
<i>Données manquantes</i>	1			

#### 4- Résultats des délais adjuvants

88 patients ont bénéficié d'une RCP adjuvante, 42 se sont vu proposer un traitement survenant pour 34 d'entre eux en moyenne dans les 51,5 jours suivant la chirurgie [min 35 – max 69]. 1 patient est décédé de complications post-opératoires et 7 patients ont soit refusé, soit présenté un état général incompatible avec un traitement adjuvant.

<b>Tableau 15 : délais adjuvants des cancers broncho-pulmonaires (j)</b>	
<b>Délai d'accès à la proposition adjuvante</b>	<b>N=88</b>
Moyenne écart-type	20,2 +/- 7,2
Médiane (interquartile)	20 (18-21)
<b>Délai traitement adjuvant post-proposition</b>	<b>N=33</b>
Moyenne écart-type	32,5 +/- 10,6
Médiane (interquartile)	30 (23-41)
<b>Données manquantes*</b>	<i>1 (0,3)</i>
<b>Délai global du traitement adjuvant</b>	<b>N=33</b>
Moyenne écart-type	51,5 +/- 9,4
Médiane (interquartile)	52 (43-59)
<b>Données manquantes*</b>	<i>1 (0,3)</i>

*\* Si non indiquées pour un item = absence de données manquantes*

## C- Facteurs influençant les différents délais en fonction des références

Nous avons mis en évidence un certains nombres de délais faisant référence dans les recommandations françaises et internationales soit par consensus soit par pertinences dans la littérature. Ces délais sont décrits dans le paragraphe matériels et méthodes et leur respect par nos délais est décrit dans le tableau 16.

<b>Tableau 16 : Conformité des différents délais aux références définies</b>			
<b>Délais</b>	<b>N*</b>	<b>Délai conforme aux recommandations N (%)</b>	<b>Hors-délai N (%)</b>
<b>Délai d'accès à la proposition thérapeutique</b>	248	151 (60,9)	97 (39,1)
<b>Délai du traitement après proposition</b>	199	123 (61,8)	76 (38,2)
<b>Délai d'accès au traitement**</b>	248	160 (64,5)	88 (35,5)
<b>Hors délais ≤ 0</b>	184	97 (52,7)	87 (47,3)
<b>Délai global</b>	244	164 (67,2)	80 (32,8)
<b>Délai global adjuvant</b>	33	20 (62,5)	12 (37,5)

*\* effectif analysable prenant en compte les délais négatifs, mais hors non déterminés (=données manquantes et non utilisables du fait d'un parcours non réalisés selon notre dichotomie) ; \*\* tient compte des chirurgies diagnostiques et thérapeutiques avec un délai par définition à 0*

### 1- Déterminants du délai global

La prise en charge globale, de l'imagerie suspecte à l'initiation du traitement, est effectuée dans 67 % des cas selon le délai de référence de la littérature, à savoir dans les 3 mois. Et ceci quel que soit l'âge, les facteurs socio-économiques et géographiques du patient. Un patient avec peu de comorbidités présente un meilleur respect des délais (73% versus 48% pour les patients avec 2 comorbidités ou plus, OR=2,59 IC 0,95 [1,37-4,88] p=0,001), tout comme ceux avec un stade avancé. La présence de symptômes inauguraux et l'altération de l'état général ne sont pas retrouvées en analyse multivariée, du fait de leurs corrélations aux stades avancées. Les CBPC ont également un meilleur respect du délai de prise en charge globale (90 % contre 64 % pour les CBNPC, p=0,0086). Ces éléments sont décrits dans le tableau 17.

**Tableau 17 : déterminants du délai global en comparaison avec les délais de référence – Analyses univariée et multivariée par régression logistique –**

	N=244	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		Compliance aux recommandations N=164 (67,2 %)*	p-value	OR [IC 95%]	p-value
<b>Sexe</b>			<b>0,10</b>	-	-
Hommes	169	108 (63,9 %)			
Femmes	75	56 (74,7 %)			
<b>Âge</b>			0,73		
<55 ans	36	24 (66,7 %)			
[55-65[	78	54 (69,2 %)			
[65-75[	76	53 (69,7 %)			
≥75 ans	54	33 (61,1 %)			
<b>Lieu de résidence</b>			0,93		
Département	176	118 (67,1 %)			
Autres	68	46 (67,6 %)			
<b>Temps moyen au CHU (min)</b>			0,64		
<40	132	87 (65,9 %)			
≥40	112	77 (68,7 %)			
<b>PCS 2003</b>			0,16		
1-5-6-8	141	92 (65,3 %)			
2-3-4	52	40 (76,9 %)			
<b>Situation familiale</b>			0,67		
En couple	155	106 (68,4 %)			
Seul	87	57 (65,5 %)			
<b>Situation vis-à-vis du tabac</b>			0,18		
Actif, passif ou sevré	215	140 (65,1 %)			
Inactif	25	20 (80,0 %)			
<b>Comorbidités</b>			<b>0,0006</b>	<b>2,59 [1,37-4,88]</b>	<b>0,0033</b>
0-1	188	137 (72,9 %)		<b>1 Ref</b>	
≥2	56	27 (48,2 %)			
<b>Performans status</b>			<b>0,012</b>	-	-
0	63	37 (58,7 %)			
1	145	98 (67,6 %)			
2	27	20 (74,1 %)			
3	8	8 (100 %)			
4	1	1 (100 %)			
<b>Histologie</b>			<b>&lt;0,0035</b>	<b>4,59 [1,33-15,83]</b>	<b>0,016</b>
CBPC	31	28 (90,3 %)		<b>1 Ref</b>	
CBNPC	213	136 (63,8 %)			
<b>Stades</b>			<b>0,006</b>	<b>1 Ref</b>	<b>0,024</b>
I-III A	104	60 (57,7 %)		<b>1,92 [1,09-3,37]</b>	
III B-IV	140	104 (74,3 %)			
<b>Mode de découverte</b>			<b>0,009</b>	-	-
Symptômes	190	137 (72,1 %)			
Fortuit	21	10 (47,6 %)			
Suivi	33	17 (51,5 %)			
<b>Mode de diagnostic</b>			<b>0,18</b>	-	-
Fibroskopie	108	80 (74,1 %)			
Biopsie radiologique	39	26 (66,7 %)			
Biopsie ganglionnaire	24	15 (62,5 %)			
Chirurgie	73	43 (58,9 %)			

\* effectif et % par rapport au déterminant étudié ; \*\* Professions et catégories socio-professionnelle de l'INSEE

## 2- Déterminants du délai d'accès au traitement

Après un geste diagnostique, seuls 52,7 % des patients bénéficient de l'initiation de leur traitement dans les délais de référence proposés et les différents facteurs étudiés sont décrits dans le tableau 18. Ainsi pour approfondir notre recherche nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique de ce délai selon les délais de référence.

Tableau 18 : déterminants du délai d'accès au traitement en comparaison avec les délais de référence – Analyses univariée et multivariée par régression logistique –					
	N=184	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		Compliance aux recommandations N=97 (52,7 %)*	p-value	OR [IC 95%]	p-value
<b>Âge</b>			0,21		
<55 ans	27	14 (51,9 %)			
[55-65[	59	37 (62,7 %)			
[65-75[	57	29 (50,9 %)			
≥75 ans	41	17 (41,5 %)			
<b>Lieu de résidence</b>			<b>0,015</b>	<b>2,26 [1,14-4,48]</b>	<b>0,02</b>
Département de la Vienne	134	78 (58,2 %)		<b>1 Ref</b>	
Autres	50	19 (38,0 %)			
<b>Temps moyen au CHU</b>			0,82		
<40 minutes	102	53 (52,0 %)			
≥40 minutes	82	44 (53,7 %)			
<b>Structure de prise en charge</b>			0,42		
CH	43	21 (48,8 %)			
CHU	137	75 (54,7 %)			
MT	4	1 (25,0 %)			
<b>Comorbidités</b>			0,58		
0-1	147	79 (53,7 %)			
≥2	37	18 (48,6 %)			
<b>Performans status</b>			<b>0,20</b>	-	-
0	45	24 (53,3 %)			
1	106	51 (48,1 %)			
2	25	15 (60,0 %)			
3	7	7 (100 %)			
4	1	0			
<b>Histologie</b>			<b>0,20</b>	-	-
CBPC	30	19 (63,3 %)			
CBNPC	154	78 (50,6 %)			
<b>Stades</b>			<b>0,0008</b>	<b>1 Ref</b>	<b>0,0014</b>
I-III A	45	14 (31,1 %)		<b>3,27 [1,58-6,75]</b>	
III B-IV	139	83 (59,7 %)			
<b>Mode de découverte</b>			0,96		
Symptômes	12	6 (50,0 %)			
Fortuit	160	85 (53,1 %)			
Suivi	12	6 (50,0 %)			
<b>Mode de diagnostic</b>			0,55		
Fibroscopie	113	58 (51,3 %)			
Biopsie radiologique	39	24 (61,5 %)			
Biopsie ganglionnaire	24	12 (50,0 %)			
Chirurgie	8	3 (37,5 %)			

\* effectif et % par rapport au déterminant étudié

Il est mis en évidence que les patients résidant dans le même département que le CHU ont un meilleur taux d'accès à leur traitement après diagnostic avec un OR à 2,26 IC 0,95 [1,14-4,48],  $p=0,02$ . L'élément influençant le plus le respect des recommandations des délais d'accès au traitement est le stade avancé 60 % contre 31 % pour les stades I à IIIA (OR=3,27 IC 0,95 [1,58-6,75],  $p=0,0014$ ), ceux qui correspondent aux prises en charge par chimiothérapie. L'âge, l'état général, les comorbidités et les modes de découverte et diagnostiques n'influencent pas le délai d'accès au traitement par rapport aux délais de référence.

### **3- Déterminants du délai d'accès à la proposition thérapeutique**

Nous avons mis en évidence dans notre cohorte que 61 % des délais étaient conformes au délai de référence d'accès à la proposition thérapeutique. Ces résultats sont décrits dans le tableau 16 et leur analyse au sein du tableau A13-1 de l'annexe 13 (p97). Seuls les CBPC ont un meilleur respect statistiquement significatif du délai de référence, avec 87 % versus 57 % pour les CBNPC ( $p=0,002$ ). Quelle que soit la tranche d'âge, l'état général, les antécédents du patient ou la distance de résidence il n'y a pas de différence. On retrouve une tendance, non significative, à l'amélioration du respect du délai d'accès à la proposition, pour les diagnostics chirurgicaux et la découverte par des symptômes inauguraux par rapport au suivi de pathologie ou suite à une découverte fortuite souvent associée à des décisions de surveillance et d'antibiothérapie probabiliste.

### **4- Déterminants du délai du traitement après proposition thérapeutique**

Près de 62 % des délais d'initiation du traitement spécifique respectaient le délai de référence défini. Les différents facteurs analysés sont décrits dans le tableau A13-2 de l'annexe 13 (p98).

En catégorisant l'âge on observe que les patients entre 55 et 65 ans sont ceux avec le meilleur taux d'initiation du traitement spécifique après proposition (76 %) et que plus l'âge augmente moins les délais respectent les références (environ 54 % pour les patients de plus de 65 ans,  $p<0,05$ ). On observe un meilleur respect des délais pour les patients habitants dans le département de la Vienne (67 % contre 48 %,  $p=0,02$ ).

On observe que quasiment tous les patients avec un CBPC bénéficient d'une prise en charge dans les temps de référence (96,5 % versus 56 % pour les CBNPC,  $p<0,0001$ ). Il existe également une nette différence en faveur des patients avec des symptômes au diagnostic, un performans status altéré ( $\geq 2$ ) ou un stade tumoral avancé (75,5 % de respect des délais pour les stades IIIB-IV contre 26,8 % pour les stades I-IIIA,  $p<0,0001$ ).

### **5- Déterminants du délai global adjuvant**

De même pour le délai adjuvant on retrouve le même ordre de grandeur de conformation aux délais de référence : 62,5 %. Aucun des facteurs étudiés et décrits dans le tableau A13-3 de l'annexe 13 (p99) ne semblent avoir une influence statistiquement significative. Ce taux est à pondérer au fait que tous les patients ont bénéficié de leur traitement adjuvant en moins de 10 semaines.

## **D- Facteurs influençant les différents délais en fonction de leurs moyennes**

Les tableaux récapitulatifs résumant les analyses univariées des facteurs étudiés, pour les différentes dichotomies des délais en fonction des moyennes obtenues, sont disponibles en annexe 11 (p90-95). L'analyse de ces résultats, obtenus selon la méthodologie de l'INCa sont décrits au sein de ce paragraphe III-D-, sera succinctement décrite dans la discussion, la suite du paragraphe énumère les différents facteurs influençant et ceux sans lien direct avec un impact sur les délais moyens retrouvés et un comparatif avec l'étude précédente est disponible en annexe 12 (p96).

### **1- Déterminants du délai diagnostique (tableau A11-1, p91)**

Les facteurs diminuant le délai d'obtention du diagnostic sont un nombre de comorbidités faibles (0-1), les CBPC, les stades avancés (III-IV ou IIIB-IV), la découverte du cancer par des symptômes par rapport à un simple suivi et l'obtention du résultat par fibroscopie bronchique par rapport aux autres techniques diagnostiques.

Le sexe, l'âge, le lieu de résidence, la distance avec le CHU, la catégorie socio-professionnelle ou familiale, le tabagisme, le statut OMS initial et la structure initiale de prise en charge n'influencent pas ce délai.

### **2- Déterminants du délai d'accès à la proposition thérapeutique (tableau A11-2, p90)**

Les facteurs diminuant le délai de présentation à une RCP à visée thérapeutique sont les CBPC, la présence de symptômes inauguraux et tout type de mode diagnostique en dehors de la chirurgie.

L'âge, le lieu de résidence, la distance avec le CHU, la structure de prise en charge initiale, les comorbidités, le statut OMS et le stade tumoral n'ont pas d'impact direct sur le délai de présentation en RCP.

### **3- Déterminants du délai d'accès au traitement après proposition thérapeutique (tableau A11-3, p92)**

Le groupe CBPC, le stade avancé (III-IV ou IIIB-IV) et la présence de symptômes initiaux diminuent le temps d'initiation du premier traitement oncologique quel qu'il soit.

L'âge, le lieu de résidence, la distance avec le CHU, les comorbidités et le statut OMS n'impactent pas le délai de début du traitement après proposition thérapeutique.

### **4- Déterminants du délai d'accès au traitement (tableau A11-4, p93)**

Le groupe CBPC, le stade avancé, la présence de symptômes et la chirurgie diagnostique/thérapeutique (par définition) diminuent la mise en place du traitement après geste diagnostique histologique.

On retrouve comme facteurs non influant ; l'âge, le lieu de résidence, la distance avec le CHU, la structure de prise en charge initiale, le nombre de comorbidités et le statut OMS.

## 5- Déterminants du délai global (tableau A11-5, p94)

Le nombre de comorbidités faibles (0-1), le statut OMS avancé, le groupe CBPC, le stade avancé et le diagnostic par fibroscopie ou biopsie ganglionnaire diminuent le temps global entre la suspicion à l'imagerie de cancer pulmonaire et le premier traitement spécifique. Les résultats de l'analyse multivariée, en régression linéaire, des facteurs potentiellement impactant le délai global sont résumés dans le tableau 19. Les symptômes initiaux ne sont pas retrouvés en multivarié du fait de leur corrélation aux stades avancés.

