

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Pneumologie.

**Impact sur la survie du délai
diagnostic des cancers
bronchopulmonaires stade
IV**

SUYRE Théo

Né le 27/10/1996 à Niort (79)

Sous la direction du Docteur **WILLEMIN Marie Capucine**

Membres du jury

Monsieur le Professeur GAGNADOUX Frédéric	Président
Madame le Docteur WILLEMIN Marie Capucine	Directrice
Madame le Professeur COPIN Marie Christine	Membre
Monsieur le Docteur JUSTEAU Grégoire	Membre
Madame le Docteur AMMI Myriam	Membre

Soutenue publiquement le :
04 octobre 2024

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Suyre Théo,
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **28/07/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrais pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerais les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrais et les perfectionnerais pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine

DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
DUVAL Olivier	HOSPITALIERE	
DUVERGER Philippe	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
EVEILLARD Mathieu	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
FAURE Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOUQUET Olivier	ANATOMIE	Médecine
FURBER Alain	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	CARDIOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PNEUMOLOGIE	Médecine
GUARDIOLA Philippe	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUILET David	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
HAMY Antoine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HENNI Samir	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
	HOSPITALIERE	
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOUEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
	HOSPITALIERE	
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie

PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie

BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUD Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie

PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST / MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Au professeur Gagnadoux, merci d'avoir encadré ma formation en pneumologie au CHU d'Angers et d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Au Dr Willemin, pour m'avoir inculqué une grande rigueur dans mon travail et pour avoir été un véritable modèle de compassion et d'empathie. Merci également pour l'encadrement et le soutien apportés tout au long de ce travail de thèse.

Au Pr. Copin, au Dr Justeau, et au Dr Ammi pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Aux médecins du service de pneumologie du Mans, pour leur accompagnement bienveillant lors de mes débuts en tant qu'interne.

Aux pneumologues du CHU d'Angers, pour m'avoir accueilli et formé au cours de ces quatre années. C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés.

Aux infirmières de pneumologie, pour m'avoir accompagné en tant que jeune interne et pour être une équipe formidable, joviale et investie.

Aux médecins et infirmières de l'ICO, pour avoir participé à ma formation d'oncologue.

Aux médecins et paramédicaux de réanimation médicale, pour avoir animé mon envie d'apprendre toujours plus et de m'améliorer dans mon travail.

À l'Internemans, tous ces amis qui ont pris une place si précieuse dans ma vie : Emma, Aurélia, Ariane, Marie, Julien, Maxence, Solenne, Antoine, Etienne, Victorine. Merci Chloé et Adèle qui sont là depuis plusieurs années maintenant.

À ces cointernes qui sont également devenus des amis,

À l'ICO, Clémence, Antoine, Hugo, Laurie, Marina, Quentin, Céline, Mathilde pour ces nombreux moments passés autour d'un verre.

En réanimation, Tom, Emilie, Baptiste, Gaël, Josépha, Margaux, Lucie, Madjid, Caroline, MC, Maxime, Maëlle, Pierre, Quentin. Pour avoir été si solidaires et bienveillants. Merci de m'avoir donné l'envie de me dépasser.

En pneumologie, Juliette, Dorsaf, Anaé, Séverine, Léa, Laurane, Jérémie, Jean, Alexis, Manon et Alexandra.

À Claire, Baptiste, Marion, Rose et Laura, pour avoir égayé chaque jour de cet internat par votre humour, votre gentillesse et votre joie de vivre communicative.

À mon trinôme des premières heures, mon plus grand soutien au cours de ces quatre années. Merci Quentin et Manu d'être deux collègues sur lesquels je peux toujours compter et deux amis dont je ne pourrais plus me passer. Les semestres ensemble se terminent, mais certainement pas nos rendez-vous au Velenjak.

À PE et Clara, qui sont rapidement devenus mes compagnons d'aventures. Votre curiosité et votre audace m'inspirent au quotidien.

REMERCIEMENTS

À Ségolène, merci d'être la plus belle rencontre que la vie m'ait offerte, avec ta gentillesse authentique et inspirante.

À Léa, merci d'être cette source d'énergie et de vie que tu sais si bien communiquer.

À Guillaume, qui lit en moi comme dans un livre ouvert, qui m'a toujours soutenu et qui a toujours su me dire quand j'avais tort (alors que je pense souvent avoir raison).

À ma grand-mère qui a toujours su m'accueillir et une pensée à mon grand-père qui est présent dans mon cœur à cet instant.

À mes parents, merci de m'avoir donné les armes et la force d'être la personne que j'ai choisi de devenir. Merci de m'avoir transmis votre ouverture sur le monde et votre curiosité. Merci d'être présent dans les bons et dans les mauvais moments.

À Maé et Tom, merci d'avoir accompagné votre grand frère, qui n'est pas toujours facile à supporter, mais qui vous aime profondément.

Liste des abréviations

18-FDG	18-fluoro-désoxy-glucose
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FOGD	Fibroscopie oesogastroduodénale
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
IQR	Interquartile ranger
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
NRG1	Neuroregulin 1
NTRK	Neurotrophic receptor tyrosine kinase
PD1	Programmed cell death protein 1
PDL1	Programmed death ligand 1
RAND	Research and development
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
STK11	Serine/threonine kinase 11
TAP	Thoraco-abdomino-pelvien
TEP	Tomographie par émission de positrons

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

- 1. Données épidémiologiques du cancer bronchopulmonaire en France**
- 2. Prise en charge diagnostique du cancer bronchopulmonaire**
- 3. Traitement des CBNPC de stade IV**
- 4. Impact du délai de prise en charge dans le CBNPC**

MÉTHODES

- 1. Autorisations réglementaires**
- 2. Les patients**
- 3. Définitions et critères de jugement**
- 4. Analyses statistiques**

RÉSULTATS

- 1. Présentation des délais**
- 2. Caractéristiques de la population et facteurs pronostiques**
- 3. Caractéristiques des patients et allongement du délai de traitement**
- 4. Délai de traitement et survie**
- 5. Délai secondaire et survie**
- 6. Délai de traitement et survie chez les patients vivants à un an**

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

RESUME

INTRODUCTION

1. Données épidémiologiques du cancer bronchopulmonaire en France

Le cancer du poumon est un enjeu de santé publique majeur. Avec 52 777 nouveaux cas en France en 2023, il est le troisième cancer le plus fréquent et le premier en termes de mortalité. Le taux de survie à 5 ans est estimé à 20%, tous stades confondus (pour un diagnostic entre 2010 et 2015) (1). La forme histologique prédominante est le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui représente environ 90% des cas, parmi lesquels on retrouve une majorité d'adénocarcinomes (2).

En l'absence de dépistage organisé validé, la mortalité reste impactée par un diagnostic souvent tardif. Au diagnostic, les patients présentent un cancer bronchopulmonaire à un stade métastatique (ou stade IV) dans 57,6% des cas en 2020 en France. Les patients diagnostiqués avec un cancer du poumon de stade IV présentent une mortalité à un mois de 11% et de 29% à trois mois, contre respectivement 0,9% et 3% pour ceux présentant un cancer du poumon à un stade localisé (stades I et II). Enfin, elle était de 3% et 9,6% pour les patients avec un cancer du poumon de stade localement avancé (stades III) (2). Les patients ayant un cancer du poumon de stade avancé présentent donc une forte mortalité précoce.

Dans la cohorte KBP-2010, étudiant les cancers pulmonaires diagnostiqués en 2010, la survie médiane des cancers bronchiques non à petites cellules est de 9,5 mois et la survie à 5 ans de 13,8%. Le risque de décès est diminué de 8% comparé à la cohorte KBP-2000 (3). Cette amélioration de la survie peut s'expliquer par l'amélioration des outils diagnostics (Biologie

moléculaire, TEP scanner) et l'apparition de nouvelles thérapeutiques. Dans une autre étude française, la survie à 3 ans pour les diagnostics au stade IV (en 2004) n'est que de 2% pour les carcinomes épidermoïdes et 7% pour les adénocarcinomes (4).

Les facteurs de risque de mortalité mis en évidence dans la cohorte KBP-2010 étaient l'âge avancé, le sexe masculin, le tabagisme, un mauvais performans status (PS), le stade TNM avancé et l'histologie avec un plus mauvais pronostic pour les cancers à grandes et petites cellules, sans différence significative entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes (3).

2. Prise en charge diagnostique du cancer bronchopulmonaire

La prise en charge initiale du cancer du poumon s'articule autour de deux objectifs principaux : obtenir un diagnostic anatomopathologique et réaliser le bilan d'extension de la néoplasie (5).

Le diagnostic anatomopathologique peut s'obtenir grâce à la réalisation de biopsies endobronchiques par bronchoscopie pour des lésions centrales et larges. L'écho-endoscopie bronchique permet la réalisation de biopsies de tumeur et/ou d'adénopathies médiastino-hiliaires et peut également être utile à la stadification des tumeurs localement avancées. Pour des lésions périphériques, un abord per cutané sous contrôle échographique ou scanographique peut être proposé. Une approche chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas (médiastinoscopie, vidéothoracoscopie, ...). Enfin, une biopsie et/ou exérèse d'une lésion secondaire peut permettre d'obtenir le diagnostic.