Le sexe, l'âge, le lieu de résidence, le temps moyen d'accès au CHU, la catégorie socioprofessionnelle, la situation familiale et le tabagisme ne sont pas influant.

Tableau 19 : Analyse multivariée en régression linéaire des déterminants du délai global				
N=244	Moyenne +/- écart-type	Médiane (interquartile)	p-value univariée	p-value multivariée
<b>Histologie</b>				
CBPC	52,8 +/- 31,7	49 (27-69)	<b>p&lt;0,0001</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
CBNPC	90,1 +/- 53,2	76 (55-110)		
<b>Stades</b>				
I-III A	99,5 +/- 56,3	82 (69-113)	<b>p&lt;0,0001</b>	<b>p=0,0012</b>
IIIB-IV	74,8 +/- 46,8	61,5 (45-93)		
<b>Comorbidités</b>				
0-1	79,0 +/- 46,9	67,5 (49-95,5)	<b>p=0,0007</b>	<b>p=0,0017</b>
≥2	106,4 +/- 63,9	92 (63-135,5)		
<b>Mode de diagnostic</b>				
Fibroscopie	72,7 +/- 43,1	62,5 (43,5-93)	<b>p=0,0004</b>	<b>p=0,027</b>
Biopsie radiologique	101,0 +/- 72,4	76 (51-138)		
Biopsie ganglionnaire	78,4 +/- 35,5	62 (54-109,5)		
Chirurgie	98,0 +/- 21,8	82 (67-111)		
<b>Performans status</b>				
0	90,0 +/- 50,7	78 (55-108)	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,028</b>
1	88,2 +/- 56,1	71 (54-110)		
2	72,1 +/- 35,3	64 (50-103)		
3	42,0 +/- 12,7	42,5 (35,5-52,5)		
4	85,0	85		
<b>PCS 2003**</b>				
1-5-6-8	88,5 +/- 57,7	70 (55-110)	p=0,09	p=0,48
2-3-4	75,3 +/- 46,7	63 (40-84)		
<b>Sexe</b>				
Hommes	89,2 +/- 54,4	71 (51-110)	p=0,13	p=0,66
Femmes	76,6 +/- 46,9	70 (48-91)		
<b>Mode de découverte</b>				
Symptômes	80,8 +/- 51,7	67,5 (49-99)	<b>p&lt;0,005</b>	p=0,74
Fortuit	99,4 +/- 48,9	93 (63-125)		
Suivi	102,7 +/- 55,0	87 (64-114)		

\* corrélation de Spearman ; \*\* Professions et catégorie socioprofessionnelle selon l'INSEE

## 6- Déterminants des délais adjuvants

Il n'a pas été retrouvé de facteurs modifiant les délais d'accès à la proposition adjuvante après exérèse chirurgicale (cf. – tableau A11-6, p95) tout comme pour le délai global du traitement adjuvant (cf. – tableau A11-7, p95).

#### IV- Discussion

**L'objectif de notre étude était de réaliser un état des lieux des délais de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires au sein des établissements rattachés au 3C de la Vienne et de s'assurer de leur maîtrise.** Nous avons retrouvé un délai global médian de 71 jours contre 45 jours en 2011 au niveau national et 53 jours au sein du Poitou-Charentes en 2010. Par ailleurs, la dichotomie définie par l'INCa, nous a permis de retrouver comme délais médians pour le diagnostic, l'accès à la RCP thérapeutique et l'accès au traitement après cette proposition, respectivement 28, 14 et 23 jours dans notre étude contre 16, 11 et 15 jours dans l'étude de 2011-2012 [13] et 16, 12 et 17 jours dans le Poitou-Charentes en 2010 [127]. On observe, globalement, qu'une semaine de plus est désormais pour initier le traitement après proposition, qui survient dans un délai similaire après le diagnostic. Cette majoration pour le délai du traitement après proposition est retrouvée surtout pour l'accès à la chimiothérapie avec un délai médian de 21 jours contre 14 jours précédemment. Le délai d'accès à la chirurgie n'est que peu majoré.

Mais ce qui nous frappe le plus est la nette majoration du temps d'accès au diagnostic. Du fait de l'amélioration du parcours de soins et les efforts d'information vis-à-vis de nos collègues généralistes et spécialiste en ville, il ne faut pas forcément en conclure à une augmentation réellement significative du délai d'attente pour les patients. D'autant plus, lorsque l'on prend en compte les données recueillies. On s'aperçoit que, dans l'étude précédente, la date d'imagerie n'était disponible que dans 83% des cas et qu'un délai médian de 16 jours est très court pour adresser le patient à un spécialiste, surtout associé à la réalisation d'un geste diagnostique. Puisque comme nous l'avons vu, la fibroscopie première n'a permis de faire le diagnostic que dans un peu moins de la moitié des cas, ce qui est tout à fait compatible avec la littérature [80]. D'autant plus que dans notre expérience dans le recueil de données, la première imagerie disponible, mais également décrite, dans les registres, les fiches de RCP et une part importante des courriers d'annonce ou de spécialistes d'organe est la date du scanner. Ainsi, c'est seulement au retour dans les dossiers matériels que l'on pouvait retrouver trace d'une radiographie pulmonaire et qui nous a permis d'obtenir un taux de 98% de disponibilité de cette date. On observe également un taux légèrement plus important de parcours de soins par chirurgie première 34 % versus 29,5 % en 2010, dont le délais médian diagnostic est plus important : 82 jours si absence de biopsie première contre 20 jours en cas de biopsie pré-chirurgicale (élément similaire au délai diagnostic pour les patients bénéficiant d'une chimiothérapie première).

**L'objectif secondaire est d'évaluer la faisabilité de l'obtention et de l'analyse des délais en routine.** En ce qui concerne, la faisabilité du recueil de données on s'aperçoit qu'au prix d'un temps humain important, nous obtenons pour les dates prédéfinis une disponibilité entre 98 et 100 % contre 65 et 83 % (77,7% en moyenne) sur l'étude de 2011-2012. Cela a permis de calculer selon la dichotomie souhaitée représentant le parcours le plus fréquent entre 66 et 98 % (80 % en moyenne) des délais contre 55 et 63 % (60 % en moyenne) sur l'étude précédente. Mais on s'aperçoit que certaines dates sont plus ou moins disponibles facilement et que certaines sont même obtenues de manière semi-automatisée par les registres des cancers. Toutefois au contraire de l'étude menée en 2011-2012, l'interprétation des

résultats n'est pas limitée en termes de puissance. Nous avons soulevé le problème de la définition de l'imagerie première, qui d'une part par sa description dans les registres, les RCP et majoritairement dans les courriers médicaux correspond au scanner. Mais qui d'autre part pose le problème du choix de l'imagerie première considérée comme suspecte en cas d'anomalie première sans suspicion néoplasique sous-jacente (par exemple, image faisant suspecter une infection première et maintien d'une image suspecte après antibiothérapie d'épreuve) ou le suivi des nodules pulmonaires. Nous avons également ajouté le délai « d'accès au traitement » n'incluant pas l'enregistrement de la fiche RCP pour limiter la perte de puissance de l'analyse et simplifier le parcours décrit, puisque 17 % des patients (n=51, tous pris en charge par chirurgie) n'ont pas bénéficié à notre connaissance de RCP première dont 20 % étaient de stade IIIA (n=10) et 45 % ont bénéficié d'un traitement adjuvant (n=23). De même, 15,7 % (n=47) des patients ne sont pas comptabiliser au sein des délais d'accès au traitement ou global, non pas du fait d'un manque de données, mais de l'absence de traitement initié, soit par décision de prise en charge palliative exclusive (7 %, n=21, âge moyen 78,7 ans [min 57 – max 93]), soit par impossibilité d'initier le traitement proposé en RCP (8,7 %, n=26). Le choix de la RCP thérapeutique comme critère d'inclusion est également une limite de notre étude, sur l'évaluation d'accès aux soins pour la population que l'on souhaitait étudier et constitue ainsi un biais de sélection. Puisqu'une partie de la population peut débiter un traitement sans RCP initiale et certains patients pris en charge par chirurgie et ne relevant pas de chimiothérapie adjuvante de manière évidente ne sont peut-être jamais présentés.

Ainsi au prix d'un temps humain important, un retour systématique au dossier informatisé et fréquemment papier du patient, le taux des dates et le calcul des délais définis peut être excellent. Le contexte montre qu'il existe peu d'outils capables de produire, en-dehors d'enquêtes ad-hoc, une évaluation des délais comme les études des registres spécialisés du réseau Francim 1999-2008 [4]. La méthodologie se heurte à des difficultés de mise en œuvre, rendant difficile l'application en routine ou même ponctuelle pour une étude donnée, d'où la nécessité de réfléchir à un système permettant de recueillir les événements clés du parcours de soins et une évaluation récurrente des délais. L'automatisation du recueil de données s'avère nécessaire, pour une vérification régulière dans le temps, devant une durée trop importante de recueil du fait de la dispersion des informations, rendant difficile tout autre approche. La disponibilité des informations de prise en charge des cancers indépendante du site, par les registres, de par leur couverture multidisciplinaire et multi-sites des prises en charge, rend possible le recueil et le traitement initial des données, par l'obtention d'informations pertinentes et de minimiser les retours aux dossiers médicaux, sans nuire à la qualité ni à l'exhaustivité des données enregistrées. Il est possible au sein des registres, par leur système d'information multi-sources, de gérer certains délais de façon semi-automatique, car l'ensemble des données nécessite une phase de contrôle humain. Certains éléments traceurs ne sont pas informatisés, ainsi pour les cancers broncho-pulmonaires, le recueil de la date de la première imagerie scannographique est accessible au sein du registre, par données de RCP et PMSI, mais pas par les radiologues, limitant sa disponibilité. On retrouve par contre les dates opératoires et systématiquement la date du geste de diagnostic et les différentes dates de RCP. La date de validation du compte rendu anatomopathologique est indiquée dans le fichier reçu automatiquement par le registre que par certains laboratoires. Un

retour s'avère nécessaire, soit au dossier papier, mais fastidieux, soit au sein du service d'anatomopathologie, afin de rechercher cette date au sein du logiciel de résultats du service. Il s'agit d'être attentif à la date de la première cure de chimiothérapie, car cette dernière est reçue en cas de codage CCAM, qui n'est pas forcément réalisé à la première cure en cas d'hospitalisation. Une automatisation du recueil sans vérification dans le dossier informatisé ou le logiciel de prescription de chimiothérapie au sein de l'établissement engendrait un biais. De même la classification TNM n'est pas suffisamment représentée. Même si certains éléments ne sont pas disponibles avec un taux satisfaisant au sein des registres. L'existence même des registres, dont le but est d'obtenir des données d'incidence et de les traiter, afin de décrire l'évolutivité, le retentissement et les causes des cancers et d'évaluer l'état de santé de la population, nous permet d'avoir accès à une base de données suffisante pour le calcul des délais de prise en charge. Pour cela une définition de la trajectoire de soins de nos patients est indispensable [128]. Après connaissance d'une telle trajectoire, le Dr Defossez et al. ont démontré la faisabilité d'un recueil automatique des délais au sein du registre du Poitou-Charentes pour le cancer du sein en 2014 [129], par la réalisation d'un algorithme. Puis les délais à l'échelle régionale sur plus de 1 000 patientes ont pu être ainsi générés [130]. Ils ont obtenus un taux de 98 % de correspondance des séquences de la trajectoire de soins et de 94% de concordance des délais par rapport à un retour humain au sein des dossiers. Toutefois pour les cancers broncho-pulmonaires, ce travail sera plus difficile du fait de trajectoires thérapeutiques différentes à mieux définir. La focalisation sur une trajectoire nécessiterait la connaissance du stade tumoral initial avec une plus grande certitude (car non suffisamment renseigné), comme montré par l'étude de l'INCa de 2011 où l'on ne disposait pas des informations sur la classification TNM entre 15 et 58 % des cas pour les 4 cancers les plus fréquents et entre 25 et 32 % pour les cancers broncho-pulmonaires. Une telle approche nécessiterait la vérification des données de trajectoires au sein de notre recueil avant la mise en concordance avec les données du registre des cancers du Poitou-Charentes.

**Les difficultés de recueils sont valables également pour les données recueillis d'un point de vue sociodémographique et tumoral visant à évaluer leur impact sur les délais.** Les caractéristiques médicales des patients, histologiques, moléculaires et de stadification des tumeurs les données manquantes étaient de 0 à 1,3 % contre 9 à 40 % en 2011 et seules les caractéristiques sociales nous font défaut. Cet élément de difficulté des indicateurs sociaux des patients est un élément récurrent et pourtant ces éléments seraient parmi les plus pertinents dans le traitement des inégalités d'accès au soin. Ainsi par rapport aux pays anglo-saxons, il n'est pas encore possible de réaliser du côté médical une étude incluant des éléments sociaux pertinents tels que le type de logement, l'isolement social, le niveau éducationnel, le salaire annuel, le type de prise en charge mutualiste. Aucun indicateur réel de précarité n'est accessible au médecin en routine pour la réalisation d'une étude de population, afin de traduire les inégalités sociales de nos patients. Il faudra, toutefois, se méfier de l'analyse des délais selon de tel critère, car une étude américaine sur les cancers de stade I a mis en évidence une diminution de la survie chez les patients hispaniques par rapport aux caucasiens, mais la cause était le taux de stade Ib plus important [131]. La situation familiale et la présence d'enfants manquent de pertinence comme critère social, mais également la catégorisation social de l'INSEE vis-à-vis du travail et d'autant plus leur regroupement pour

analyse. L'accès au diagnostic est un élément important du reflet des inégalités des populations à l'accès au système de santé, ainsi la caractéristique privée du type de prise en charge hospitalière et du type d'assurance diminue le délai d'accès au diagnostic aux États-Unis [54]. Ainsi, nous ne pouvons répondre, dans notre étude, à la question d'inégalité d'accès aux soins sur des critères sociaux et notre biais de sélection par RCP de la Vienne ne nous permet pas de répondre de manière satisfaisante à la question sur les structures de prise en charges.

D'un point de vue résultats et répartition au sein des différents éléments recherchés, on observe une concordance avec les données épidémiologiques, sociodémographiques, médicales intrinsèques au patient et tumorales avec les données de la littérature et également par rapport à l'étude précédente [7] pour les données qu'elles avaient incluses, à savoir l'âge, le sexe, la situation vis-à-vis de l'emploi, la catégorie socioprofessionnelle, le mode de découverte et les classifications TNM et par stade (sauf en dehors du fait que l'on retrouve moins d'ouvriers, plus de T4/moins de T2, moins de N2, mais une répartition par stade similaire).

**En analysant ces facteurs par la moyenne des délais**, on met en évidence que les caractéristiques démographiques et sociales tel que l'âge, le sexe, le lieu de résidence n'ont pas de réel impact sur les délais déterminés. On retrouve comme facteur essentiel de raccourcissement des délais le stade avancé du cancer, son caractère à petites cellules, la présence de symptômes inauguraux, la réussite de la fibroscopie première (mais qui n'a pas d'impact sur la partie post-diagnostique), et le faible nombre de comorbidités. Ces éléments sont concordants avec l'étude précédente résumé en annexe 12 (p96) et avec les données de la littérature internationale, qui montraient que dans le cadre du cancer du poumon, les délais de prise en charge sont raccourcis en cas de maladie avancée [37], du fait du mauvais pronostic de cette pathologie notamment en cas d'atteinte avancée symptomatique [38, 47]. Cela convient avec la possibilité d'un bilan pré thérapeutique plus facile en cas de fibroscopie contributive pour le bilan local, en cas d'absence de comorbidités pour le bilan préopératoire ou l'absence de nécessité d'attente d'une amélioration clinique pour un geste chirurgical ou d'initiation de la chimiothérapie. On peut s'interroger sur la pertinence de l'inclusion des CBPC qui n'ont aucun rapport en termes de survie et de prise en charge. Même si le l'organe primitif est similaire, il s'agit de pathologies totalement différentes d'un point de vue oncologique. Le stade est donc l'élément central des délais par son rôle dans le parcours de soins et ses conséquences cliniques pour le patient.

**La mise en évidence d'un taux de respect, de 61 à 67 %, des différents délais par rapport aux délais référents est un élément, qui nous paraît plus pertinents que l'analyse par leur moyenne.** Nos délais correspondent globalement à ceux retrouvés dans la littérature [26, 132, 133]. Lorsqu'ils sont étudiés par rapport un temps de référence, on observe un taux toujours important de non-conformité des délais de prise en charge comme démontré dans une méta-analyse sur les délais [134]. Mais cela met en lumière la question de ces délais de référence notamment pour le cancer broncho-pulmonaire. Pour le délai diagnostique se pose, comme vu précédemment, la question de la définition de l'imagerie suspecte. Pour les délais dichotomisés avec la RCP se posent la question de la définition de la décision thérapeutique,

notamment pour les stades localisés : consultation avec le chirurgien (comme définie dans les pays anglo-saxons [5] et dans les études chirurgicales [27]) ou bien la RCP, mais qui, comme nous l'avons vu, est dans notre dichotomie proposée trop peu utilisée dans ce cadre. Pour les délais d'accès au traitement après proposition des stades I (nodule isolé), il peut être de 84 jours dans les recommandations nord-américaines [2], mais la littérature nous montre un risque d'up-staging à 56 jours [43], seuil que nous avons donc choisi. Pour ce respect des traitements dans un délai de référence nous avons mis en évidence, outre un meilleur respect pour les CBPC par rapport au CBNPC et les stades avancés par rapport aux stades localisés, que la résidence du patient au sein du département de l'établissement de prise en charge permettait un meilleur taux de respect des délais de traitement. Cela met en évidence la nécessité outre la présence de pôle d'excellence, la nécessité d'un maillage des établissements à capacité notamment diagnostique sur l'ensemble du territoire ou d'une disponibilité prédéfinie des spécialistes et centrée sur les intervenants locaux, afin de limiter les inégalités d'accès aux soins.

Dans une moindre mesure que pour les CBPC, à la différence des cancers du côlon, de la prostate et du sein (sujets de l'étude sur les délais de prise en charge de 2011), il existe même une différence entre les ADK et les CE. Évidemment leurs prises en charge restent similaires selon les recommandations, mais leur diagnostic du fait de leur topographie de prédilection ne se fait pas à la même période d'évolution de la pathologie, on pourrait sûrement y trouver une analogie sur des résultats si l'on étudiait les cancers du côlon et du rectum. Il faut ainsi bien prendre en compte les stades tumoraux pour l'analyse des délais car ils peuvent également impacté l'état général et les possibilités thérapeutiques et diagnostiques.

La réflexion que nous avons eue sur les délais de référence est l'élément essentiel de notre travail. Car comme nous l'avons vu, il existe de nombreux délais de référence au sein des différents pays à travers le monde et également en fonction du stade. Ainsi une approche basée sur les trajectoires de soins nous paraît plus intéressante et nécessite de délais traceurs pertinents et de référence. Ils doivent être définis non pas par des conventions générales, mais par les risques engendrés pour le patient en cas de non-respect de ces derniers.

En cas de mesure des délais de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires, il nous paraît pertinent d'exclure les CBPC et de se focaliser sur les stades localisés, à partir d'un éventuel diagnostic et de la consultation chirurgicale. La prise en charge des cancers localisés reflètent mieux l'organisation de nos structures de soins et leurs efficacités, que les cancers diffus nécessitant une prise en charge plus rapide par chimiothérapie avec des symptômes inauguraux, des états généraux altérés et des hospitalisations souvent nécessaires. Pour ces patients les délais de prise en charge n'ont que peu d'impact en regard du pronostic intrinsèque du cancer broncho-pulmonaire avancé. Le caractère localisé nécessitera tout de même un retour important au dossier avec un œil médical oncologique, radiologique ou pneumologique pour obtenir une stadification non forcément répertoriée.

# CONCLUSION

La mise en évidence d'inégalité d'accès aux soins est un enjeu majeur de santé publique pour une société qui se veut égalitaire et solidaire. Mais nous avons mis en évidence le poids essentiel des caractéristiques tumorales dans le pronostic et les délais de prise en charge en ce qui concerne les cancers broncho-pulmonaires. Au sujet du cancer du poumon, les délais ne sont pas le critère essentiel à prendre en compte, du fait de leur faible impact, notamment pour les stades avancés, du fait de leur très mauvais pronostic à court terme. La pertinence de leurs mesures n'équilibre pas le travail d'obtention de ces derniers. Sauf pour les stades localisés, pour lequel il a été démontré des risques d'up-staging [43] et donc de perte de chance pour le patient [62] et de coût majoré pour la société [28]. Mais la mesure des délais aux stades précoces est sous-tendue par le problème de définition de l'imagerie première. La mesure des délais si actée en pratique courante devra s'effectuer pour les cancers du sein et du colon pour lequel les parcours thérapeutiques sont bien définis, permettant d'avoir un reflet pertinent de la prise en charge oncologique d'un établissement. Mais son utilisation dans les cancers broncho-pulmonaires ne nous paraît pas pertinente. D'autant plus, que la difficulté d'obtention de ces délais de manière automatisée paraît très difficile devant les multiples approches diagnostiques, au contraire du cancer du sein présentant une séquence diagnostique stéréotypée. Il a été démontré par le registre des cancers du Poitou-Charentes sous la directive du Dr Defossez [129] la possibilité d'automatisation d'obtention des délais par un algorithme au sein des bases de données du registre des cancers. Ces difficultés constituent un des freins majeurs à l'étude des délais des cancers broncho-pulmonaires, qui était à rechercher pour le Pr J-P Venant dans ces recommandations pour le 3<sup>ème</sup> Plan Cancer [9] et non repris dans les objectifs finalisés [1].

Ainsi le recueil de données doit se faire via les registres des cancers avec l'appui logistique des 3C et non pas l'inverse. Ce recueil doit porter sur des dates précises prédéfinies dans le but de mesurer des délais pertinents pour nos patients. D'autant plus que ces délais ne sont pas les mêmes selon les pathologies étudiées du fait de l'hétérogénéité des comportements néoplasiques au sein d'un même organe et entre les différentes origines primitives. Ces éléments nécessitant la vision globale et l'expertise de la pathologie cancéreuse de l'oncologue médical.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Plan cancer 2014-2019. ([http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03\\_Plan\\_cancer.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer.pdf)).
2. Cancer Care Ontario. Target wait times for cancer surgery in Ontario. Final report – revised April 2006. (Disponible à l’adresse suivante : [www.cancercare.on.ca](http://www.cancercare.on.ca)).
3. Improved Access to Surgical Care - Progress Update. Results as of January 31, 2017. (Disponible à l’adresse suivante : <http://www.sasksurgery.ca/sksi/progressupdate.html>).
4. Du diagnostic au premier traitement : délais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres spécialisés du réseau Francim 1999-2008. Collection État des lieux et des connaissances. INCa Novembre 2012.
5. Simunovic M, Theriault ME, Paszat L, et al. Using administrative databases to measure waiting times for patients undergoing major cancer surgery in Ontario, 1993-2000. *Canadian Journal of Surgery*, 2005;48(2):137-42.
6. Plan cancer 2009-2013 annoncé par le Président de la République le 2 novembre 2009. (<http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>).
7. Pourcel G, Ledesert B, Bousquet P et al. Délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France en 2011 et 2012. *Bull Cancer* 2013;100:1237-50.
8. Plan cancer 2003-2007 annoncé par le Président de la République le 24 mars 2003. (<http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>).
9. Recommandations pour le troisième plan cancer - Rapport au président de la République, remis en juillet 2013 par le professeur Jean-Paul Vernant. ([www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations-pour-le-3e-plan-cancer.pdf](http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations-pour-le-3e-plan-cancer.pdf)).
10. Troisième rapport au président de la république du Plan cancer 2014-2019. (<http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Troisieme-rapport-au-president-de-la-Republique>).
11. Tableau de programmation des actions du Plan cancer 2014-2019. (<http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Cibles-et-indicateurs>)
12. Cancers broncho-pulmonaires - Du diagnostic au suivi – INCA juin 2016- (<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications>).
13. Délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France en 2011 et 2012 : sein, poumon, côlon et prostate, INCa, juin 2013. (<http://www.e-cancer.fr>)

cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Delais-de-prise-en-charge-des-quatre-cancers-les-plus-frequents-2011-2012).

14. Recommandations pour le Plan cancer 2009-2013- Rapport au président de la République, remis le 14 février 2009 par le professeur Jean-Pierre Grünfeld. (Disponible à l'adresse suivante : [www.ecancer.fr](http://www.ecancer.fr)).

15. Revaux A, Laas E, Chopier J et al. Délais au traitement du cancer du sein : expérience d'un centre expert (CEX) de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP). Gynécologie Obstétrique et Fertilité (2014) in Press.

16. Évaluation comparative des études réalisées sur les délais en cancérologie. INCa – avril 2015. (Disponible à l'adresse suivante : [www.ecancer.fr](http://www.ecancer.fr)).

17. Enquête sur les délais de rendez-vous pour une IRM en 2011 dans le cadre d'un bilan d'extension pour un cancer du sein, de l'utérus ou de la prostate. Collection Enquêtes et sondages. INCa Mars 2012.

18. Analyse des trajectoires de soins des femmes atteintes d'un cancer du sein en 2010, à partir des bases médico-administratives françaises. (thèse de doctorat en médecine soutenue par Delphine Lefeuvre le 08/01/2014).

19. Décret n° 2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de traitement du cancer. Journal officiel du 22 mars 2007.

20. Léo F, Venissac N, Poudenx M, et al. Multidisciplinary management of lung cancer : how to test its efficacy? Journal of Thoracic Oncology 2007;2(1):69-72.

21. Department of Health, Cancer reform strategy, publié le 3 décembre 2007. (Disponible à l'adresse suivante : [www.dh.gov.uk](http://www.dh.gov.uk)).

22. Ontario Cancer Plan 2008-2011 : Improving on all aspects of cancer control. (Disponible à l'adresse suivante : [www.cancercare.on.ca](http://www.cancercare.on.ca)).

23. S Thomson, R Osborn, D Squires, and M. Jun, International Profiles of Health Care Systems, 2013, The Commonwealth Fund, November 2013.

24. Gonzalez-Barcala FJ, Falagan JA, Garcia-Prim JM, et al. Timeliness of care and prognosis in patients with lung cancer. Ir J Med Sci. 2014 Sep;183(3):383-90.

25. Gould M, Ghaus S, Olsson J, Schultz E. Timeliness of care in veterans with non-small cell lung cancer, Chest, 2008,133(5):1167-73.

26. Sulu E, Tasolar O, Berk Takir H, et al. Delays in the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer. Tumori. 2011 Nov-Dec;97(6):693-7.

27. Billing JS, Wells FC, Billing JS, et al. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. Thorax 1996 Sep;51(9):903-6.

28. Gildea TR, DaCosta Byfield S, Hogarth DK, et al. A retrospective analysis of delays in the diagnosis of lung cancer and associated costs. Clinicoecon Outcomes Res. 2017 May 12;9:261-269.

29. O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12(3):141–144.
30. Koyi H, Hillerdal G, Branden E, et al. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 2002 Jan;35(1):53-7.
31. RAND. Quality of Care for Oncologic Conditions and HIV: A Review of the Literature and Quality Indicators. 2000. ([http://www.rand.org/pubs/monograph\\_reports/MR1281.html](http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1281.html)).
32. Vujovic, Yu E, Cherian A, et al. Effect of interval to definitive breast surgery on clinical presentation and survival in early-stage invasive breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;64(3):760-4.
33. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(22):2335-42.
34. Pita-Fernandez S, Montero-Martinez C, Pertega-Diaz S et al. Relationship between delayed diagnosis and the degree of invasion and survival in lung cancer. *J Clin Epidemiol* 2003 Sep;56(9):820-5.
35. Aragonese Federico G, Moreno N, Leon P, et al. Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer*. 2002 Apr;36(1):59–63.
36. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, et al. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004 Jan;59(1):45-9.
37. Yilmaz A, Damadoglu E, Salturk C, et al. Delays in the diagnosis and treatment of primary lung cancer: are longer delays associated with advanced pathological stage? *Ups J Med Sci*. 2008;113(3):287-96.
38. Vinas F, Ben Hassen I, Jabot L, et al. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. *Clin Respir J*. 2016 May;10(3):267-71.
39. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, et al. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. *Eur J Cancer*. 2013 Jun;49(9):2187-98.
40. Quarterman RL, McMillan A, Ratcliffe MB, et al. Effect of preoperative delay on prognosis for patients with early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Jan;125(1):108-13.
41. Mhaskar AR, Quinn G, Vadaparampil S, et al. Timing of first-line cancer treatments - early versus late - a systematic review of phase III randomized trials. *Cancer treatment reviews*, 2010,36(8):621-8.
42. Christensen ED, Harvald T, Jendresen M, et al. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 Dec;12(6):880-4.