L'étude du prélèvement ainsi obtenu par des techniques d'anatomopathologie et de biologie moléculaire permet de poser un diagnostic histologique et d'en établir un profil moléculaire. Il est alors réalisé par immunohistochimie la quantification de l'expression, par les cellules tumorales, de la protéine transmembranaire *programmed-death ligand 1* (PD-L1). Cette protéine est un composant du point de contrôle de l'immunité et constitue un marqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie. Pour les CBNPC non épidermoïdes (hors faible tabagisme), il est recommandé au minimum de rechercher une mutation de *l'epidermal growth factor receptor* (EGFR), des fusions RET et des réarrangements des gènes *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) ou ROS1. D'autres mutations peuvent être recherchées en pratique courante (KRAS, HER2, BRAF, MET, NTRK1/2/3, NRG1, RB1, STK11, TP53, KEAP1). En pratique, la recherche des mutations des gènes KRAS, MET et BRAF est réalisée de manière systématique, car leur identification a un impact thérapeutique.

La stratégie thérapeutique dépendra également du stade de la maladie et nécessite un bilan d'extension complet. Le stade TNM (annexe 1) se compose de trois éléments. Le stade T est défini par la taille de la lésion primitive et par son extension aux structures adjacentes. Le stade N dépend de l'envahissement ganglionnaire thoracique et cervical. Le stade M renseigne sur l'extension métastatique de la maladie.

Le bilan d'extension doit comprendre au minimum un scanner thoracique et abdominal permettant l'analyse du foie, des reins et des surrénales. La réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM cérébrale ou un scanner cérébral avec injection de produit de contraste) est recommandée pour rechercher des lésions secondaires cérébrales. La réalisation d'une tomodensitométrie par émission de positrons (TEP) au ¹⁸FDG couplée au scanner est justifiée,

en cas de stade localisé ou localement avancé, pour éliminer la présence de métastases occultes et pour préciser la stadification N.

Au décours de l'ensemble de ces examens, il est possible de déterminer le TNM et le stade de maladie néoplasique (annexe 2) : localisé, localement avancé et disséminé.

3. Traitement du CBNPC de stade IV

À la suite du diagnostic anatomopathologique et moléculaire, un patient présentant une maladie disséminée bénéficiera d'un traitement systémique si celui-ci est possible (5).

En l'absence de mutation d'intérêt thérapeutique, le traitement de première intention s'articule autour de chimiothérapies cytotoxiques et d'immunothérapies par inhibiteurs de checkpoint immunitaire (annexes 3 et 4). Si le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est supérieur ou égal à 50%, il peut être proposé une immunothérapie de type anti-PD-1 ou anti PD-L1 seule. Dans les autres cas, la référence est un doublet de chimiothérapie comprenant un sel de platine associé à un anti-PD-1, en l'absence de contre-indication.

Pour les tumeurs avec une mutation cible de l'EGFR, une fusion RET (6), ou un réarrangement ALK ou ROS1, un traitement par thérapie ciblée de type inhibiteur de tyrosine kinase est recommandé en première intention (annexe 5).

Le traitement systémique est envisageable pour les patients avec un PS allant de 0 à 2. Pour les patients présentant un état général trop altéré, la balance bénéfice/risque est le plus souvent défavorable et il peut être proposé des soins de support exclusifs après discussion pluridisciplinaire.

4. Impact du délai de prise en charge dans le CBNPC

Le délai entre la découverte du cancer et le début de traitement est un paramètre important à prendre en compte. Il s'agit d'une période durant laquelle la tumeur peut progresser, sachant que le stade de la maladie est lié à la survie des patients.

La British Thoracic Society a émis en 1998 des recommandations concernant le délai pour obtenir une consultation spécialisée (< 7 jours), un diagnostic (moins de deux semaines) et la mise en traitement (moins de 8 semaines en cas de chirurgie, moins de 7 jours pour un traitement systémique) (7). Ces recommandations diffèrent des indices de qualités proposés par la RAND Corporation en 2000. Ces derniers recommandent l'obtention d'un diagnostic histologique dans les 2 mois suivant la découverte radiologique du cancer ; un traitement par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie dans les 6 semaines suivant l'obtention du diagnostic histologique et, en cas de métastases cérébrales à traiter, une chirurgie ou une radiothérapie dans les 2 semaines (8). Enfin, l'équipe hollandaise de *Hermens et al.* a proposé un délai de moins de 21 jours entre la consultation en pneumologie et l'obtention d'un diagnostic anatomo-pathologique et d'un bilan d'extension complet. Ils recommandent une mise en traitement moins de 35 jours après la rencontre avec le spécialiste (9) (Annexe 6).

La réduction des délais de prise en charge est l'un des axes des plans cancers et de la stratégie décennale de lutte contre les cancers de l'institut national du cancer en France (10). L'organisation mondiale de la santé met aussi l'accent sur la nécessité de réduire les délais de diagnostic et de mise en traitement sans préciser de durée (11).

Un premier délai peut être considéré entre l'apparition de symptômes et la découverte d'une image suspecte de cancer. Entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation spécialisée, un tiers des patients avec un cancer pulmonaire aura au moins trois consultations en soins primaires, contre seulement 2,9% des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cela est dû à une non spécificité des symptômes (toux, dyspnée, altération de l'état général,...), qui peuvent être sous-estimés par les patients et les médecins et considérés comme secondaires au tabagisme, contrairement à des cancers avec des symptômes plus visibles comme le cancer du sein ou le mélanome (12). Il est retrouvé une diminution de la survie associée à un raccourcissement de ce délai dans l'étude de *Tørring et al* (13). Les patients avec les symptômes les plus « alarmants » bénéficiaient d'un délai plus court, mais présentaient également un pronostic plus sombre.

Lorsque le cancer pulmonaire est suspecté, le patient est adressé à un spécialiste (oncologue ou pneumologue). Un deuxième délai peut être défini de cette première rencontre jusqu'à la mise en traitement. Il est mis en évidence une amélioration de la survie lorsque ce délai est réduit chez les patients avec un cancer de stade précoce (14-17). Dans une cohorte de 363 863 patients de stade I et II, le risque de décès à 5 ans augmente respectivement de 3,2% et de 1,6% pour chaque semaine supplémentaire de délai (14). Paradoxalement, il est souvent retrouvé une aggravation du pronostic lorsque le délai de traitement est réduit chez les patients

avec un cancer de stade avancé (13,15-20). Il faut noter que la définition du délai de traitement varie d'une étude à l'autre.

Plusieurs facteurs ont été mis en lien avec l'allongement du délai de traitement : le sexe masculin, les ethnies non caucasiennes dans les études américaines, l'âge avancé, les nombreuses comorbidités, le milieu rural, le niveau d'éducation plus bas, les soins en centre universitaire, l'antécédent de cancer, l'année du diagnostic, et le traitement par radiothérapie (14-16). L'impact de ces facteurs varie selon le stade du cancer, la démarche diagnostique et thérapeutique. Par exemple, la présence de comorbidités risque d'augmenter le nombre d'examens nécessaires chez un patient ayant un cancer accessible à un traitement chirurgical. A contrario, l'impact de ce facteur semble moindre chez un patient avec un cancer de stade IV. L'étude de *Gould et al.* retrouve un lien entre la diminution du délai diagnostic et l'hospitalisation des patients dans les sept jours suivant la suspicion initiale (18). Cela peut expliquer en partie les résultats paradoxaux. Les patients avec une présentation plus « aigüe » et grave de la maladie bénéficient d'un diagnostic et d'une mise en traitement en urgence mais gardent un pronostic plus sombre. L'équipe de *Gomez et al.* retrouve cet effet paradoxal dans les stades avancés chez les patients décédés la première année. Passé un an, les patients survivants avec un délai de traitement plus court voient leur survie augmenter (15). Une autre explication peut être un biais de classement concernant le stade TNM. Dans les études, le stade TNM est défini au terme du bilan d'extension ou à l'obtention de l'histologie. Certains patients ont pu voir ce stade progresser entre la découverte du cancer et la fin du bilan pré-thérapeutique, peut-être à cause du délai de réalisation de celui-ci. Or, si un cancer devient stade IV à cause d'un délai de prise en charge trop long, le patient aura un meilleur pronostic qu'un patient avec un cancer de stade IV dès la découverte du cancer (21).

Le paysage en oncologie thoracique s'est grandement modifié durant les dernières années avec l'apparition de l'immunothérapie : en 2015 en deuxième ligne (22,23), puis l'association chimio-immunothérapie en première ligne en 2018 (24,25), et l'apparition de nouvelles thérapies ciblées. Le pronostic de certains patients, dont ceux avec des cancers de stade IV, s'est vu amélioré avec ces modifications de pratiques. En parallèle, les délais ont pu s'allonger par la complexification du bilan initial (TEP, biologie moléculaire, ...).

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'impact du délai à la mise en traitement sur la survie chez les patients avec un CBNPC de stade IV et d'évaluer les facteurs responsables de ces délais.

MÉTHODES

1. Autorisations réglementaires

Le protocole de l'étude a été validé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) du CHU d'Angers (n° ar24-0039v0) le 19 avril 2024 et par le Comité d'éthique du CHU d'Angers (N° 2024_071) le 19 avril 2024.

2. Les patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique à partir des dossiers médicaux des patients suivis et traités dans le service de Pneumologie du CHU d'Angers. Il a été inclus tous les patients majeurs, ayant eu un diagnostic histologique de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2022. Les critères d'exclusion étaient : un antécédent de cancer broncho-pulmonaire de moins de 2 ans, la prise en charge palliative exclusive avant tout traitement anti-cancéreux et le décès avant le début du traitement anti-cancéreux.

Le screening des patients a été réalisé à partir de la base de données locale ESME Cancer broncho-pulmonaire. Il s'agit d'une base de données nationale qui répertorie l'ensemble des patients diagnostiqués pour un cancer en pneumologie au CHU d'Angers. Le recueil des données était ensuite fait à partir des dossiers médicaux du CHU d'Angers. En l'absence d'information dans le dossier médical, la date de décès était recueillie via le moteur de recherche matchID, basé sur la source des fichiers de décès de l'INSEE (de 1970 à aujourd'hui). Les données des patients étaient recueillies jusqu'au 01/05/2024 compris.

3. Définitions et critères de jugement

L'objectif de cette étude était de rechercher si l'allongement du délai entre le premier contact avec un pneumologue et la mise en traitement avait un impact négatif sur la survie des patients. Ce délai sera appelé « délai de traitement » (figure 1). Le premier contact avec un pneumologue était soit la date d'entrée dans le service de pneumologie, soit la date de la première consultation avec le pneumologue. Ce délai était considéré comme allongé au-delà de 35 jours selon les critères de *Hermens et al.* (9).

Dans la majorité des cas, les patients sont adressés au spécialiste après avoir authentifié le cancer radiologiquement. En considérant qu'un délai raisonnable entre la découverte du cancer sur un scanner et le premier contact avec le pneumologue devrait être maximum de sept jours selon la British Thoracic Society, le délai entre le scanner thoracique et la mise en traitement devrait être de 42 jours ou moins. Nous avons donc étudié la relation entre ce deuxième délai, que nous appellerons « délai secondaire », et la survie.

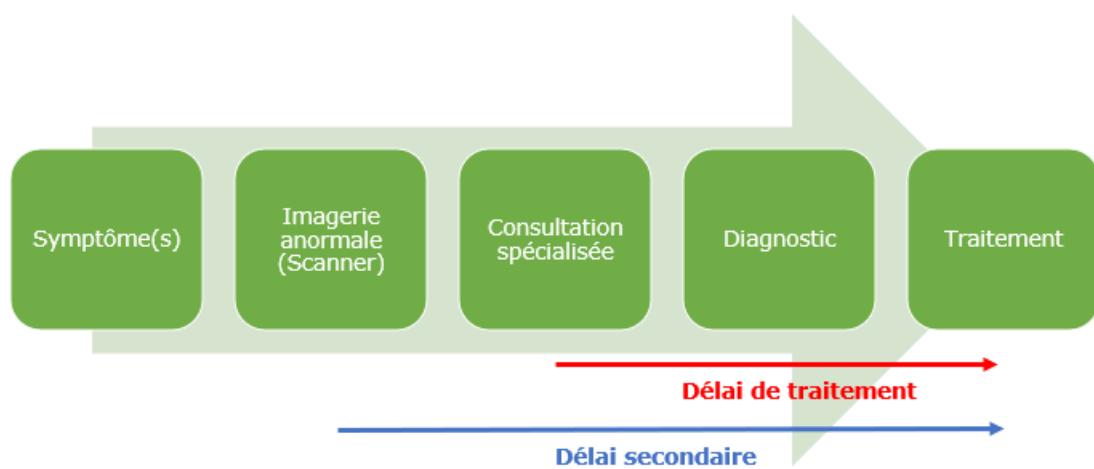


Figure 1 – Définition des délais.

La population étudiée a un pronostic grevé par une mortalité précoce importante qui pourrait être indépendante du délai de prise en charge par le spécialiste et plutôt en lien avec un long délai entre l'apparition du cancer et la rencontre avec le pneumologue. Nous avons donc également étudié l'impact du délai de traitement sur la survie chez les patients vivants au moins un an après ce premier contact.

Les données caractéristiques des patients sont relevées dans les dossiers médicaux. Il a été recueilli les dates du scanner TAP, du scanner cérébral, de la TEP, de la première rencontre avec un pneumologue, de l'examen permettant le diagnostic, la date des comptes rendus anatopathologiques et de biologie moléculaire, et la date de mise en traitement. Les comorbidités des patients sont intégrées au score de comorbidité de Charlson Dayo qui comprend l'âge, les antécédents cardiovasculaires, neurologiques, respiratoires, de maladies systémiques, hépatiques, ulcérées, hématologiques, tumorales, rénales et enfin le SIDA. Le performans status était relevé à la première rencontre avec un spécialiste et à la mise en traitement.

4. Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel de biostatistique pvalue.io. La survie est calculée à partir du premier contact avec le spécialiste jusqu'au décès. En l'absence de décès, les données sont censurées au 1^{er} mai 2024. Les délais négatifs par inversion de la séquence diagnostique classique de prise en charge ont été mis à zéro. Par exemple si un patient avait

déjà bénéficié d'une TEP avant de rencontrer un pneumologue, le délai rencontre – TEP était de zéro.

La survie a été calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Il a été recherché le lien entre les caractéristiques des patients et la mortalité par un test de logrank. Nous avons ensuite étudié la relation entre ces caractéristiques et l'allongement du délai de traitement par un test du Chi2. Le lien entre le délai de traitement ou le délai secondaire avec la survie a d'abord été réalisé en analyse univarié à l'aide d'un test de Logrank. Dans un second temps, il a été réalisé une analyse de survie multivariée à l'aide d'un modèle de Cox, en prenant en compte l'âge, l'index de comorbidité de Charlson, l'hospitalisation avant traitement, le sexe et le type de traitement reçu. Les variables d'ajustements sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les patients avec un cancer broncho-pulmonaire. Le seuil de significativité était à 0,05 (test bilatéral).

RÉSULTATS

1. Présentation des délais

Nous avons recueilli les données de 177 patients diagnostiqués en 2021 et 2022.

Le délai de traitement (Rencontre avec le pneumologue – mise en traitement) était en moyenne de 33,3 jours et le délai médian était de 26 jours IQR[17 ; 43]. Cent-vingt patients ont reçu un traitement en 35 jours ou moins après le premier contact avec un spécialiste ce qui représente 68% de la cohorte, contre 57 patients (32%) traités en plus de 35 jours.

Le délai moyen entre le premier scanner et la mise en traitement était de 42,6 jours et le délai médian de 33 jours IQR [24 ; 49]. Ces deux délais comprennent l'ensemble du bilan diagnostique et d'extension. Les délais moyens et médians pour chacun de ces sous-délais sont répertoriés dans le tableau I.

Tableau I – Délais moyens et médians de prise en charge (N = Nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles).

Délai (jours)	Moyenne (écart-type)	Médiane (Interquartile)	Minimum	Maximum	N
Pneumologue - Traitement	33,3 (25,0)	26 [17 ; 43]	1	158	177
TDM thoracique - Traitement	42,6 (37,4)	33 [24 ; 49]	3	389	176
Pneumologue - Anatomopathologie	18,4 (20,7)	12 [7 ; 22]	0	140	175
Anatomopathologie - Traitement	16,1 (12,6)	13,0 [8 ; 20]	0	69	175
Examen diagnostic - Anatomopathologie	5,70 (2,13)	6 [4 ; 7]	2	13	175
Examen diagnostic - Biologie moléculaire	19,3 (7,9)	18 [16 ; 22]	0	73	120
TDM thoracique - Pneumologue	10,3 (23,2)	5 [2 ; 13]	0	281	176
Pneumologue - TEP	21,6 (22,2)	16 [8 ; 26]	0	99	62
Pneumologue - TDM cérébrale	8,99 (15,9)	3 [0 ; 12]	0	104	157
Pneumologue - Examen diagnostic	13,5 (20)	6 [2 ; 17]	0	137	176

2. Caractéristiques de la population et facteurs pronostiques

L'âge moyen des patients était de 65,6 ans et il s'agissait principalement d'hommes et de patients comorbides. L'anatomopathologie qui prédominait largement était l'adénocarcinome. Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient pleuropulmonaires, puis osseuses. Plus de la moitié a été hospitalisé avant de recevoir son premier traitement anti-cancéreux. Le diagnostic était obtenu dès le premier examen dans 61% des cas. Les premières lignes de traitement les plus proposées étaient la chimiothérapie (37%) et la chimio-immunothérapie (36%), puis l'immunothérapie (19%), et les thérapies ciblées (8,5%).

La survie globale à 2 ans était de 31%, avec une médiane de suivi de 407 jours [330 ; 459] (Figure 2).

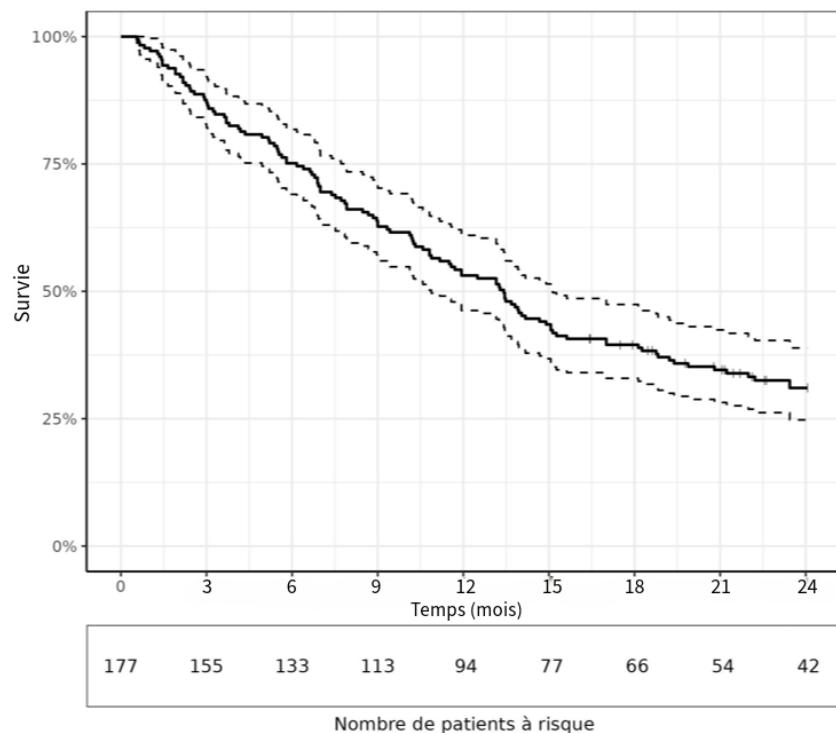


Figure 2 – Survie globale à 2 ans.