43. Samson P, Patel A, Garrett T, et al. Effects of Delayed Surgical Resection on Short-Term and Long-Term Outcomes in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jun;99(6):1906-12; discussion 1913.
44. Berthelet, Truong PT, Lesperance M, et al. Examining time intervals between diagnosis and treatment in the management of patients with limited stage small cell lung cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2006;29(1):21-6.
45. Bozcuk H, Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre. *Lung Cancer* 2001 Nov;34(2):243-52.
46. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017 May 1;3(5):610-619.
47. Diaconescu R, Lafond C, Whitton R. Treatment delays in non-small cell lung cancer and their prognostic implications. *J Thorac Oncol* 2011;6:1254–1259.
48. Selva A, Bolibar I, Torrego A, Pallarès MC. Impact of a program for rapid diagnosis and treatment of lung cancer on hospital care delay and tumor stage. *Tumori.* 2014 Nov-Dec;100(6):e243-9.
49. Aukema TS, Valdés Olmos RA, Klomp HM, et al. Evaluation of <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 1 for differentiation of pulmonary pathology in an approach of outpatient fast track assessment. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1226–1230.
50. Pujol JL, Quantin X. Time to Diagnosis of Lung Cancer: Technical and Psychological Factors that Slow Down Diagnostic and Treatment Timelines. *J Thorac Oncol.* 2009;10:1192–1194.
51. Annakkaya A, Arbak P, Balbay O, et al. Effect of symptom-to-treatment interval on prognosis in lung cancer. *Tumori.* 2007:61–7.
52. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004 Dec;24(6):898-904.
53. Giroux Leprieur E, Labrune S, Giraud V, et al. Delay between the initial symptoms, the diagnosis and the onset of specific treatment in elderly patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012 Sep;13(5):363-8.
54. Yorio, Xie Y, Yan J, Gerber DE. Lung cancer diagnostic and treatment intervals in the United States: a health care disparity? *Journal of Thoracic Oncology* 2009;4(11):1322-9.
55. Locher C, Debievre D, Coëtmeur D, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer.* 2013 Jul;81(1):32-8.
56. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.

57. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1415-1426.
58. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Les-projections-2015-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer/Projection-d-incidence-et-de-mortalite-par-localisation-cancereuse-en-2015#ind8104>.
59. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 - Tumeurs solides. Programme partenarial Francim/HCL/InVS/INCa. Juillet 2013.
60. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidences-regionales-departementales/Les-donnees-regionales-d-incidence-des-cancers-chez-la-femme/incidence-du-cancer-du-poumon-femme-par-region-en-2008-20102#donnees>.
61. Données d'incidence des cancers des années 2013 et 2014 par le Registre général des cancers de Poitou-Charentes. Mise à jour juin 2017. <http://medphar.univ-poitiers.fr/registre-cancers-poitou-charentes/resultats/chiffresincidence>.
62. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux avril 2012. (Disponible à l'adresse suivante : [www.ecancer.fr](http://www.ecancer.fr)).
63. F. Chinaud, L. Slota, M. Souques, et al, et le groupe cohorte PETRI. Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile-de-France, *Revue épidémiologique de santé publique*, 2005, 53:477-490.
64. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. , based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009. ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006)).
65. Source : Globocan 2012 v1.0. (Disponible sur : <http://globocan.iarc.fr>).
66. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:351-64.
67. Becher H, Belau M, Winkler V, Aigner A. Estimating lung cancer mortality attributable to second hand smoke exposure in Germany. *Int J Public Health*. 2017 Jul 29.
68. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997 Oct 18;315(7114):980-8.
69. Biehl JR, Burnham EL. Cannabis Smoking in 2015: A Concern for Lung Health? *Chest* 2015 Sep;148(3):596-606.
70. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/recherche.html?typeRegime=RG&mot\\_cles\\_tableau=cancer+poumon&motsCles=cancer+poumon&valid\\_RECHERCHE\\_MOTSCLES=Recherche&introspection=](http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/recherche.html?typeRegime=RG&mot_cles_tableau=cancer+poumon&motsCles=cancer+poumon&valid_RECHERCHE_MOTSCLES=Recherche&introspection=).
71. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.

72. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer*. 2008 Mar;59(3):355-63.
73. Picozzi G, Paci E, Lopez Pegna A, et al. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial 'Italung-CT'. *Radiol Med*. 2005 Jan-Feb;109(1-2):17-26.
74. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1342-50.
75. Field JK, Duffy SW. Lung cancer screening: the way forward. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 557–562.
76. Clément-Duchêne C, F. Guillemin, C. Paris, et al. Protocols for lung cancer screening: Limitations, and consequences. *Revue des maladies respiratoires*. Feb 2010;27(4):314-328.
77. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer *Radiology* 2004; 231:440-445.
78. Paris C, Benichou J, Bota S, et al. Occupational and nonoccupational factors associated with high grade bronchial pre-invasive lesions. *Eur Respir J* 2003;21:332-341.
79. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e121S-e141S.
80. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e142S-e165S.
81. Nosotti M, Castellani M, Longari V, et al. Staging non-small lung cancer with positron emission tomography: Diagnostic value, impact on patient management, and cost-effectiveness. *International Surgery*;93(5) :278-283.
82. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41.
83. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.
84. Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010;90(1):199-203.
85. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2: 706-14, 2007.

86. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51.
87. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al, FCCP. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *CHEST* 2017;151(1):193-203.
88. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiotherapy for primary lung carcinoma. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S147-156.
89. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1718-23.
90. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
91. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375:1267–1277.
92. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3138–3145.
93. Wu Y, Zhong W, Wang Q, et al. Adjuvant Gefitinib May Extend DFS in NSCLC With EGFR-Activating Mutations. *ASCO*. 2017 Jun;abstr. 8500.
94. Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.
95. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3852–3859.
96. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-90.
97. [No authors listed] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995 Oct 7;311(7010):899-909.
98. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998 Jul;16(7):2459-65.

99. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):122-30.
100. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 1;18(19):3390-9.
101. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, et al. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 1;22(13):2602-9.
102. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
103. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9796):1079-88.
104. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010 Sep;21(9):1804-9.
105. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2895-902.
106. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer*. 2006 May;52(2):155-63.
107. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013 Aug 20;31(24):3004-11.
108. Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis. *J Thorac Oncol*. 2012 Nov;7(11):1707-12.
109. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40.
110. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.

111. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46.
112. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947-57.
113. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1689-99.
114. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):917-929.
115. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
116. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jul 1;390(10089):29-39.
117. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged nonsmall-cell lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2014; 371(21):1963-71.
118. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.
119. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
120. Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or thirdcycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(8):2088–92.
121. Pujol JL, Daurès JP, Rivière A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(4):300–8.
122. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage smallcell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9962):36–42.
123. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):658–67.
124. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(7):664–72.

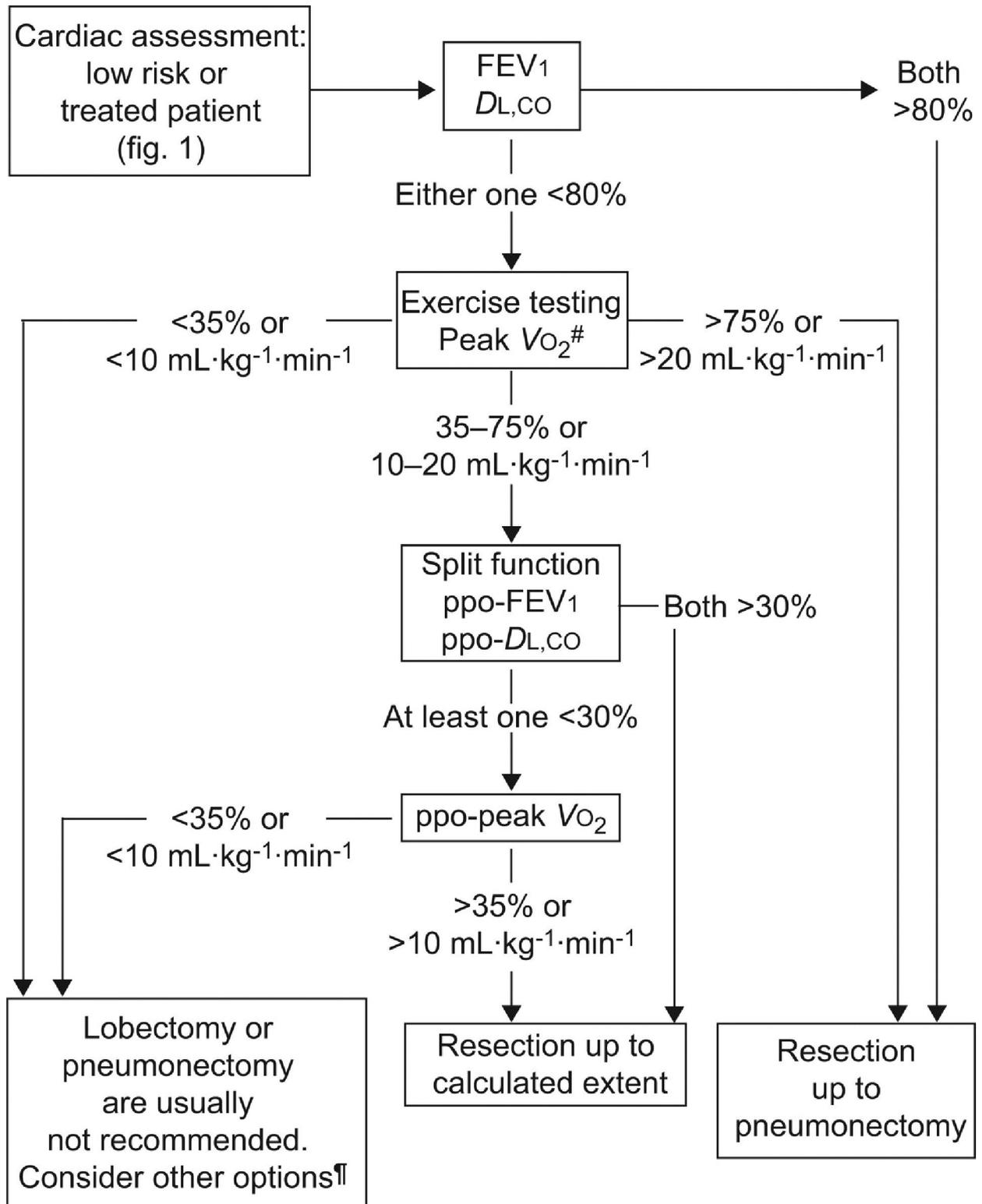
125. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002805.
126. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1240-2.
127. Étude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon - INCa – juin 2012. (<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Etude-sur-les-delais-de-prise-en-charge-des-cancers-du-sein-et-du-poumon>).
128. Riou F, Jarno P. Représentation et modélisation des trajectoires de soins. *ITBM-RBM* 2000,21(5):313–317.
129. Defossez G, Rollet A, Dameron O, Ingrand P. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2014, 14:24.
130. Quillet A, Defossez G, Ingrand P. Surveillance of waiting times for access to treatment: a registry-based computed approach in breast cancer care. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016 Sep;25(5):764-73.
131. Wisnivesky JP, McGinn T, Henschke C, et al. Ethnic disparities in the treatment of stage I non-small cell lung cancer *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1158-1163.
132. Virally J, Choudat L, Chebbo M. Épidémiologie et délais de prise en charge de 355 patients atteints de cancer bronchique. *Revue des maladies respiratoires.* Feb 2006;23(1):43-48.
133. Schultz EM, Powell AA, McMillan A, et al. Hospital characteristics associated with timeliness of care in veterans with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Apr 1;179(7):595-600.
134. Olsson JK, Schultz EM, Gould MK. Timeliness of care in patients with lung cancer: a systematic review *Thorax* 2009;64:749-756.

# **ANNEXES**

## Annexe 1 – Classification anatomopathologique WHO 2015 [56]

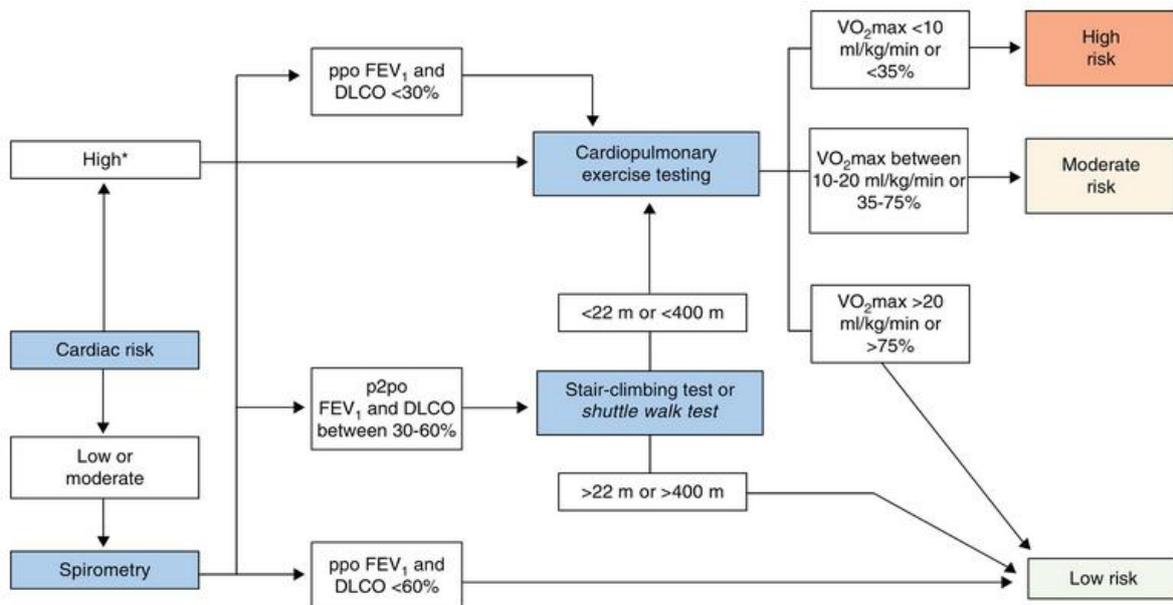
<b>Adénocarcinome</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lésions pré-invasives :<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hyperplasie adénomateuse atypique</li><li>➤ Adénocarcinome in situ (ancien carcinome bronchioloalvéolaire ≤ 3 cm) : Non mucineux, mucineux</li></ul></li><li>• Adénocarcinome à invasion minimale (tumeur à prédominance lépidique : ≤ 3cm, avec une invasion estimée à ≤ 5mm ou moins de 10% de la tumeur) : Non mucineux, mucineux</li><li>• Adénocarcinome invasif<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Adénocarcinome lépidique</li><li>➤ Adénocarcinome acineux</li><li>➤ Adénocarcinome papillaire</li><li>➤ Adénocarcinome micro-papillaire</li><li>➤ Adénocarcinome solide</li><li>➤ Adénocarcinome invasif mucineux : mixte mucineux, non mucineux</li><li>➤ Adénocarcinome colloïde,</li><li>➤ Adénocarcinome fœtal,</li><li>➤ Adénocarcinome de type entérique (intestinal-type)</li></ul></li></ul>
<b>Carcinome épidermoïde (malpighien)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lésion pré-invasive : Carcinome épidermoïde in situ</li><li>• Carcinome épidermoïde kératinisant</li><li>• Carcinome épidermoïde non kératinisant</li><li>• Carcinome épidermoïde basaloïde</li></ul>
<b>Tumeurs neuroendocrines</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinome à petites cellules<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Carcinome à petites cellules combinées</li></ul></li><li>• Carcinome neuroendocrine à grandes cellules<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Carcinome neuroendocrine à grandes cellules combinées</li></ul></li><li>• Tumeurs carcinoïdes<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Lésion pré-invasive : hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique pulmonaire</li><li>➤ Carcinoïde typique</li><li>➤ Carcinoïde atypique</li></ul></li></ul>
<b>Carcinome à grandes cellules</b>
<b>Carcinome adénoquameux</b>
<b>Carcinome sarcomatoïdes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinome pléomorphe</li><li>• Carcinome à cellules fusiformes</li><li>• Carcinome à cellules géantes</li><li>• Carcinosarcome</li><li>• Blastome pulmonaire</li></ul>
<b>Autres et carcinomes inclassés</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinome de type lymphoépithélial</li><li>• Carcinome de type NUT (réarrangement du gène NUT) = carcinome avec t(15;9)</li></ul>
<b>Carcinome de type glande salivaire</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinome muco-épidermoïde</li><li>• Carcinome adénoïde kystique</li><li>• Carcinome épithélial-myoépithélial</li></ul>

**Annexe 2 – Algorithme d'évaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie pulmonaire [82] (ppo : post-opératoire)**



### Annexe 3 – Algorithme d'évaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie pulmonaire [83] avec stratification sur le risque cardiologique [84] (ppo : post-opératoire)

Facteurs de risque	Score
Créatinine > 176 μMoles/l	1
Cardiopathie ischémique	1,5
Maladie cérébro-vasculaire	1,5
Pneumectomie envisagée	1,5
<b>Interprétation :</b>	
Valeur du score	Mortalité post-opératoire
Score = 0 (A)	1.5%
Score 1 à 1,5 (B)	5.8%
Score >1,5-2,5 (C)	9%
Score >2,5 (D)	23%

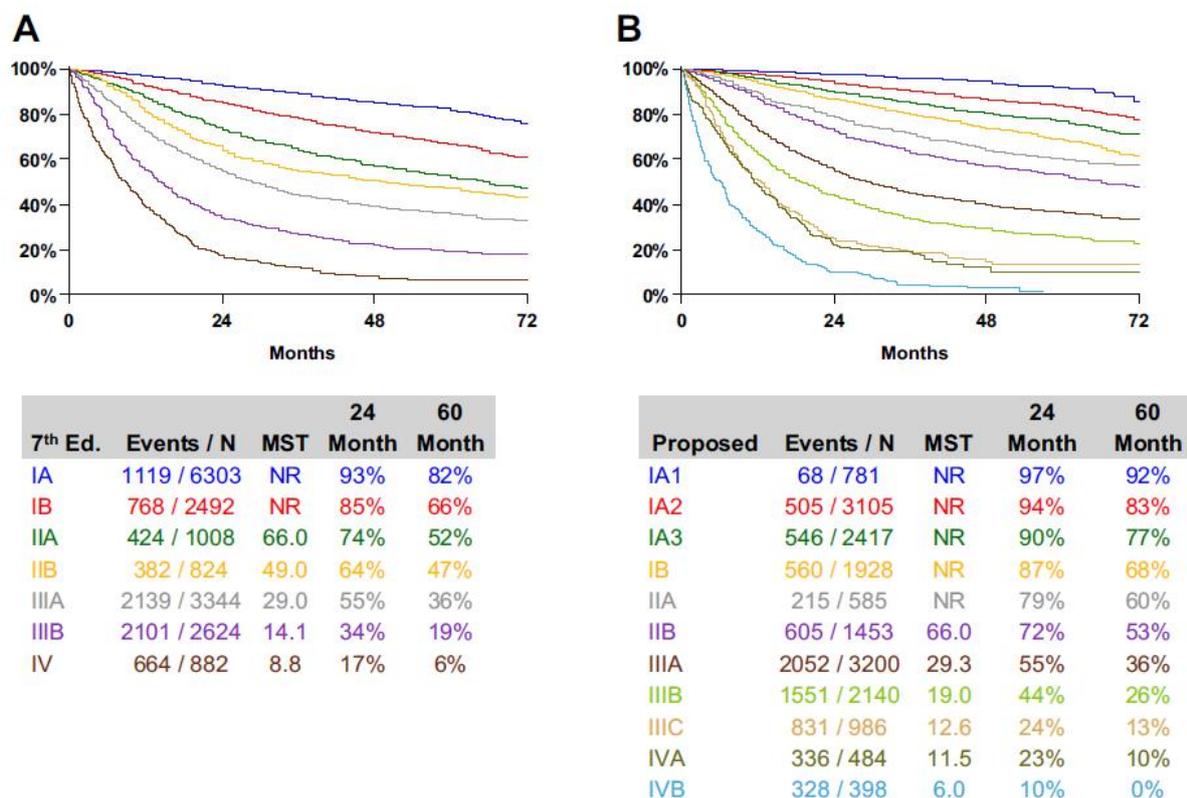


## Annexe 4 – Classification TNM des CBNPC (IASLC/UICC 2009) [85]

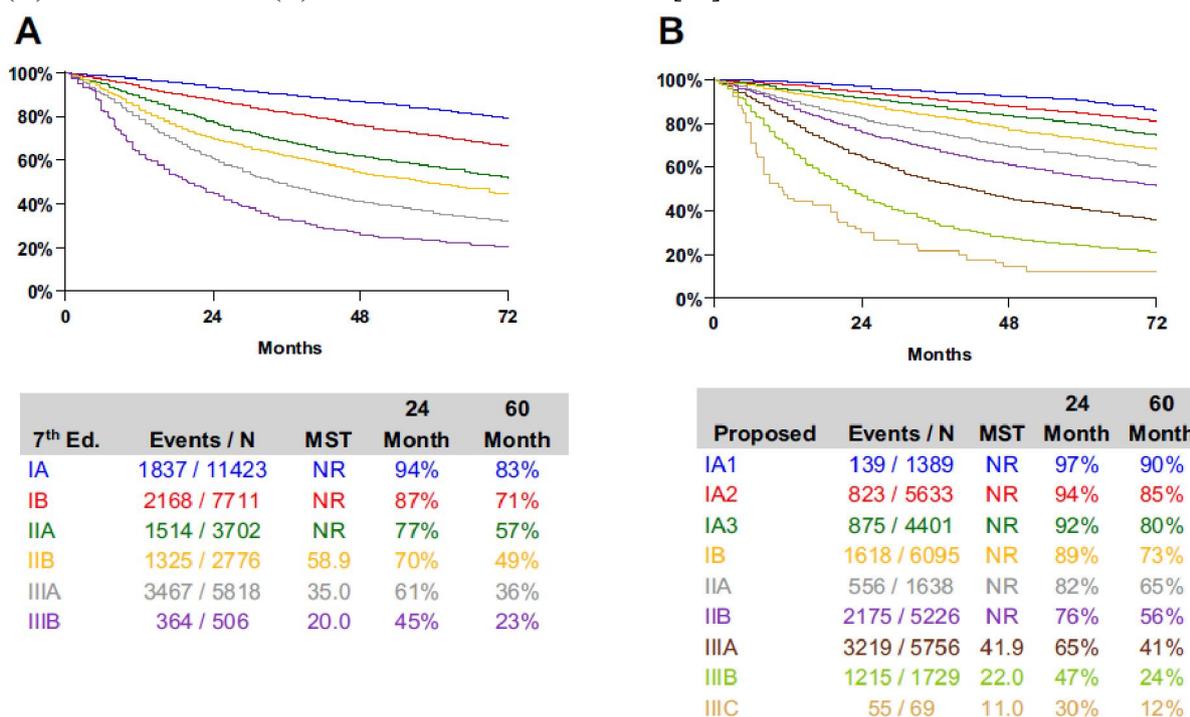
Classification TNM 7 <sup>ème</sup> édition	
<b>TX</b>	Tumeur ne pouvant être évaluée ou démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.
<b>T0</b>	Pas d'évidence de tumeur primitive
<b>T1</b>	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire
	<b>T1a</b> Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
	<b>T1b</b> Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène</li> <li>• Invasion de la plèvre viscérale</li> <li>• Présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon</li> </ul>
	<b>T2a</b> Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
	<b>T2b</b> Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur de plus de 7 cm ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou pariétale ou le péricarde, ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir, ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint
<b>NX</b>	Les ganglions ne peuvent pas être évalués
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
<b>N1</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux y compris par envahissement direct
<b>N2</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux
<b>MX</b>	Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Métastase à distance
	<b>M1a</b> Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral, tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
	<b>M1b</b> Métastase(s) à distance

## Annexe 5 – Courbe de survie des CBNPC selon les stades des 7<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> éditions [86]

**Figure A5-1 :** Survie globale par classification clinique selon la 7<sup>ème</sup> (A) et la 8<sup>ème</sup> édition (B). [86]



**Figure A5-2 :** Survie globale par classification anatomopathologique post-opératoire selon la 7<sup>ème</sup> (A) et la 8<sup>ème</sup> édition (B). MST : median survival time. [86]



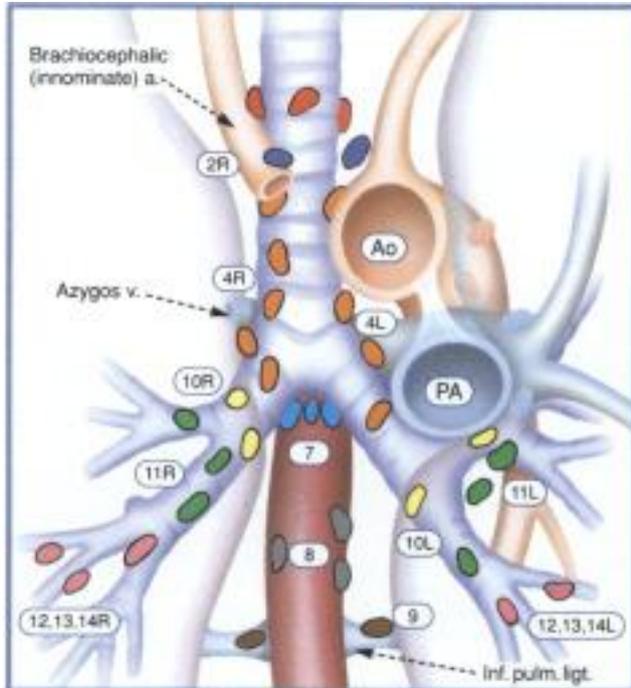
## Annexe 6 – Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des CBNPC [88]

Situation clinique	Indication	Dose-fractionnement	Technique de radiothérapie
<i>Carcinome bronchique non à petites cellules</i>			
<b>Stades I et II</b>	Patients inopérables ou refusant la chirurgie	66–70 Gy/33–35 fractions/2 Gy 60 Gy/3–8 fractions/20–7,5 Gy 30 Gy à 10 mm/3–4 fractions	Radiothérapie classique Radiothérapie en conditions stéréotaxiques Curiethérapie (forme endobronchique)
<b>Stade III</b>	IIIA non résécables et IIIB	66–70 Gy/33–35 fractions/2 Gy	Chimio-radiothérapie (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) Patients ≥ 70 ans et/ou PS ≥ 2 : radiothérapie exclusive ou séquentielle
<b>pN2</b>	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire	46–54 Gy/23–27 fractions/2 Gy	Radiothérapie médiastinale
<b>pT3R1</b>	Standard	60–66 Gy/30–33 fractions/2 Gy	Radiothérapie pariétale zone R1
<b>pT3R0</b>	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire	50–56 Gy/25–28 fractions/2 Gy	Radiothérapie pariétale
<b>Tumeur de l'apex (Pancoast-Tobias)</b>	Résécable	46 Gy/23 fractions/2 Gy	Chimio-radiothérapie néo-adjuvante (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)
	Non résécable	66 Gy/33 fractions/2 Gy	Chimio-radiothérapie exclusive (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)

**Annexe 7 – Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des CBPC  
[88]**

<b>Situation clinique</b>	<b>Indication</b>	<b>Dose-fractionnement</b>	<b>Technique de radiothérapie</b>
<i>Carcinome bronchique à petites cellules</i>			
<b>Stades I, II, III (limités)</b>	Tous	54–60 Gy/27–30 fractions/2 Gy 45 Gy/30 fractions/1,5 Gy × 2 p ar jour	Chimio-radiothérapie Chimio-radiothérapie bifractionnée
<b>Irradiation prophylactique cérébrale</b>	Cancer du poumon à petites cellules localisé en réponse complète Cancer du poumon à petites cellules diffus en réponse partielle	25 Gy/10 fractions/2,5 Gy	Radiothérapie tridimensionnelle

## Annexe 8 – Anatomie des aires ganglionnaires médiastinales selon Montain et Dresler [89]



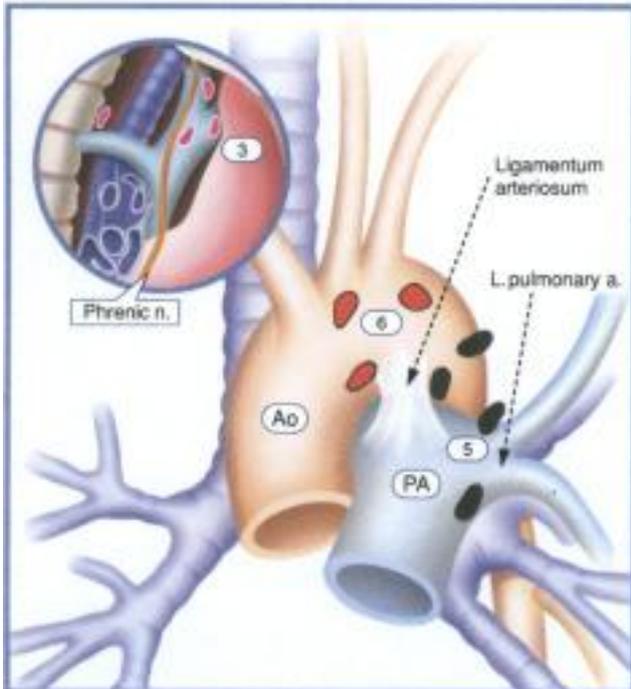
### Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N<sub>2</sub> = single digit, ipsilateral  
 N<sub>3</sub> = single digit, contralateral or supraclavicular

### Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)



### Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

### N<sub>1</sub> Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

(Montain/Dresler modifications from Naruke/ATS-LCSG Map)

© 1997 Reprints are permissible for educational use only.