La mortalité était significativement associée aux variables suivantes : l'histologie de type carcinome épidermoïde, les index de comorbidités >1, le délai de traitement court, l'hospitalisation avant traitement, la présence de métastases cérébrales et osseuses, la faible expression de PD-L1, l'absence de TEP et un performans status plus avancé (Tableau II).

Tableau II : Caractéristiques des patients et survie à 2 ans.

Caractéristiques		Nombre	Nombre	Taux de survie à 2	p value
		de patients	de décès	ans (IC 95%)	
Age (années)	<= 65	82 (46%)	50	38,1% (28,8 ; 50,5)	p = 0,28
	65 - 70	37 (21%)	26	26,4% (14,7 ; 47,5)	-
	70 - 75	41 (23%)	31	24,1% (14 ; 41,7)	-
	> 75	17 (9,6%)	13	22,1% (8,71 ; 55,8)	-
Sexe	Femmes	59 (33%)	38	33,7% (23,2 ; 48,9)	p = 0,29
	Hommes	118 (67%)	82	29,6% (22,3 ; 39,4)	-
PS au traitement	0	28 (25%)	12	55,1% (38,9 ; 78,2)	p < 0,001
	1	68 (61%)	47	29,3% (20 ; 42,9)	-
	2	12 (11%)	9	25% (9,38 ; 66,6)	-
	3	3 (3%)	3	0%	-
Index de comorbidité	0 ou 1	31 (18%)	16	48,2% (33,4 ; 69,5)	p = 0,041
	> 1	146 (82%)	104	27,3% (20,7 ; 35,9)	-
Antécédents de cancer	Non	140 (79%)	99	28,6% (22 ; 37,3)	p = 0,18
	Oui	37 (21%)	21	40,1% (26,2 ; 61,3)	-
Hospitalisation avant traitement	Non	72 (41%)	41	42,2% (32,1 ; 55,6)	p < 0,001
	Oui	105 (59%)	79	23,2% (16,1 ; 33,3)	-
Anatomopathologie	Adénocarcinome	145 (82%)	95	33,6% (26,6 ; 42,4)	p < 0,001
	Carcinome épidermoïde	27 (15%)	20	22,3% (10,4 ; 48,1)	-
	Non à petite cellule	5 (2,8%)	5	-	-
PDL1	0%	53 (32%)	43	18,7% (10,6 ; 32,9)	p = 0,028
	1-49%	44 (27%)	31	26,7% (15,8 ; 45)	-
	50-100%	67 (41%)	37	44% (33,4 ; 57,9)	-

Tableau II (suite) : Caractéristiques des patients et survie à 2 ans.

Caractéristiques		Nombre de patients	Nombre de décès	Taux de survie à 2 ans (IC 95%)	p value
Délai de traitement	<= 35j	120 (68%)	89	24,8% (18 ; 34,1)	p < 0,001
	> 35j	57 (32%)	31	44,3% (32,8 ; 59,7)	-
Délai secondaire	<= 42j	114 (65%)	86	22,8% (16 ; 32,5)	p < 0,001
	> 42j	62 (35%)	33	46,1% (35,1 ; 60,6)	-
Plus d'un examen diagnostique nécessaire	Non	107 (61%)	76	27% (19,5 ; 37,4)	p = 0,4
	Oui	69 (39%)	44	35,8% (26 ; 49,3)	-
TEP	Non	115 (65%)	85	24,5% (17,5 ; 34,2)	p < 0,001
	Oui	62 (35%)	35	42,7% (31,9 ; 57,3)	-
Traitements	Chimio-immunothérapie	63 (36%)	42	31,4% (21,4 ; 46)	p = 0,61
	Chimiothérapie	65 (37%)	46	28,8% (19,6 ; 42,4)	-
	Immunothérapie	34 (19%)	22	35% (22,1 ; 55,5)	-
	Inhibiteur de tyrosine kinase	15 (8,5%)	10	29,2% (12,3 ; 69)	-
Métastase(s) cérébrale(s)	Non	138 (78%)	77	36,1% (28,4 ; 46)	p = 0,023
	Oui	39 (22%)	42	19,9% (11,5 ; 34,6)	-
Métastase(s) hépatique(s)	Non	137 (77%)	92	31,4% (24,3 ; 40,5)	p = 0,18
	Oui	40 (23%)	28	29,8% (18,5 ; 48,1)	-
Métastase(s) osseuse(s)	Non	110 (62%)	69	36,1% (28 ; 46,6)	p < 0,001
	Oui	67 (38%)	51	23% (14,6 ; 36)	-
Métastase(s) pulmonaire(s)	Non	83 (47%)	58	29,4% (20,9 ; 41,3)	p = 0,33
	Oui	94 (53%)	62	32,5% (24,1 ; 43,9)	-
Métastase(s) Surrénale(s)	Non	130 (73%)	84	33,4% (27 ; 43,9)	p = 0,1
	Oui	47 (27%)	36	21,1% (11,8 ; 37,7)	-
Métastase(s) Autre(s)	Non	138 (78%)	95	30% (23,1 ; 39)	p = 0,88
	Oui	39 (22%)	25	34,6% (22,2 ; 54)	-

3. Lien entre les caractéristiques des patients et l'allongement du délai de traitement

Les facteurs qui allongeaient significativement le délai de mise en traitement (Tableau III) étaient l'antécédent de cancer, les comorbidités, la réalisation d'une TEP, la nécessité de plus d'un examen diagnostique pour obtenir une anatomopathologie. L'hospitalisation avant traitement diminuait significativement ce délai.

Tableau III : Caractéristiques des patients et allongement du délai de traitement.

Caractéristiques	Nombre De patients	Délai <= 35j	Délais > 35j (%)	P value
				<= 35j
				patients
Age (années)	<= 65	82 (46%)	60 (50%)	22 (39%)
	65 - 70	37 (21%)	22 (18%)	15 (26%)
	70 - 75	41 (23%)	25 (21%)	16 (28%)
	> 75	17 (9,6%)	13 (11%)	4 (7%)
Sexe	Femmes	59 (33%)	42 (35%)	17 (30%)
	Hommes	118 (67%)	78 (65%)	40 (70%)
Index de comorbidité	0 ou 1	31 (18%)	26 (22%)	5 (9%)
	> 1	146 (82%)	94 (78%)	52 (91%)
Antécédents de cancer	Non	140 (79%)	102 (85%)	38 (67%)
	Oui	37 (21%)	18 (15%)	19 (33%)
Hospitalisation avant traitement	Non	72 (41%)	40 (33%)	32 (56%)
	Oui	105 (59%)	80 (67%)	25 (44%)
Réalisation d'une TEP	Non	115 (65%)	90 (75%)	25 (44%)
	Oui	62 (35%)	30 (25%)	32 (56%)
Plus d'un examen diagnostique nécessaire	Non	107 (61%)	92 (77%)	15 (26%)
	Oui	69 (39%)	27 (23%)	42 (74%)
Traitements	Chimio-immunothérapie	63 (36%)	44 (37%)	19 (33%)
	Chimiothérapie	65 (37%)	42 (35%)	23 (40%)
	Immunothérapie	34 (19%)	23 (19%)	11 (19%)
	Inhibiteur de tyrosine kinase	15 (8,5%)	11 (9,2%)	4 (7%)
Anatomopathologie	Adénocarcinome	145 (82%)	100 (83%)	45 (79%)
	Carcinome épidermoïde	27 (15%)	16 (13%)	11 (11%)
	Non à petite cellule	5 (2,8%)	4 (3,3%)	1 (1,8%)

Tableau III (suite) : Caractéristiques des patients et allongement du délai de traitement.

Caractéristiques		Nombre	Délai	Délais	P value
		De	<= 35j	> 35j (%)	
patients					
Type d'examen diagnostic	Biopsie bronchique par endoscopie	70 (40%)	56 (47%)	14 (26%)	-
	Echo-endoscopie bronchique	18 (10%)	12 (10%)	6 (11%)	
	Ponction trans-thoracique sous scanner	38 (22%)	10 (8%)	28 (51%)	-
	Ponction trans-thoracique sous échographie	6 (3%)	6 (5%)	0 (0%)	-
	Ponction pleurale	15 (9%)	13 (11%)	2 (4%)	
	Biopsie de métastase	22 (13%)	19 (16%)	3 (6%)	-
	Echo FOGD	1 (0,006%)	1 (0,8%)	0 (0%)	-
	Médiastinoscopie	1 (0,006%)	0 (0%)	1 (2%)	-
	Thoracoscopie	1 (0,006%)	1 (0,8%)	0 (0%)	-
					-
Motif d'hospitalisation	Altération de l'état général	10 (10%)	9 (11%)	1 (4%)	-
	Atélectasie	7 (7%)	5 (6%)	2 (8%)	-
	Douleur(s) osseuse(s)	19 (18%)	17 (21%)	2 (8%)	-
	Douleur thoracique	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	-
	Embolie pulmonaire	6 (6%)	2 (3%)	4 (16%)	-
	Epidurite	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	-
	Hémoptysie	5 (5%)	2 (3%)	3 (12%)	-
	Hypercalcémie	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	-
	Métastase(s) cérébrale(s)	18 (17%)	14 (18%)	4 (16%)	-
	symptomatique(s)				-
	Pleurésie	18 (17%)	13 (16%)	5 (20%)	-
	Syndrome cave supérieur	3 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	-
	Autre	14 (13%)	10 (13%)	4 (16%)	-

4. Délai de traitement et survie

Il était retrouvé une amélioration significative de la survie lorsque le délai entre le premier contact avec un pneumologue et la mise en traitement était de plus de 35 jours. Pour cette population, la survie à deux ans était de 44,3% [32,8 ; 59,7] contre 24,8% [18 ; 34,1] ($p < 0,001$) chez les patients pris en charge en 35 jours ou moins (figure 3).