CHEST 1997 111, 1718-1723 DOI: (10.1378/chest.111.6.1718)

Copyright © 1997 The American College of Chest Physicians {"http://Elsevier.com/termsanconditions"}

## Annexe 9 – Professions et Catégories socioprofessionnelles selon l'INSEE

<b>PCS 2003</b>	<b>Niveau 1 - Liste des catégories socioprofessionnelles</b>
Code	Libellé
1	Agriculteurs exploitants
2	Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
3	Cadres et professions intellectuelles supérieures
4	Professions Intermédiaires
5	Employés
6	Ouvriers
7	Retraités
8	Autres personnes sans activité professionnelle

## Annexe 10 – Caractéristiques de la population de l'étude actuelle et dichotomie ADK et CE

Tableau A10-1 : caractéristiques médicales des patients et différence entre ADK et CE			
	Population totale	Population dichotomisée selon les deux histologies les plus fréquentes	
	Patients N=300 (%)	ADK N=189 (%)	CE N=60 (%)
<b>Sexe</b>			
Hommes	215 (71,7)	128 (67,9)	53 (88,3)
Femmes	85 (28,3)	61 (32,1)	7 (11,7)
<b>Âge</b>			
Moyenne écart-type	65,9 +/- 10,6	64,9 +/- 10,5	70,2 +/- 10,6
Médiane (Min-Max)	65,7 (36,0-93,0)	64,6 (36,0-93,0)	70,0 (47,7-91,0)
<i>Données manquantes*</i>	1 (0,3)	1 (0,5)	
<b>Nombre de comorbidités /patients (Min-Max)</b>	1,00 (0-6)	0,98 (0-6)	1,17 (0-5)
<b>Comorbidités</b>			
ATCD Cancer	51 (17,0)	33 (17,5)	11 (18,3)
ATCD Cardio-vasculaire	98 (32,7)	61 (32,3)	24 (40,0)
Coronaropathie	38 (12,7)	25 (13,2)	9 (15,0)
Cardiopathie	9 (3,0)	4 (2,1)	4 (6,7)
AOMI	47 (15,7)	30 (15,9)	11 (18,3)
AVC/AIT	19 (6,3)	10 (5,3)	4 (6,7)
TVP/EP	5 (1,7)	3 (1,6)	2 (3,3)
Troubles du rythme	18 (6,0)	11 (5,8)	5 (8,3)
ATCD pneumologique	73 (24,3)	45 (23,8)	15 (25,0)
BPCO	65 (21,7)	40 (21,2)	13 (21,7)
Insuffisance respiratoire chroniques autres	8 (2,7)	5 (2,6)	2 (3,3)
ATCD divers significatifs	39 (13,0)	25 (13,2)	9 (15,0)
<b>Tabagisme</b>			
Actif	149 (49,7)	85 (45,0)	33 (55,0)
Passif	5 (1,7)	5 (2,6)	0 (0,0)
Sevré	113 (37,7)	73 (38,6)	24 (40,0)
Inactif	29 (9,7)	23 (12,2)	2 (3,3)
<i>Données manquantes</i>	4 (1,3)	3 (1,6)	1 (1,7)
<b>Œnolisme actif</b>	38 (12,7)	20 (10,6)	11 (18,3)
<b>PS au diagnostic**</b>			
PS=0	68 (22,7)	44 (23,3)	14 (23,3)
PS=1	163 (54,3)	101 (53,4)	35 (58,3)
PS=2	41 (13,7)	28 (14,8)	7 (11,7)
PS=3	25 (8,3)	15 (7,9)	3 (5,0)
PS=4	3 (1,0)	1 (0,5)	1 (1,7)

\* Si non indiquées pour un item = absence de données manquantes ; \*\* Performans Status

**Tableau A10-2 : caractéristiques socio-économiques des patients et différence entre ADK et CE**

	Population totale	Population dichotomisée selon les deux histologies les plus fréquentes	
	Patients N=300 (%)	ADK N=189 (%)	CE N=60 (%)
<b>Situation vis-à-vis de l'emploi</b>			
Actif ayant un emploi	67 (22,3)	44 (23,3)	7 (11,7)
Actif sans emploi	22 (7,3)	16 (8,5)	3 (5,0)
Retraite	199 (66,3)	122 (64,6)	46 (76,7)
<i>Données manquantes*</i>	12 (4,0)	7 (3,7)	4 (6,7)
<b>PCS 2003** pré-retraite</b>			
1. Agriculteurs exploitants	10 (3,3)	6 (3,2)	5 (8,3)
2. Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	26 (8,7)	12 (6,3)	4 (6,7)
3. Cadres et professions intellectuelles supérieures	2 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)
4. Professions Intermédiaires	32 (10,7)	21 (11,1)	4 (6,7)
5. Employés	61 (20,3)	41 (21,7)	10 (16,7)
6. Ouvriers	73 (24,3)	47 (24,9)	16 (26,7)
8. Absence d'activité professionnelle	27 (9,0)	18 (9,5)	4 (6,7)
<i>Données manquantes</i>	69 (23,0)	43 (22,8)	17 (28,3)
<i>Données manquantes chez les non retraités</i>	12 (4,0)	7 (3,7)	2 (3,3)
<b>Situation familiale</b>			
Marié	184 (61,3)	118 (62,4)	33 (55,0)
Divorcé	38 (12,7)	22 (11,6)	9 (15,0)
Veuf	29 (9,7)	21 (11,1)	4 (6,7)
Célibataire	47 (15,7)	27 (14,3)	13 (21,7)
<i>Données manquantes</i>	2 (0,7)	1 (0,5)	1 (1,7)
Enfants	156 (52,0)	97 (51,3)	27 (45,0)
<i>Données manquantes</i>	99 (33,0)	61 (32,3)	22 (36,7)
<b>Structure de prise en charge initiale</b>			
CH	68 (22,7)	39 (20,6)	19 (31,7)
CHU	227 (75,7)	149 (78,8)	41 (68,3)
MT	5 (1,7)	1 (0,5)	0 (0,0)
<b>Distance moyenne du CHU (km)</b>	47,6	46,1	56,6
+/- écart-type	+/- 39,2	+/- 37,4	+/- 51,5
<b>Temps moyen au CHU (mn)</b>	39,8	38,9	45,3
+/- écart-type	+/- 25,4	+/- 24,6	+/- 31,7
<b>Lieu de résidence</b>			
Département	214 (71,3)	139 (73,5)	38 (63,3)
Région	65 (21,7)	34 (18,0)	19 (31,7)
Autres	21 (7,0)	16 (8,5)	3 (5,0)

\* Si non indiquées pour un item = absence de données manquantes ; \*\* Professions et catégorie socio-professionnelle selon l'INSEE

**Tableau A10-3 : caractéristiques histologiques et moléculaires des cancers broncho-pulmonaires**

	Population totale	Population dichotomisée selon les deux histologies les plus fréquentes	
	Patients N=300 (%)	ADK N=189 (%)	CE N=60 (%)
<b>Type histologique*</b>			
Adénocarcinome	189 (63,0)		
Carcinome épidermoïde	60 (20,0)		
Carcinome à petites cellules	32 (10,7)		
Carcinome à grande cellules	9 (3,0)		
Indifférencié	6 (2,0)		
Carcinome sarcomatoïdes	2 (0,7)		
Carcinome adénoquameux	2 (0,7)		
<b>Type de mutation</b>			
Sauvage	114 (38,0)	105 (55,6)	2 (3,3)
EGRF	10 (3,3)	9 (4,8)	
ALK	9 (3,0)	9 (4,8)	
KRAS codon12exon2	46 (15,3)	43 (22,8)	
KRAS codon13exon2	3 (1,0)	3 (1,6)	
ROS1	3 (1,0)	3 (1,6)	
BRAF	1 (0,3)	1 (0,5)	
HER2	1 (0,3)	1 (0,5)	
Non recherchée	109 (36,3)	11 (5,8)	58 (96,7)
<b>Données manquantes</b>	4 (1,3)	4 (2,1)	0 (0,0)

\* Selon la classification anatomo-pathologie 2015 [56, 126]

**Tableau A10-4 : classifications des cancers broncho-pulmonaires et différence entre ADK et CE**

	Population totale	Population dichotomisée selon les deux histologies les plus fréquentes	
	Patients N=300 (%)	ADK N=189 (%)	CE N=60 (%)
<b>Stade*</b>			
<b>I</b>	<b>45 (15,0)</b>	<b>27 (14,3)</b>	<b>15 (25,0)</b>
IA	34 (11,3)	20 (10,6)	12 (20,0)
IB	11 (3,7)	7 (3,7)	3 (5,0)
<b>II</b>	<b>31 (10,3)</b>	<b>16 (8,5)</b>	<b>9 (15,0)</b>
IIA	20 (6,7)	12(6,3)	4 (6,7)
IIB	11 (3,7)	4 (2,1)	5 (8,3)
<b>III</b>	<b>57 (19,0)</b>	<b>27 (14,3)</b>	<b>19 (31,7)</b>
IIIA	36 (12,0)	16 (8,5)	12 (20,0)
IIIB	21 (7,0)	11 (5,8)	7 (11,7)
<b>IV</b>	<b>167 (55,7)</b>	<b>119 (63,0)</b>	<b>17 (28,3)</b>
CBPC localisé**	10 (31,2)		
CBPC diffus**	22 (68,8)		
<b>TNM*</b>			
T1a	37 (12,4)	26 (13,8)	8 (13,3)
T1b	21 (7,0)	12 (6,3)	6 (10,0)
T2a	47 (15,7)	31 (16,4)	8 (13,3)
T2b	24 (8,0)	11 (5,8)	9 (15,0)
T3	57 (19,1)	36 (19,0)	11 (18,3)
T4	113 (37,8)	72 (38,1)	18 (30,0)
N0	98 (32,8)	54 (28,6)	33 (55,0)
N1	46 (15,4)	32 (16,9)	7 (11,7)
N2	77 (25,8)	44 (23,3)	15 (25,0)
N3	78 (26,1)	59 (31,2)	5 (8,3)
M0	133 (44,3)	70 (37,0)	43 (71,7)
M1a	34 (11,3)	26 (13,8)	4 (6,7)
M1b	133 (44,3)	93 (49,2)	13 (21,7)
<b>Données manquantes</b>	<i>T/N : 1/1 (0,3/0,3)</i>	<i>T : 1 (0,5)</i>	

\* Selon classification IASLC/UICC 2009 [87] ; \*\* par rapport au nombre de CBPC

<b>Tableau A10-5 : caractéristiques du diagnostic des cancers broncho-pulmonaires</b>			
	<b>Population totale</b>	<b>Population dichotomisée selon les deux histologies les plus fréquentes</b>	
	Patients N=300 (%)	ADK N=189 (%)	CE N=60 (%)
<b>Mode de découverte</b>			
Symptômes	239 (79,7)	149 (78,8)	46 (76,7)
Fortuit	27 (9,0)	17 (9,0)	6 (10,0)
Suivi pathologie cancéreuse	20 (6,7)	13 (6,9)	6 (10,0)
Suivi pathologie non cancéreuse	14 (4,7)	10 (5,3)	2 (3,3)
<b>Symptômes de découverte*</b>			
Toux	49 (20,5)	27 (18,1)	11 (23,9)
AEG	47 (19,7)	21 (14,1)	13 (28,3)
Douleurs à distance	33 (13,8)	24 (16,1)	4 (8,7)
Dyspnée	32 (13,4)	17 (11,4)	9 (19,6)
Pneumopathie/infection	28 (11,7)	20 (13,4)	7 (15,2)
Douleurs thoraciques	21 (8,8)	11 (7,4)	2 (4,3)
Hémoptysie	21 (8,8)	9 (6,0)	7 (15,2)
Signes neurologiques	20 (8,4)	16 (10,7)	0 (0,0)
TVP/EP	6 (2,5)	6 (4,0)	0 (0,0)
Troubles biologiques	6 (2,5)	2 (1,3)	2 (4,3)
Dysphonie	5 (2,1)	5 (3,4)	0 (0,0)
Syndrome cave supérieur	4 (1,7)	4 (2,7)	0 (0,0)
<b>Mode de diagnostic</b>			
Fibroscopie	141 (47,0)	69 (36,5)	42 (70,0)
Biopsie radiologique	50 (16,7)	38 (20,1)	4 (6,7)
Médiastinoscopie/biopsie ganglionnaire	33 (11,0)	23 (12,2)	1 (1,7)
Chirurgie lésion localisée	62 (20,7)	45 (23,8)	13 (21,7)
Chirurgie lésion métastatique	14 (4,7)	14 (7,4)	0 (0,0)

\* Parmi les patients présentant des symptômes

## Annexe 11 – Facteurs influençant les différents délais en fonction des moyennes

Tableau A11-2 : déterminants du délai d'accès à la proposition thérapeutique – Analyse univariée				
	N=	Moyenne	Médiane	p-value
	226	écart-type	(interquartile)	
<b>Âge</b>				
≤65ans	107	16,2 +/- 10,3	13 (11-19)	p=0,52
>65 ans	119	17,9 +/- 13,9	14 (11-19)	
<55 ans	35	14,3 +/- 8,1	12 (8-18)	r <sub>s</sub> =0,07*
[55-65[	62	17,5 +/- 11,5	14 (12-21)	
[65-75[	69	18,8 +/- 16,8	13 (9-19)	
≥75 ans	60	16,4 +/- 8,7	14 (11-19,5)	
<b>Lieu de résidence</b>				
Département	166	17,0 +/- 12,2	14 (11-19)	p=0,64
Autres	60	17,4 +/- 12,9	13 (8,5-20,5)	
<b>Temps moyen au CHU (min)</b>				
<40	128	17,3 +/- 11,5	14 (11-19,5)	p=0,22
≥40	98	16,9 +/- 13,4	13 (8-19)	
<b>Structure de prise en charge initiale</b>				
CH	50	19,4 +/- 17,7	13,5 (8-21)	p=0,51
CHU	172	16,6 +/- 10,4	14 (11-19)	
MT	4	11,3 +/- 5,7	10 (7-15,5)	
<b>Comorbidités</b>				
0-1	171	16,8 +/- 11,1	14 (11-20)	p=0,73
≥2	55	18,2 +/- 15,8	13 (11-18)	
<b>Performans status</b>				
0	41	18,5 +/- 12,7	15 (11-20)	p=0,91 r <sub>s</sub> =-0,06*
1	119	16,9 +/- 12,5	14 (11-19)	
2	39	17,3 +/- 12,0	13 (11-21)	
3	24	16,0 +/- 12,2	13 (11-18)	
4	3	14,0 +/- 11,1	12 (4-21)	
<b>Histologie</b>				
CBPC	29	11,0 +/- 6,9	8 (7-14)	p<0,0001
CBNPC	197	18,0 +/- 12,7	14 (11-20)	
<b>Stades</b>				
I-III A	42	19,6 +/- 14,3	15 (12-24)	p=0,18
III B-IV	184	16,5 +/- 11,8	13,5 (11-19)	
<b>Mode de découverte</b>				
Symptômes	200	16,5 +/- 12,1	13 (11-19)	p=0,004
Fortuit	14	21,5 +/- 17,0	16,5 (12-21)	
Suivi	12	22,8 +/- 8,8	19 (16,5-29,5)	
<b>Mode de diagnostic</b>				
Fibroscopie	133	16,4 +/- 12,0	13 (11-19)	p<0,0001
Biopsie radiologique	49	16,3 +/- 11,3	12 (11-18)	
Biopsie ganglionnaire	32	18,2 +/- 10,8	14 (13-21)	
Chirurgie	12	26,0 +/- 20,1	22,5 (10,5-35,5)	