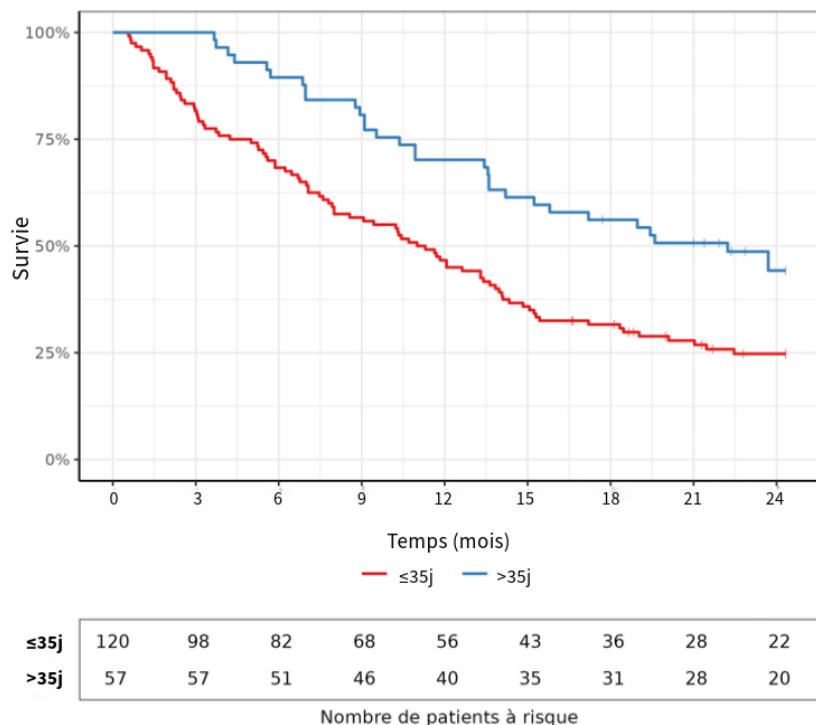


Figure 3 : Survie à 2 ans selon le délai de traitement.

Au risque de 5%, après ajustement sur l'âge, l'index de comorbidité de Charlson, l'hospitalisation avant traitement, le sexe et le type de traitement reçu, l'allongement du délai restait un facteur protecteur en termes de survie avec un Hazard ratio de 0,483 [0,315 ; 0,738] ($p < 0,001$) (figure 4).

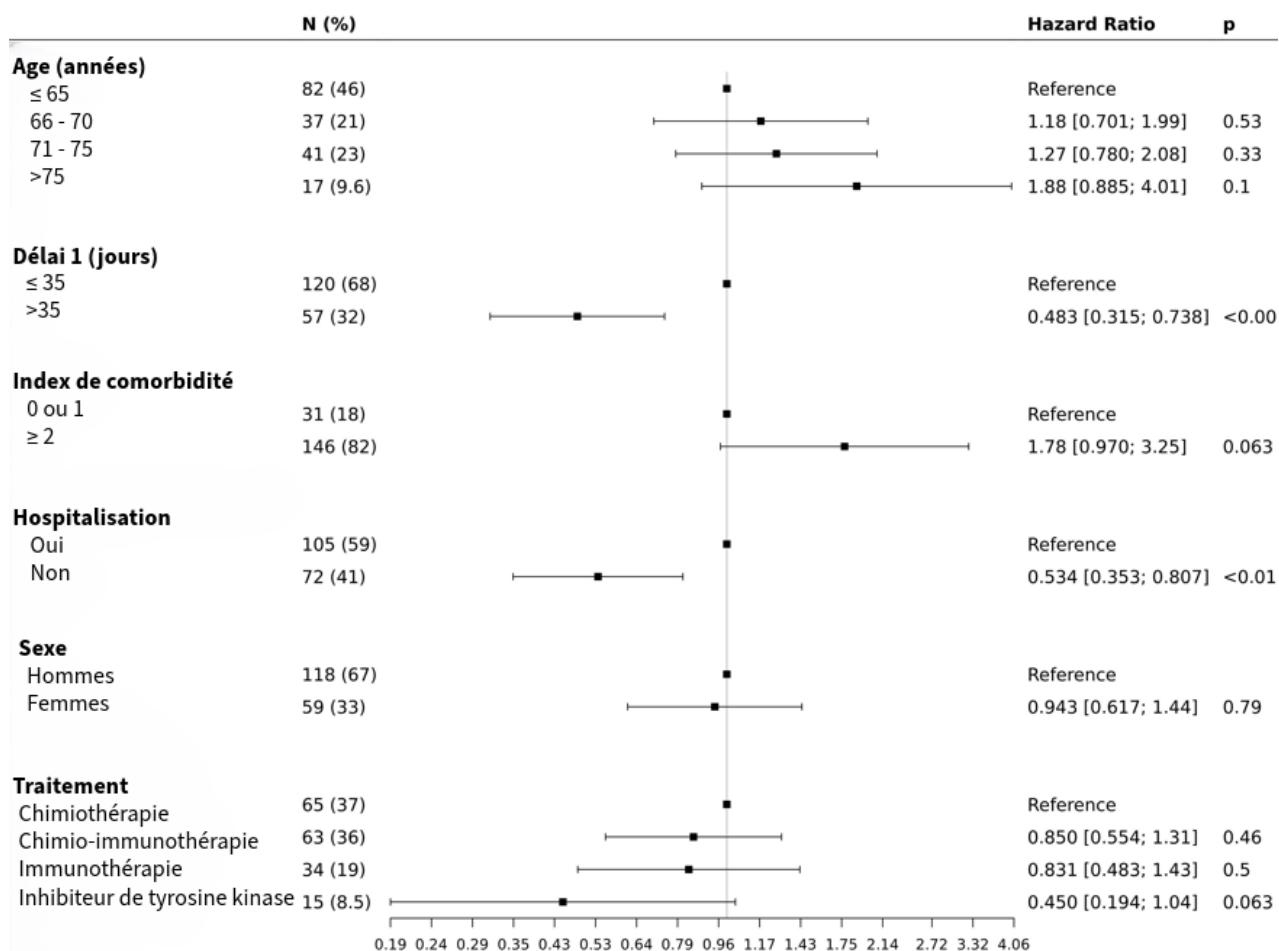


Figure 4 : Analyse multivariée du lien entre le délai de traitement et la survie.

Délai 1 = Délai de traitement

5. Délai secondaire et survie

Les résultats concernant ce deuxième délai prenant en compte la première découverte du cancer restaient similaires aux précédents. En cas de délai de 42 jours maximum, la survie à 2 ans était de 22,8% [16 ; 32,5] contre 46,1% [35,1 ; 60,6] ($p<0,001$) en dehors de ce délai (figure 5).

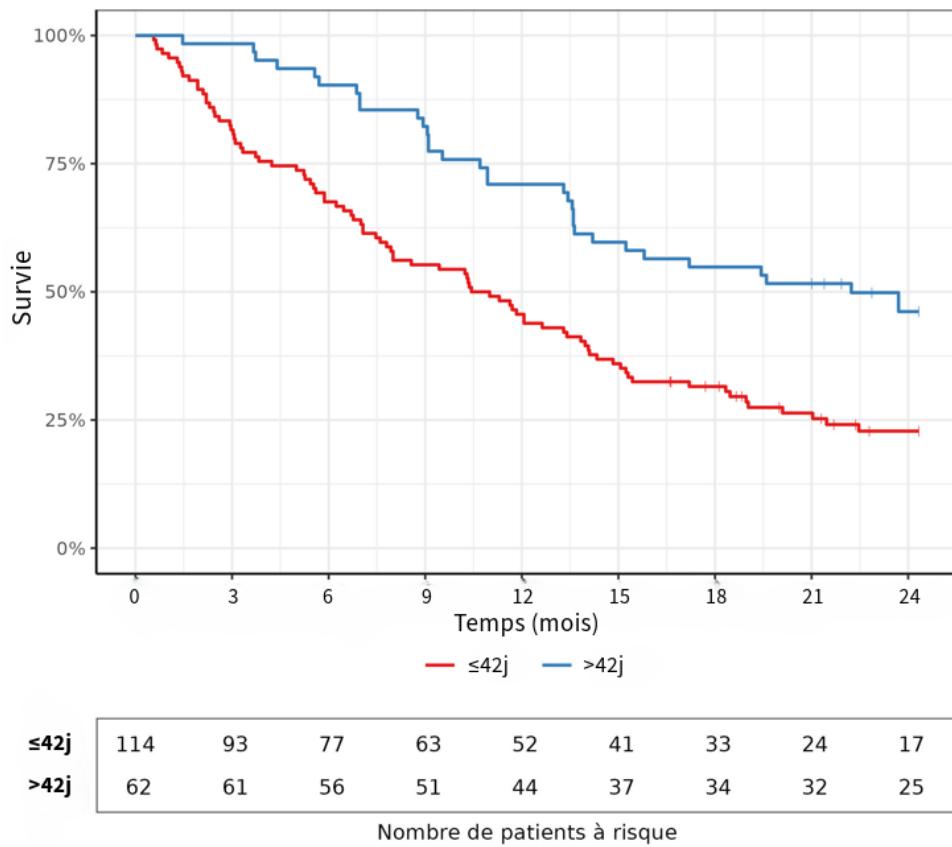


Figure 5 : Survie à 2 ans selon le délai secondaire.

Les résultats après ajustements étaient aussi en faveur de l'amélioration de la survie pour les patients traités plus tardivement (Hazard ratio 0,452 [0,299 ;0,684] (p<0,001)) (figure 6).

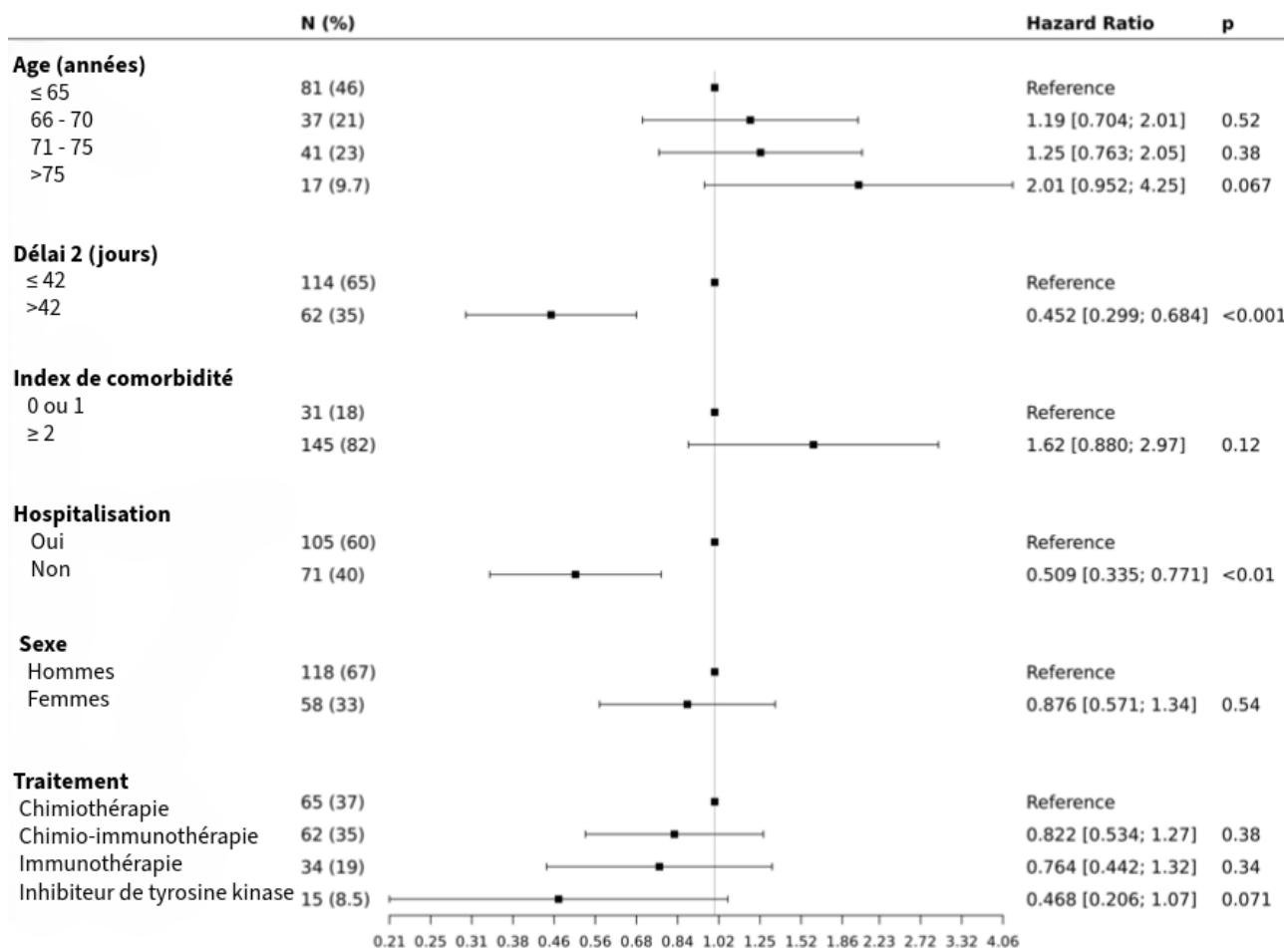


Figure 6 : Analyse multivariée du lien entre le délai secondaire et la survie.

Délai 2 = Délai secondaire

6. Délai de traitement et survie chez les patients vivants à un an.

En considérant les patients survivants au moins un an après le premier contact en pneumologie, la relation délai de traitement et survie n'était plus significative. 93 patients avaient une survie supérieure à un an. La survie était de 55% [42,7 ; 70,8] à 2 ans pour les patients avec un délai ≤ 35 jours, contre 61,3% [47 ; 76,8] (p = 0,32) pour ceux avec un délai > 35 jours.

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'étude des différents délais au CHU d'Angers permet de mettre en évidence une homogénéité dans les pratiques locales. Le délai de mise en traitement depuis le premier contact avec un spécialiste était inférieur à 35 jours pour 68% des patients. La majorité était donc prise en charge selon les critères de qualité de soins proposés (9). Il existe quelques délais « extrêmes », puisque le délai maximum était de 158 jours. Sur les quatre patients ayant reçu un traitement à plus de 100 jours, un a eu un retard en lien avec une maladie onco-hématologique concomitante, un autre avait une maladie peu évoluée avec un délai entre la rencontre du spécialiste et l'examen diagnostique long. Pour les deux derniers, il était initialement suspecté une pathologie infectieuse recontrôlée à quelques mois par un scanner. Le délai de traitement médian était de 26 jours. Ce même délai était de 24 jours dans une étude réalisée au CHU de Toulouse pour des patients tous stades confondus réalisée entre 2008 et 2009 (26). Nous savons que les délais sont plus longs pour les stades localisés et localement avancés. Cela s'explique probablement par un bilan diagnostique et d'extension plus exhaustif qui entraîne un allongement des délais au fil des années.

Le délai médian entre le premier scanner et le traitement était de 33 jours dans notre cohorte. Dans l'étude du CHU de Toulouse, ce délai était de 5,7 semaines, soit 40 jours (26). De même, une étude menée par l'institut national du cancer (INCa) dans les régions d'Alsace et du Poitou-Charentes chez des patients diagnostiqués d'un cancer pulmonaire tous stades et toutes anatomo-pathologies confondues retrouve un délai moyen de traitement à partir de la première imagerie de 49,1 jours contre 42,6 jours dans notre cohorte (27). Il est à noter que toute première imagerie anormale était considérée comme le début du délai dans ces deux études.

Par manque de données dans certains dossiers, il a été fait le choix de relever uniquement les scanners et non les radiographies thoraciques.

La mise en traitement était plus longue que les recommandations de la British Thoracic Society, puisque le délai médian à partir de l'obtention de l'anatomopathologie était de 13 jours, contre moins de 7 jours recommandés (7). Au CHU de Caen pour les stades IV toutes anatomopathologies, ce délai médian était de 22 jours (28).

Le délai médian de réalisation de l'examen diagnostique était de 6 jours. 75% des patients bénéficiaient d'un examen diagnostique en 17 jours ou moins, malgré la nécessité de plus d'un examen pour obtenir une anatomopathologie chez 39% des patients. Il semble possible de réduire le délai de traitement en choisissant l'examen le plus rentable d'emblée. En effet, 51% des patients dépassant le délai de traitement de 35 jours ont eu une ponction sous scanner diagnostique. Cela peut être dû à une difficulté d'accès ou bien à la réalisation de la ponction en deuxième intention après d'autres examens non rentables. Cet allongement du délai par la réalisation d'une ponction sous scanner avait été mis en évidence au CHU de Caen, tandis que le délai était plus court lorsque le diagnostic était réalisé par fibroscopie bronchique ou par écho-endoscopie bronchique, ce qui semble similaire dans notre étude (28). Depuis plusieurs années, l'anatomopathologie prédominante devient l'adénocarcinome, de localisation plus périphérique qui peut mettre en défaut ces deux dernières techniques (2).

Les délais d'obtention des résultats anatomopathologiques étaient très homogènes avec une médiane de 6 jours. Le délai des résultats de biologie moléculaire médian était de 18 jours. Celui-ci s'est raccourci depuis peu avec la réalisation des analyses sur le CHU. Pendant la période de recueil des données, cette analyse était faite en dehors du centre. Ce changement

a cependant probablement peu d'impact, puisque le délai n'était pas impacté par l'anatomopathologie. Les patients avec un carcinome non épidermoïde étaient traités dans les mêmes délais car le résultat de la biologie moléculaire n'est pas forcément attendu pour débuter un traitement systémique. Ce délai médian était de 23 jours au CHU de Caen (28).

Nos résultats mettent en évidence une diminution de la survie chez les patients avec un CBNPC de stade IV, traités dans les délais recommandés. Cet effet paradoxal persistait malgré l'ajustement sur l'âge, les comorbidités, le sexe, le traitement et la gravité initiale de la maladie. L'entrée dans la maladie était considérée comme aiguë et grave en cas d'hospitalisation avant la mise en traitement.