\* corrélation de Spearman

<b>Tableau A11-1 : déterminants du délai diagnostique – Analyse univariée –</b>				
	<b>N=</b>	<b>Moyenne écart-type</b>	<b>Médiane (interquartile)</b>	<b>p-value</b>
<b>Sexe</b>				
Hommes	209	49,5 +/- 52,6	28 (14-70)	p=0,95
Femmes	83	49,6 +/- 50,6	35 (13-78)	
<b>Âge</b>				
≤65ans	142	53,1 +/- 56,3	29 (13-79)	p=0,55
>65 ans	150	46,2 +/- 47,4	28,5 (13-68)	
<55 ans	43	45,8 +/- 52,4	20 (13-65)	r <sub>s</sub> =-0,02*
[55-65[	86	54,9 +/- 58,5	34,5 (14-82)	
[65-75[	90	48,7 +/- 44,7	30 (14-76)	
≥75 ans	73	46,5 +/- 52,2	27 (12-64)	
<b>Lieu de résidence</b>				
Département	210	51,1 +/- 55,5	28,5 (13-77)	p=0,98
Autres	82	45,5 +/- 41,5	29 (14-70)	
<b>Temps moyen au CHU (min)</b>				
<40	161	47,4 +/- 50,3	22 (12-71)	p=0,17
≥40	131	52,2 +/- 53,9	30 (16-73)	
<b>PCS 2003**</b>				
1-5-6-8	166	49,6 +/- 58,0	25 (13-71)	p=0,91
2-3-4	60	44,7 +/- 41,9	31 (13-65)	
<b>Situation familiale : En couple</b>	179	50,2 +/- 48,7	35 (14-73)	p=0,29
Seul	111	48,2 +/- 57,1	23 (12-71)	
<b>Situation vis-à-vis du tabac</b>				
Actif, passif ou sevré	259	50,5 +/- 53,5	28 (13-76)	p=0,91
Inactif	29	40,1 +/- 38,3	28 (17-46)	
<b>Comorbidités : 0-1</b>	217	42,6 +/- 45,9	21 (12-65)	<b>p&lt;0,0001</b>
≥2	75	69,6 +/- 62,5	56 (25-98)	
<b>Performans status</b>				
0	63	59,2 +/- 47,3	55 (13-92)	p=0,11
1	160	51,1 +/- 55,6	28 (13,5-76,5)	
2	41	35,6 +/- 31,1	25 (14-49)	r <sub>s</sub> =-0,16*
3	25	40,5 +/- 63,4	17 (11-47)	
4	3	30,3 +/- 25,2	27 (7-57)	
<b>Histologie : CBPC</b>	32	30,3 +/- 27,7	17,5 (9-36)	<b>p=0,04</b>
CBNPC	260	51,9 +/- 53,7	31 +/- (13-76)	
<b>Stades</b>				
I-III A	109	74,1 +/- 56,9	71 (30-99)	<b>p&lt;0,0001</b>
IIIB-IV	183	34,9 +/- 42,5	18 (11-40)	
<b>Mode de découverte</b>				
Symptômes	233	42,9 +/- 48,1	22 (12-63)	<b>p&lt;0,0001</b>
Fortuit	25	63,8 +/- 49,0	63 (20-92)	
Suivi	34	84,3 +/- 63,4	76,5 (30-110)	
<b>Mode de diagnostic</b>				
Fibroskopie	135	29,4 +/- 41,6	15 (8-32)	<b>p&lt;0,0001</b>
Biopsie radiologique	50	50,9 +/- 54,9	34 (15-63)	
Biopsie ganglionnaire	32	41,8 +/- 32,3	31 (18-64,5)	
Chirurgie	75	88,3 +/- 52,4	81 (57-110)	
<b>Structure de prise en charge initiale</b>				
CH	62	49,1 +/- 52,9	27,5 (13-71)	p=0,93
CHU	225	49,5 +/- 52,0	29 (13-72)	
MT	5	55,0 +/- 45,2	63 (16-86)	

\* corrélation de Spearman ; \*\* Professions et catégorie socioprofessionnelle selon l'INSEE

**Tableau A11-3 : déterminants du délai du traitement après proposition – Analyse univariée –**

	<b>N=</b> <b>197</b>	<b>Moyenne</b> <b>écart-type</b>	<b>Médiane</b> <b>(interquartile)</b>	<b>p-value</b>
<b>Âge</b>				
≤65ans	100	29,2 +/- 27,9	15 (0-22)	p=0,18
>65 ans	97	29,1 +/- 19,1	17 (1-28)	
<b>&lt;55 ans</b>	30	30,6 +/- 21,4	23,5 (15-37)	r <sub>s</sub> =0,11*
[55-65[	58	23,1 +/- 18,1	21,5 (13-28)	
[65-75[	62	31,0 +/- 29,5	26 (15-38)	
≥75 ans	47	33,1 +/- 22,8	28 (21-42)	
<b>Lieu de résidence</b>				
Département	145	28,4 +/- 25,3	29,5 (16-42)	p=0,09
Autres	52	31,1 +/- 19,7	23 (15-31)	
<b>Temps moyen au CHU (min)</b>				
<40	110	28,7 +/- 21,7	23 (16-38)	p=0,64
≥40	87	29,8 +/- 26,6	23 (16-34)	
<b>Comorbidités</b>				
0-1	155	28,4 +/- 24,6	22 (15-35)	p=0,076
≥2	42	32,0 +/- 21,4	29 (21-41)	
<b>Performans status</b>				
0	45	30,0 +/- 30,5	24 (16-34)	p<0,002  r <sub>s</sub> =-0,16*
1	119	31,9 +/- 23,1	28 (16-41)	
2	26	20,0 +/- 10,4	21 (13-24)	
3	6	11,8 +/- 5,3	11,5 (8-13)	
4	1	2,0	2	
<b>Histologie</b>				
CBPC	27	14,2 +/- 18,4	8 (6-15)	<b>p&lt;0,0001</b>
CBNPC	170	31,5 +/- 23,9	27 (20-38)	
<b>Stades</b>				
I-III A	56	45,1 +/- 33,4	37 (28-57)	<b>p&lt;0,0001</b>
IIIB-IV	141	22,8 +/- 14,9	21 (14-28)	
<b>Mode de découverte</b>				
Symptômes	165	27,1 +/- 23,3	22 (15-30)	<b>p=0,004</b>
Fortuit	12	40,3 +/- 24,3	32 (24,5-42,5)	
Suivi	20	39,4 +/- 25,1	40 (21-60)	

\* *corrélation de Spearman*

**Tableau A11-4 : déterminants du délai d'accès au traitement – Analyse univariée –**

	<b>N=</b> <b>248</b>	<b>Moyenne</b> <b>écart-type</b>	<b>Médiane</b> <b>(interquartile)</b>	<b>p-value</b>
<b>Âge</b>				
≤65ans	128	32,1 +/- 29,1	31,5 (8-44)	p=0,56
>65 ans	120	34,1 +/- 29,8	33 (0-50)	
<55 ans	38	35,7 +/- 26,5	34 (15-58)	r <sub>s</sub> =0,02*
[55-65[	77	28,6 +/- 22,2	31 (7-42)	
[65-75[	79	33,3 +/- 34,5	30 (0-47)	
≥75 ans	54	37,3 +/-32,1	38 (12-52)	
<b>Lieu de résidence</b>				
Département	176	32,4 +/- 30,1	32 (5,5-43)	p=0,32
Autres	72	34,6 +/- 27,6	33,5 (0,5-54)	
<b>Temps moyen au CHU (min)</b>				
<40	132	33,7 +/- 27,7	33 (12-47)	p=0,55
≥40	116	32,3 +/- 31,3	31,5 (0-44)	
<b>Structure de prise en charge initiale</b>				
CH	54	39,5 +/- 38,5	36,5 (12-53)	p=0,52
CHU	189	31,4 +/- 26,2	32 (0-44)	
MT	5	26,8 +/- 27,5	23 (2-46)	
<b>Comorbidités</b>				
0-1	190	33,8 +/- 28,8	32 (13-47)	p=0,40
≥2	58	30,8 +/- 31,4	33 (0-44)	
<b>Performans status</b>				
0	67	32,2 +/- 34,7	31 (0-43)	p=0,59 r <sub>s</sub> =0,03*
1	145	34,0 +/- 28,9	33 (7-47)	
2	27	33,9 +/- 20,7	33 (19-50)	
3	8	21,4 +/- 13,9	25 (10,5-31,5)	
4	1	28,0	28	
<b>Histologie</b>				
CBPC	31	21,7 +/- 12,3	23 (13-28)	<b>p=0,01</b>
CBNPC	217	34,7 +/- 30,8	34 (0-48)	
<b>Stades</b>				
I-III A	106	24,8 +/- 37,3	0 (0-45)	<b>p&lt;0,0001</b>
III B-IV	142	39,2 +/- 19,6	35,5 (28-47)	
<b>Mode de découverte</b>				
Symptômes	192	36,6 +/- 29,2	33,5 (20-47)	<b>p=0,0004</b>
Fortuit	23	27,7 +/- 30,8	32 (0-51)	
Suivi	33	16,5 +/- 23,3	0 (0-40)	
<b>Mode de diagnostic</b>				
Fibroscopie	112	44,1 +/- 24,6	41 (28-55)	<b>p&lt;0,0001</b>
Biopsie radiologique	39	45,8 +/- 33,9	39 (30-52)	
Biopsie ganglionnaire	24	35,9 +/- 12,6	37,5 (29-43)	
Chirurgie	73	8,4 +/- 21,8	0 (0-0)	

\* *corrélation de Spearman*

Tableau A11-5 : déterminants du délai global – Analyse univariée –				
	N=	Moyenne écart-type	Médiane (interquartile)	p-value
<b>Sexe</b>				
Hommes	169	89,2 +/- 54,4	71 (51-110)	p=0,13
Femmes	75	76,6 +/- 46,9	70 (48-91)	
<b>Âge</b>				
≤65ans	126	84,5 +/- 52,7	71 (48-106)	p=0,53
>65 an	118	86,2 +/- 52,4	71 (55-106)	
<55 ans	36	84,1 +/- 47,4	69 (48-100)	r <sub>s</sub> =0,06*
[55-65[	78	81,7 +/- 49,7	71,5 (49-106)	
[65-75[	76	85,4 +/- 54,0	69,5 (50-101)	
≥75 ans	54	91,4 +/- 57,9	76 (57-110)	
<b>Lieu de résidence</b>				
Département	176	86,7 +/- 57,7	69,5 (48-110)	p=0,29
Autres	68	81,8 +/- 35,6	76 (58-101,5)	
<b>Temps moyen au CHU (min)</b>				
<40	132	86,8 +/- 52,5	75,5 (48,5-110)	p=0,61
≥40	112	83,6 +/- 52,5	68 (53,5-101,5)	
<b>PCS 2003**</b>				
1-5-6-8	141	88,5 +/- 57,7	70 (55-110)	p=0,09
2-3-4	52	75,3 +/- 46,7	63 (40-84)	
<b>Situation familiale</b>				
En couple	155	85,2 +/- 51,2	76 (51-106)	p=0,81
Seul	87	85,8 +/- 55,3	69 (51-107)	
<b>Situation vis-à-vis du tabac</b>				
Actif, passif ou sevré	215	86,7 +/- 53,7	72 (50-110)	p=0,41
Inactif	25	76,9 +/- 43,3	66 (57-78)	
<b>Comorbidités</b>				
0-1	188	79,0 +/- 46,9	67,5 (49-95,5)	<b>p=0,0007</b>
≥2	56	106,4 +/- 63,9	92 (63-135,5)	
<b>Performans status</b>				
0	63	90,0 +/- 50,7	78 (55-108)	<b>p=0,01</b> r <sub>s</sub> =-0,15*
1	145	88,2 +/- 56,1	71 (54-110)	
2	27	72,1 +/- 35,3	64 (50-103)	
3	8	42,0 +/- 12,7	42,5 (35,5-52,5)	
4	1	85,0	85	
<b>Histologie</b>				
CBPC	31	52,8 +/- 31,7	49 (27-69)	<b>p&lt;0,0001</b>
CBNPC	213	90,1 +/- 53,2	76 (55-110)	
<b>Stades</b>				
I-III A	104	99,5 +/- 56,3	82 (69-113)	<b>p&lt;0,0001</b>
IIIB-IV	140	74,8 +/- 46,8	61,5 (45-93)	
<b>Mode de découverte</b>				
Symptômes	190	80,8 +/- 51,7	67,5 (49-99)	<b>p&lt;0,005</b>
Fortuit	21	99,4 +/- 48,9	93 (63-125)	
Suivi	33	102,7 +/- 55,0	87 (64-114)	
<b>Mode de diagnostic</b>				
Fibroscopie	108	72,7 +/- 43,1	62,5 (43,5-93)	<b>p=0,0004</b>
Biopsie radiologique	39	101,0 +/- 72,4	76 (51-138)	
Biopsie ganglionnaire	24	78,4 +/- 35,5	62 (54-109,5)	
Chirurgie	73	98,0 +/- 21,8	82 (67-111)	

\* corrélation de Spearman ; \*\* Professions et catégorie socioprofessionnelle selon l'INSEE

Tableau A11-6 : déterminants du délai d'accès à la proposition adjuvante – Analyse univariée –				
	N=	Moyenne	Médiane	p-value
	88	écart-type	(interquartile)	
<b>Âge</b>				
≤65ans	47	19,0 +/- 6,7	19 (13-21)	p=0,08
>65 ans	41	21,5 +/- 7,5	20 (18-21)	
<55 ans	15	20,7 +/-7,3	20 (18-21)	r <sub>s</sub> =0,17*
[55-65[	27	18,1 +/- 6,3	19 (13-20)	
[65-75[	27	19,2 +/- 5,9	20 (18-21)	
≥75 ans	19	24,1 +/- 8,6	21 (19-27)	
<b>Performans status</b>				p=0,27
0	32	19,1 +/- 5,7	19 (13,5-21)	
1	53	20,9 +/- 8,0	20 (18-21)	r <sub>s</sub> =0,12*
2	2	22,5 +/- 3,5	22,5 (20-25)	
3	1	13,0	13	
<b>Histologie</b>				
CBPC	2	20,5 +/- 0,7	20,5 (20-21)	p=0,46
CBNPC	86	20,2 +/- 7,2	20 (18-21)	
<b>Stades</b>				
I-III A	80	19,9 +/- 7,0	19,5 (18-21)	p=0,13
IIIB-IV	8	22,9 +/- 8,6	21,5 (17-21,5)	
<b>Stades</b>				
I-II	66	20,2 +/- 6,8	20 (18-21)	p=0,99
III-IV	22	20,2 +/- 8,3	20 (13-22)	

\* corrélation de Spearman

Tableau A11-7 : déterminants du délai global du traitement adjuvant – Analyse univariée –				
	N=	Moyenne	Médiane	p-value
	32	écart-type	(interquartile)	
<b>Âge</b>				
≤65ans	20	51,2 +/- 9,2	50 (43,5-60)	p=0,97
>65 ans	12	52,1 +/- 10,0	53 (43-58)	
<55 ans	5	51,4 +/- 8,3	52 (43-58)	r <sub>s</sub> =0,04*
[55-65[	14	51,9 +/- 9,7	51,5 (44-60)	
[65-75[	11	50,6 +/- 8,8	52 (43-57)	
≥75 ans	2	54,5 +/- 20,5	54,5 (40-69)	
<b>Performans status</b>				p=0,20
0	11	51,5 +/- 8,7	52 (43-57)	
1	19	51,3 +/- 9,3	52 (43-60)	r <sub>s</sub> =0,02*
2	1	40,0	40	
3	1	68,0	60	
<b>Histologie</b>				
CBPC	2	51,7 +/- 9,6	52 (43-60)	p=0,61
CBNPC	30	48,5 +/- 7,8	48,5 (43-54)	
<b>Stades</b>				
I-III A	26	51,2 +/- 9,3	50 (43-60)	p=0,87
IIIB-IV	6	53,2 +/- 10,6	54,5 (43-58)	
<b>Stades</b>				
I-II	17	51,7 +/- 8,6	54 (43-59)	p=0,98
III-IV	15	51,3 +/- 10,5	48 (43-61)	