Les études précédemment réalisées retrouvaient déjà une aggravation du pronostic en cas de mise en traitement rapide chez les patients avec une maladie disséminée au diagnostic, contrairement aux résultats des stades localisés (15–20). Il est suspecté un biais induit par des prises en charge plus rapides chez les patients les plus graves et au plus mauvais pronostic. L'entrée aiguë dans la maladie n'était pas prise en compte dans les analyses statistiques de ces études. Malgré cela, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une amélioration de la survie par le raccourcissement du délai de prise en charge.

Il est probable que ce seul critère ne suffise pas à discriminer les patients ayant une entrée dans la maladie plus aiguë et grave. Premièrement, les motifs d'hospitalisation sont variés et de pronostics variables. Le premier motif d'hospitalisation de notre étude était les douleurs osseuses. Il s'agit d'une problématique plutôt fonctionnelle et n'engageant pas autant le pronostic à court terme qu'une hémoptysie, un syndrome cave supérieur ou une embolie pulmonaire. Un même motif d'hospitalisation peut être plus ou moins grave, comme la

présence d'une métastase cérébrale unique avec un léger déficit comparé à un engagement cérébral d'emblée. La définition des patients graves au diagnostic est difficile à établir. Celle-ci doit comprendre de multiples facteurs initiaux radiologiques, biologiques, l'état général du patient et ses comorbidités.

35% des patients ont bénéficié d'une TEP, qui allongeait significativement le délai de traitement, mais témoignait aussi probablement d'une maladie moins grave. En effet, elle était significativement associée à une diminution de la mortalité. Elle est théoriquement réalisée chez les patients suspects d'avoir une maladie localisée ou localement avancée. Cela explique la prise en charge plus longue de patients avec une maladie moins grave au diagnostic, pouvant expliquer une partie du résultat paradoxal de cette étude. Dans cette étude, il est probable que parmi les patients non hospitalisés, la gravité initiale de la maladie n'a pas été correctement caractérisée. L'étude de *Gould et al.* avait retrouvé une association indépendante des symptômes évocateurs de métastases avec la réduction du délai de traitement (18). Cette donnée peut certainement aider à discriminer les patients plus graves indépendamment de l'hospitalisation.

La grande variabilité des présentations cliniques des cancers de stades IV au diagnostic est souvent due à la longue durée entre l'apparition des symptômes et le diagnostic. Cette durée n'est pas étudiée dans notre étude, mais il est décrit des délais très variables dans la littérature (13,26,29,30). Il a également été retrouvé une variabilité de ce délai selon le début des symptômes en lien avec le cancer perçus par le patient et par le médecin généraliste, le second étant plus long (29).

Une dernière hypothèse est celle de l'optimisation des soins de support dans l'attente du traitement. Les données de cette étude ne permettent pas de faire ressortir cette information, mais il est possible que l'optimisation, notamment de l'état nutritionnel, permette une mise en traitement dans de meilleures conditions.

Les résultats chez les patients ayant survécu au moins un an permettent d'évaluer le bénéfice d'un délai court, temps nécessaire pour observer un bénéfice des traitements. En effet, la mortalité précoce est très présente dans cette population. En parallèle, les nouveaux traitements comme l'immunothérapie ou les thérapies ciblées peuvent donner de longues réponses. Les résultats de cette étude n'étaient pas significatifs. Comparé à l'étude de l'équipe de Gomez et al (15) retrouvant une inversion de l'effet paradoxal, le nombre de patients étudiés était assez faible avec un manque de puissance statistique. En effet, sur les 177 patients, seul 93 avaient une survie d'au moins un an.

Les caractéristiques des patients étaient comparables à la population française diagnostiquée d'un cancer bronchopulmonaire en termes de sexe ratio, d'âge, d'anatomopathologie (2). Le traitement de première ligne par chimiothérapie seule a été aussi souvent proposé que la chimio-immunothérapie qui est actuellement la référence.

Le lien entre l'allongement du délai de traitement avec la présence de comorbidités et la réalisation d'une TEP était similaire aux études précédemment réalisées (15,16,28). L'âge avancé est parfois retrouvé comme un facteur d'allongement du délai (15,16,26-28). Dans cette étude, il y avait une proportion plus importante de sujets jeunes dans le groupe des délais courts sans que la différence ne soit significative. Le sexe des patients n'avait pas

d'impact sur le délai de traitement, tandis qu'il a été montré un allongement de ce délai chez les hommes dans d'autres études (26).

Les forces de cette étude sont la prise en compte de l'hospitalisation avant traitement comme facteur pronostic indépendant de mortalité. Elle permet également d'actualiser les données concernant les délais de prise en charge et leur relation avec la survie dans une population de patients qui bénéficie de traitements nouveaux en comparaison des anciennes études. Les patients étaient diagnostiqués au plus tôt 3 ans et demi avant la période de recueil des données et les traitements recommandés sont toujours d'actualité. L'étude des stades IV uniquement a permis le recueil d'une plus grande population pour laquelle un lien paradoxal entre survie et délai a souvent été retrouvé. L'exclusion des cancers bronchiques à petites cellules a augmenté l'homogénéité des temps de doublement. En effet, il s'agit de cancers avec une évolution plus rapide et plus agressive, n'ayant probablement pas la même relation avec les délais de prise en charge.

Cette étude présente des faiblesses. L'effectif était de 177 patients, ce qui limite la puissance statistique bien que le recueil ait été réalisé sur 2 ans. Il n'a pu être étudié que la survie à 2 ans. Dans les études sur les délais en oncologie thoracique, il est plus souvent étudié la survie à 5 ans. Il s'agit d'une étude monocentrique ne reflétant que les délais de prise en charge au CHU d'Angers, pouvant différer par rapport à d'autres régions ou d'autres centres (non universitaires, privés). Comme toute étude rétrospective, les données manquantes sont plus importantes. Les données manquantes concernant les dates sont peu nombreuses. Il manque essentiellement des informations concernant le Performans status à la première rencontre. Par conséquent, cette donnée n'a pas pu être exploitée. Elle aurait pu montrer un impact négatif du délai sur l'état général entre la consultation et le traitement. Comme expliqué

précédemment, la définition des patients « plus graves » au diagnostic parmi l'ensemble des stades IV est insuffisante dans cette étude, ce qui n'a pas permis de trouver de lien entre la prise en charge rapide et l'amélioration de la survie. L'utilisation des seuils de délais définis par l'équipe de *Hermens et al* (9) est arbitraire puisqu'il s'agit d'un consensus. D'autres études ont utilisé des seuils tout aussi arbitraires (14-17), certaines ont utilisé les quartiles et les médianes comme seuils (13,19). Le délai principal était parfois très court (jusqu'à 1 jour) puisque le bilan pré-thérapeutique a pu être réalisé en dehors de la pneumologie. C'est pour pallier ce biais que le délai secondaire a été étudié.

Il est important de connaître ces délais impactant le pronostic des patients afin d'optimiser les recommandations de bonnes pratiques. La pratique en oncologie et notamment en oncologie thoracique évolue rapidement et ces délais peuvent se voir allongés (14), tandis que l'avènement de nouvelles thérapeutiques permet d'améliorer la survie des patients. Il est par exemple maintenant proposé à certains patients avec un cancer localisé de recevoir un traitement néoadjuvant avant la prise en charge locale. Le délai chez ces patients entre le diagnostic et le traitement curatif se voit allongé en raison de la nécessité d'une preuve histologique plus difficile à obtenir compte tenu du caractère localisé, pour une survie améliorée (32).

Dans l'objectif d'améliorer les délais en oncologie, des programmes de diagnostic rapide ont été mis en place. Le programme « Time to Treat » instauré en 2004 au Canada prévoyait des consultations spécialisées dédiées à la découverte de lésions suspectes de cancer avec des pneumologues ou des chirurgiens thoraciques selon la présentation (33). À la suite de la consultation, des créneaux de scanner et de fibroscopie bronchique étaient dédiés à ce programme afin d'optimiser les délais. Un coordinateur avait été employé pour s'occuper

entièrement de ce programme. Les délais médians d'accès à la consultation spécialisée sont passés de 17 jours à 4 jours. Le délai médian entre la consultation et le scanner était de 3 jours contre 52 avant le programme. La durée médiane depuis la suspicion initiale jusqu'au diagnostic est passée de 128 jours à 20 jours grâce au programme « Time to Treat ».

Une étude rétrospective sur l'un des premiers parcours « opacité(s) thoracique(s) suspecte(s) » de France a été réalisée au CHU de Tenon (34). L'objectif de cette consultation est de rencontrer rapidement les patients en consultation spécialisée et de faire l'ensemble du bilan en quelques jours, organisé sur des hospitalisations de jour, à l'image du programme « Time to treat ». Ce programme a permis d'obtenir un délai médian d'accès à la consultation spécialisée de 4 jours, un délai global (de l'imagerie suspecte au traitement) médian de 49 jours et 40 jours en cas de chimiothérapie. Le délai médian de traitement à partir de la première consultation spécialisée pour les patients traités par chimiothérapie était de 27 jours, ce qui reste comparable aux résultats de notre étude. Ce même délai en cas de chirurgie était de 48 jours. L'avantage de ce programme est essentiellement l'accès rapide à la consultation spécialisée et l'amélioration des délais « intra-hospitaliers » certainement plus bénéfiques en cas de chirurgie. En effet, ce traitement nécessite plus de bilans pré-thérapeutiques. La mise en place de ce programme nécessite le déploiement d'une infirmière de coordination dédiée. Il faut aussi prendre en compte que les délais de diagnostic et de traitement induisent de l'anxiété chez les patients et leurs proches. En effet, l'attente et le défaut de coordination des soins en oncologie sont l'une des plaintes principales des patients qui perçoivent le cancer comme une urgence (31).