\* corrélation de Spearman

## Annexe 12 – Comparatifs des analyses univariées des facteurs entre l'étude actuelle de 2017 et l'étude précédente de l'INCa de 2010-2012

Tableau A12 : impact des déterminants selon les délais et comparaison avec l'étude de 2011								
Facteurs	Délais		Accès à la proposition thérapeutique		Traitement après proposition		Global	
	2017	2011	2017	2011	2017	2011	2017	2011
<b>Sexe</b>	↔	↔	-	↔	-	↔	↔	↔
Hommes				↔				
Femmes				↓				
<b>Âge</b>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
≥75ans								↑
<b>Lieu de résidence</b>	↔	-	↔	-	↔	-	↔	-
<b>Temps moyen au CHU (min)</b>	↔	-	↔	-	↔	-	↔	-
<b>PCS 2003</b>	↔	↔	-	↔	-	↔	↔	↔
1-5-6-8						↔		
2-3-4						↓		
<b>Situation familiale</b>	↔	-	-	-	-	-	↔	-
<b>Situation vis-à-vis du tabac</b>	↔	-	-	-	-	-	↔	-
<b>Comorbidités</b>		-	↔	-	↔	-		-
0-1	↓						↓	
≥2	↑						↑	
<b>Performans status</b>	↔	-	↔	-	↔	-	↔	-
<b>Histologie</b>		-		-		-		-
CBPC	↓		↓		↓		↓	
CBNPC	↑		↔		↑		↑	
<b>Stades*</b>			↔					
I-III A	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑
IIIB-IV	↓	↔		↓	↓	↓	↓	↓
<b>Mode de découverte</b>				↔				
Symptômes	↓	↔	↔		↔	↔	↔	↔
Fortuit	↑	↓	↑		↑	↑	↑	↑
Suivi	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑
<b>Mode de diagnostic</b>		-		-		-		-
Fibroskopie	↓		↔				↓	
Biopsie radiologique	↑		↔				↑	
Biopsie ganglionnaire	↓		↔				↓	
Chirurgie	↑		↑				↑	
<b>Structure de prise en charge initiale</b>	↔		↔	↔	-		-	↔
CHU		↔				↑		
CH		↔				↔		
CLCC		↑				↓		

↓ : diminution du délai ; ↑ : majoration du délai ; ↔ absence d'impact sur les délais ; - non analysé  
 \* Stade I-II versus III-IV dans l'étude de 2011, on retrouve une équivalence avec I-III A versus IIIB-IV en 2017  
 \*\* Professions et catégorie socioprofessionnelle selon l'INSEE

## Annexe 13 – Facteurs influençant les différents délais en fonction de délais référents

Tableau A13-1 : déterminants du délai d'accès à la proposition thérapeutique en comparaison avec les délais de référence – Analyse univariée –				
	N=248	Délai conforme aux recommandations N=151 (60,9*)	Hors-délai N=97 (39,1*)	p-value
<b>Âge</b>				
≤65ans	117	73 (62,4)	44 (37,6)	p=0,69
>65 ans	131	78 (59,5)	53 (40,5)	
<b>&lt;55 ans</b>	36	24 (66,7)	12 (33,3)	p=0,74
[55-65[	68	39 (57,4)	29 (42,6)	
[65-75[	77	49 (63,6)	28 (36,4)	
≥75 ans	67	39 (58,2)	28 (41,8)	
<b>Lieu de résidence</b>				
Département	182	108 (59,3)	74 (40,7)	p=0,46
Autres	66	43 (65,1)	23 (34,9)	
<b>Temps moyen au CHU (mn)</b>				
<40	140	80 (57,1)	60 (42,9)	p=0,19
≥40	108	71 (65,7)	37 (34,3)	
<b>Structure de prise en charge initiale</b>				
CH	56	35 (62,5)	21 (37,5)	p=0,91
CHU	188	113 (60,1)	75 (39,9)	
MT	4	3 (75,0)	1 (25,0)	
<b>Comorbidités</b>				
0-1	186	113 (60,8)	73 (39,2)	p=0,94
≥2	62	38 (61,3)	24 (38,7)	
<b>Performans status</b>				
0	45	23 (51,1)	22 (48,9)	p=0,32**
1	135	85 (63,0)	40 (37,0)	
2	41	26 (63,4)	15 (36,6)	
3	24	15 (62,5)	9 (37,5)	
4	3	2 (66,7)	1 (33,3)	
<b>Histologie</b>				
CBPC	30	26 (86,7)	4 (13,3)	p=0,002
CBNPC	218	125 (57,3)	93 (42,7)	
<b>Stades</b>				
I-III A	61	39 (63,9)	22 (36,1)	p=0,65
III B-IV	187	112 (59,9)	75 (40,1)	
<b>Mode de découverte</b>				
Symptômes	211	133 (63,0)	78 (37,0)	p=0,26
Fortuit	16	8 (50,0)	8 (50,0)	
Suivi	21	10 (47,6)	11 (52,4)	
<b>Mode de diagnostic</b>				
Fibroscopie	133	75 (56,4)	58 (43,6)	p=0,15
Biopsie radiologique	50	31 (62,0)	19 (38,0)	
Biopsie ganglionnaire	33	20 (60,6)	13 (39,4)	
Chirurgie	32	25 (78,1)	7 (21,9)	

\* % par rapport au déterminant étudié ; \*\* test de tendance de Cochran-Armitage

**Tableau A13-2 : déterminants du délai du traitement après proposition en comparaison avec les délais de référence – Analyse univariée –**

	N=199	Délai conforme aux recommandations N=123 (61,8*)	Hors-délai N=76 (38,2)*	p-value
<b>Âge</b>				
≤65ans	101	68 (67,3)	33 (32,7)	p=0,11
>65 ans	98	55 (56,1)	43 (43,9)	
<b>&lt;55 ans</b>	30	18 (60,0)	12 (40,0)	<b>p&lt;0,05</b>
[55-65[	59	45 (76,3)	14 (23,7)	
[65-75[	63	35 (55,6)	28 (44,4)	
≥75 ans	47	25 (53,2)	22 (46,8)	
<b>Lieu de résidence</b>				
Département	147	98 (66,7)	49 (33,3)	<b>p=0,02</b>
Autres	52	25 (48,1)	27 (51,9)	
<b>Temps moyen au CHU (mn)</b>				
<40	110	69 (62,7)	41 (37,3)	p=0,77
≥40	89	54 (60,7)	35 (39,3)	
<b>Comorbidités</b>				
0-1	156	102 (65,4)	54 (34,6)	p=0,053
≥2	43	21 (48,8)	22 (51,2)	
<b>Performans status</b>				
0	45	27 (60,0)	18 (40,0)	<b>p=0,007**</b>
1	119	65 (54,6)	54 (45,4)	
2	27	23 (85,2)	4 (14,8)	
3	7	7 (100)	0	
4	1	1 (100)	0	
<b>Histologie</b>				
CBPC	29	28 (96,5)	1 (3,5)	<b>p&lt;0,0001</b>
CBNPC	170	95 (55,9)	75 (44,1)	
<b>Stades</b>				
I-III A	56	15 (26,8)	41 (73,2)	<b>p&lt;0,0001</b>
III B-IV	143	108 (75,5)	35 (24,5)	
<b>Mode de découverte</b>				
Symptômes	167	111 (66,5)	56 (33,5)	<b>p=0,009</b>
Fortuit	12	4 (33,3)	8 (66,7)	
Suivi	20	8 (40,0)	12 (60,0)	

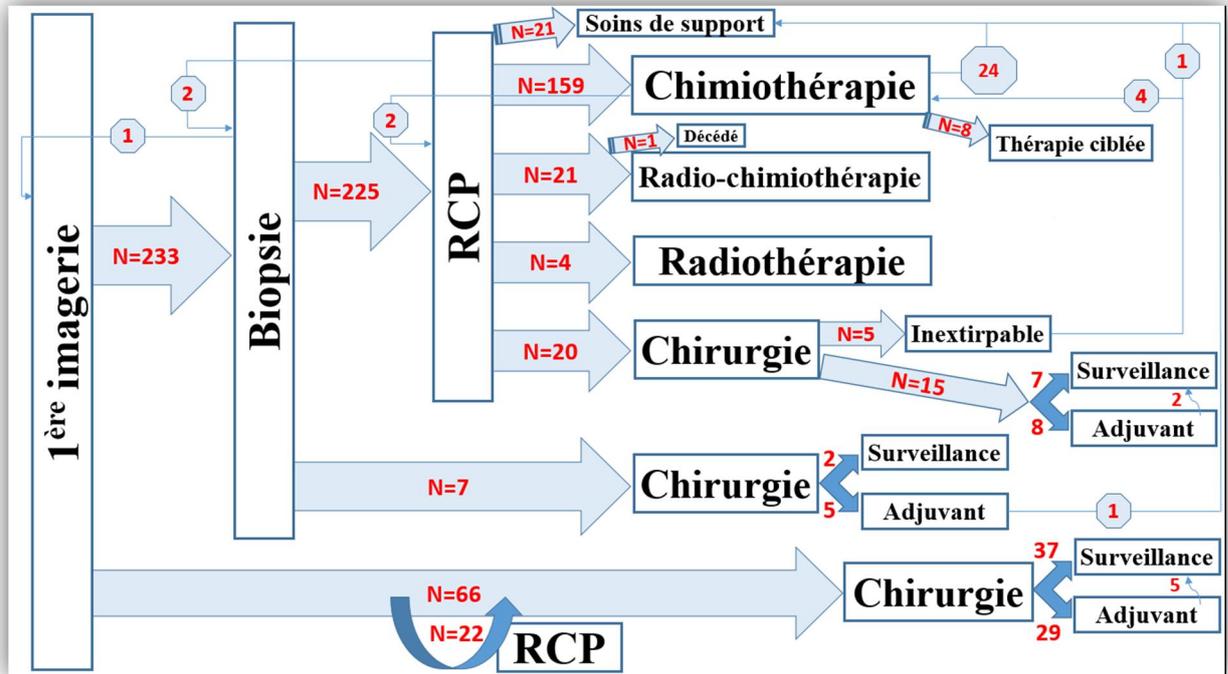
\*% par rapport au déterminant étudié ; \*\* test de tendance de Cochran-Armitage

**Tableau A13-3 : déterminants du délai global du traitement adjuvant en comparaison avec les délais de référence – Analyse univariée –**

	N=32	Délai conforme aux recommandations N=20 (62,5*)	Hors-délai N=12 (37,5*)	p-value
<b>Âge</b>				
≤65ans	20	12 (60,0)	8 (40,0)	p=0,71
>65 ans	12	8 (66,7)	4 (33,3)	
<b>&lt;55 ans</b>	5	3 (60,0)	2 (40,0)	p=0,84
[55-65[	14	8 (57,1)	6 (42,9)	
[65-75[	11	8 (72,7)	3 (27,7)	
≥75 ans	2	1 (50,0)	1 (50,0)	
<b>Performans status</b>				
0	11	8 (72,7)	3 (27,3)	p=0,27**
1	19	11 (57,9)	8 (42,1)	
2	1	1 (100)	0	
3	1	0	1 (100)	
<b>Histologie</b>				
CBPC	2	2 (100)	0	p=0,26
CBNPC	30	18 (60,0)	12 (40,0)	
<b>Stades</b>				
I-III A	26	17 (65,4)	9 (34,6)	p=0,48
IIIB-IV	6	3 (50,0)	3 (50,0)	
<b>Stades</b>				
I-II	17	11 (64,7)	6 (35,3)	p=0,78
III-IV	15	9 (60,0)	6 (40,0)	

\* % par rapport au déterminant étudié ; \*\* test de tendance de Cochran-Armitage

## Annexe 14 – Représentation des parcours de soins



## **Étude du délai de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires au sein du territoire géré par le Centre de Coordination en Cancérologie de la Vienne, du Nord Deux-Sèvres et du Blanc.**

**Introduction-** Le cancer broncho-pulmonaire est un véritable enjeu de santé publique, de par son incidence et sa mortalité. Les délais de prise en charge sont des marqueurs potentiels d'inégalités d'accès aux soins. Sous l'impulsion des Plans cancers, nos objectifs sont de s'assurer de la maîtrise des délais pré-thérapeutiques et de discuter la faisabilité de la mesure et d'un contrôle itératifs de ces derniers, afin d'en faire des indicateurs de qualité du parcours de prise en charge de nos patients.

**Matériels et méthodes-** Étude observationnelle, rétrospective, incluant les patients  $\geq 18$ ans, présentant un primo-diagnostic de cancer broncho-pulmonaire de tout stade, histologiquement prouvé et dont au moins un élément de prise en charge initiale a été effectué dans un des établissements rattaché au 3C de la Vienne, avec présentation en RCP. Les délais mesurés sont le délai diagnostic (A : de la date de la première imagerie suspecte au diagnostic par biopsie), le délai d'accès à la proposition thérapeutique (B : de la date du diagnostic à la RCP proposant le 1<sup>er</sup> traitement), le délai du traitement après proposition (C : de la RCP au premier traitement) et le délai global (D : de la date de la première imagerie au premier traitement).

**Résultats-** 300 patients ont été inclus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 15 mars 2016. La population présentait un âge médian de 65,7 ans, avec 71,7 % d'hommes, 90 % présentaient une histoire tabagique dont la moitié persistante. Les adénocarcinomes représentaient 63 % des cancers inclus, les carcinomes épidermoïdes 20 % et les carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules 11 %. 25 % étaient à un stade I ou II et 56 % étaient d'emblée métastatique au diagnostic, avec 80 % de symptômes spécifiques inauguraux. Les dates étaient disponibles à 98 %, mais l'accès aux données sociales était beaucoup plus limité. La médiane de D est de 71 jours contre 45 jours en 2011, 62 jours en cas de chimiothérapie et 81 jours en cas de chirurgie. Les délais médians pour A, B, C sont respectivement de 28, 14 et 23 jours contre 16, 11 et 15 jours dans l'étude de 2011. Ces délais sont conformes de 61 à 67 % à ceux recommandés dans la littérature. Le stade est le facteur majeur des modifications de délais du fait de son impact sur l'état général, les symptômes, les modalités diagnostiques et le parcours de soins. On observe un allongement des délais pour les stades localisés, la découverte en dehors de symptômes initiaux, la nécessité de biopsie radiologique ou de chirurgie non biopsique diagnostique et l'importance des comorbidités. L'âge, le performans status, le lieu de résidence et les conditions socioprofessionnelles ou familiales n'influent pas sur les délais.

**Discussion-** Nos délais de prise en charge sont maîtrisés. Les données sociales ne sont que trop peu accessibles pour établir un lien dans les inégalités d'accès aux soins. Le temps humain est trop important pour un recueil et une analyse des délais en routine. La nécessité de définition d'un parcours de soins stéréotypé, afin d'établir une évaluation semi-automatique de délais pertinents, nous impose une restriction à une analyse aux stades localisés et aux cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.

**Mots clés :** cancer broncho-pulmonaire, délais de prise en charge, délai référent, inégalité d'accès aux soins.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de  
Pharmacie

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses  
! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