En conclusion, cette étude a permis de montrer que les délais de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV sont proches des recommandations consensuelles et assez homogènes. Il n'a pas été démontré d'amélioration de la survie par le raccourcissement des délais de prise en charge, mais au contraire une aggravation du pronostic. Il est difficile de conclure à un effet néfaste de la rapidité de la prise en charge et ce résultat est très probablement dû à un mauvais contrôle des biais présents, en lien avec une population probablement plus grave lorsque le délai est court.

Garder pour objectif une optimisation des délais doit rester l'une des priorités.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon#toc-le-cancer-du-poumon-en-chiffres>
2. Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Temblement-Grangerat D, Meyer N, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health – Eur.* 1 nov 2022;22. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanepo/article/PIIS2666-7762\(22\)00188-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepo/article/PIIS2666-7762(22)00188-0/fulltext)
3. Debieuvre D, Locher C, Asselain B, Dayen C, Molinier O, Falchero L, et al. Evidence of slight improvement in five-year survival in non-small-cell lung cancer over the last 10 years: Results of the French KBP-CPHG real-world studies. *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2019;106(4):283-92.
4. Colonna M. Epidémiologie du cancer du poumon en France : incidence, mortalité et survie (tendance et situation actuelle). *Rev Mal Respir Actual*. 1 sept 2016;8(5):308-18.
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29:iv192-237.
6. Haute Autorité de Santé. RETSEVMO (selpercatinib) - Cancer bronchique non à petites cellules. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3508489/fr/retsevmo-selpercatinib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules
7. BTS Recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. *Thorax*. juin 1998;53(Suppl 1):S1-8.
8. Asch SM, Kerr EA, Hamilton EG, Reifel JL, McGlynn EA. Quality of Care for Oncologic Conditions and HIV: A Review of the Literature and Quality Indicators. RAND Corporation; 2000 janv. Disponible sur: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1281.html
9. Hermens RPMG, Ouwens MMTJ, Vonk-Okhuijsen SY, van der Wel Y, Tjan-Heijnen VCG, van den Broek LD, et al. Development of quality indicators for diagnosis and treatment of patients with non-small cell lung cancer: a first step toward implementing a multidisciplinary, evidence-based guideline. *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2006;54(1):117-24.
10. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
11. Ensuring quality cancer treatment. Disponible sur: <https://www.who.int/activities/ensuring-quality-treatment-for-cancer>

12. Lyratzopoulos G, Abel GA, McPhail S, Neal RD, Rubin GP. Measures of promptness of cancer diagnosis in primary care: secondary analysis of national audit data on patients with 18 common and rarer cancers. *Br J Cancer*. 19 févr 2013;108(3):686-90.
13. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: A cohort study in primary care. *Eur J Cancer*. 1 juin 2013;49(9):2187-98.
14. Khorana AA, Tullio K, Elson P, Pennell NA, Grobmyer SR, Kalady MF, et al. Time to initial cancer treatment in the United States and association with survival over time: An observational study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213209.
15. Gomez DR, Liao KP, Swisher SG, Blumenschein GR, Erasmus JJ, Buchholz TA, et al. Time to treatment as a quality metric in lung cancer: Staging studies, time to treatment, and patient survival. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mai 2015;115(2):257-63.
16. Cushman TR, Jones B, Akhavan D, Rusthoven CG, Verma V, Salgia R, et al. The Effects of Time to Treatment Initiation for Patients With Non-small-cell Lung Cancer in the United States. *Clin Lung Cancer*. 1 janv 2021;22(1):e84-97.
17. Kasymjanova G, Small D, Cohen V, Jagoe RT, Batist G, Sateren W, et al. Lung cancer care trajectory at a Canadian centre: an evaluation of how wait times affect clinical outcomes. *Curr Oncol*. oct 2017;24(5):302-9.
18. Gould MK, Ghaus SJ, Olsson JK, Schultz EM. Timeliness of Care in Veterans With Non-small Cell Lung Cancer. *CHEST*. 1 mai 2008;133(5):1167-73.
19. Salomaa ER, Sällinen S, Hiekkainen H, Liippo K. Delays in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. *CHEST*. 1 oct 2005;128(4):2282-8.
20. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. janv 2004;59(1):45-9.
21. Zuniga PVS, Ost DE. Impact of Delays in Lung Cancer Treatment on Survival. *Chest*. nov 2021;160(5):1934-58.
22. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
23. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
24. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040-51.
25. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.

26. Leveque N, Brouchet L, Lepage B, Hermant C, Bigay-Game L, Plat G, et al. Analyse des délais de prise en charge des cancers thoraciques : étude prospective. *Rev Mal Respir.* 1 mars 2014;31(3):208-13.
27. Pourcel G, Ledesert B, Bousquet PJ, Ferrari C, Viguer J, Buzyn A. Délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France en 2011 et 2012. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2013;100(12):1237-50.
28. Deshayes S, Leite Ferreira D, Madelaine J, Oulkhouir Y, Campbell K, Fouquet H, et al. Étude D-CBP : Évaluation des délais de prise en charge du cancer broncho- pulmonaire au sein du service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique du CHU de Caen. *Rev Mal Respir.* nov 2021;38(9):894-903.
29. Smith SM, Campbell NC, MacLeod U, Lee AJ, Raja A, Wyke S, et al. Factors contributing to the time taken to consult with symptoms of lung cancer: a cross-sectional study. *Thorax.* 1 juin 2009;64(6):523-31.
30. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, Morris HC, Hall N, Mills K, et al. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer.* 31 mars 2015;112(Suppl 1):S6-13.
31. Wagner EH, Bowles EJA, Greene SM, Tuzzio L, Wiese CJ, Kirlin B, et al. The quality of cancer patient experience: perspectives of patients, family members, providers and experts. *BMJ Qual Saf.* 1 déc 2010;19(6):484-9.
32. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 26 mai 2022;386(21):1973-85.
33. Lo DS, Zeldin RA, Skrastins R, Fraser IM, Newman H, Monavvari A, et al. Time to treat: a system redesign focusing on decreasing the time from suspicion of lung cancer to diagnosis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* nov 2007;2(11):1001-6.
34. Millet F, Wislez M, Fallet V, Antoine M, Assouad J, Baud M, et al. Parcours de diagnostic rapide du cancer du poumon : évaluation à un an. *Rev Mal Respir.* 1 nov 2021;38(9):904-13.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Définition des délais	20
Figure 2 Survie globale à 2 ans	25
Figure 3 Survie à 2 ans selon le délai de traitement	31
Figure 4 Analyse multivariée du lien entre le délai de traitement et la survie	32
Figure 5 Survie à 2 ans selon le délai secondaire	33
Figure 6 Analyse multivariée du lien entre le délai secondaire et la survie	34

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I Délais moyens et médians de prise en charge	24
Tableau II (partie 1) Caractéristiques des patients et survie à 2 ans	26
Tableau II (partie 2) Caractéristiques des patients et survie à 2 ans	27
Tableau III (partie 1) Caractéristiques des patients et allongement du délai de traitement	29
Tableau III (partie 2) Caractéristiques des patients et allongement du délai de traitement	30

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION	11
1. Données épidémiologiques du cancer bronchopulmonaire en France	11
2. Prise en charge diagnostique du cancer bronchopulmonaire	12
3. Traitement des CBNPC de stade IV	14
4. Impact du délai de prise en charge dans le CBNPC.....	15
MÉTHODES	19
1. Autorisations réglementaire	19
2. Les patients.....	19
3. Définitions et critères de jugement	20
4. Analyses statistiques	21
RÉSULTATS	23
1. Présentation des délais	23
2. Caractéristiques de la population et facteurs pronostiques.....	24
3. Caractéristiques des patients et allongement du délai de traitement	28
4. Délai de traitement et survie	31
5. Délai secondaire et survie.....	32
6. Délai de traitement et survie chez les patients vivants à un an	34
DISCUSSION ET CONCLUSION	35
BIBLIOGRAPHIE.....	44
LISTE DES FIGURES	47
LISTE DES TABLEAUX.....	48
TABLE DES MATIERES	49
ANNEXES.....	I
RESUME	

ANNEXES

Annexe 1 – Classification TNM 8^e version de l’Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

Primary tumour (T)

TX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualised by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ^a
T1	Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e. not in the main bronchus) ^b
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma ^c
T1a	Tumour 1 cm or less in greatest dimension ^b
T1b	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension ^b
T1c	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm in greatest dimension ^b
T2	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features ^d -Involves main bronchus regardless of distance to the carina, but without involvement of the carina -Invades visceral pleura -Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region either involving part of or the entire lung
T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T2b	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm in greatest dimension or one that directly invades any of the following: parietal pleura, chest wall (including superior sulcus tumours) phrenic nerve, parietal pericardium; or separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumour more than 7 cm or of any size that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

Regional lymph nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

Distant metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion ^e
M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ ^f
M1c	Multiple extrathoracic metastasis in a single or multiple organs

^aTis includes adenocarcinoma *in situ* and squamous carcinoma *in situ*.

^bThe uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.

^cSolitary adenocarcinoma (not more than 3 cm in greatest dimension), with a predominantly lepidic pattern and not more than 5 mm invasion in greatest dimension in any one focus.

^dT2 tumours with these features are classified T2a if 4 cm or less, or if size cannot be determined and T2b if greater than 4 cm but not larger than 5 cm.

^eMost pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumour, and the fluid is non-bloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging descriptor.

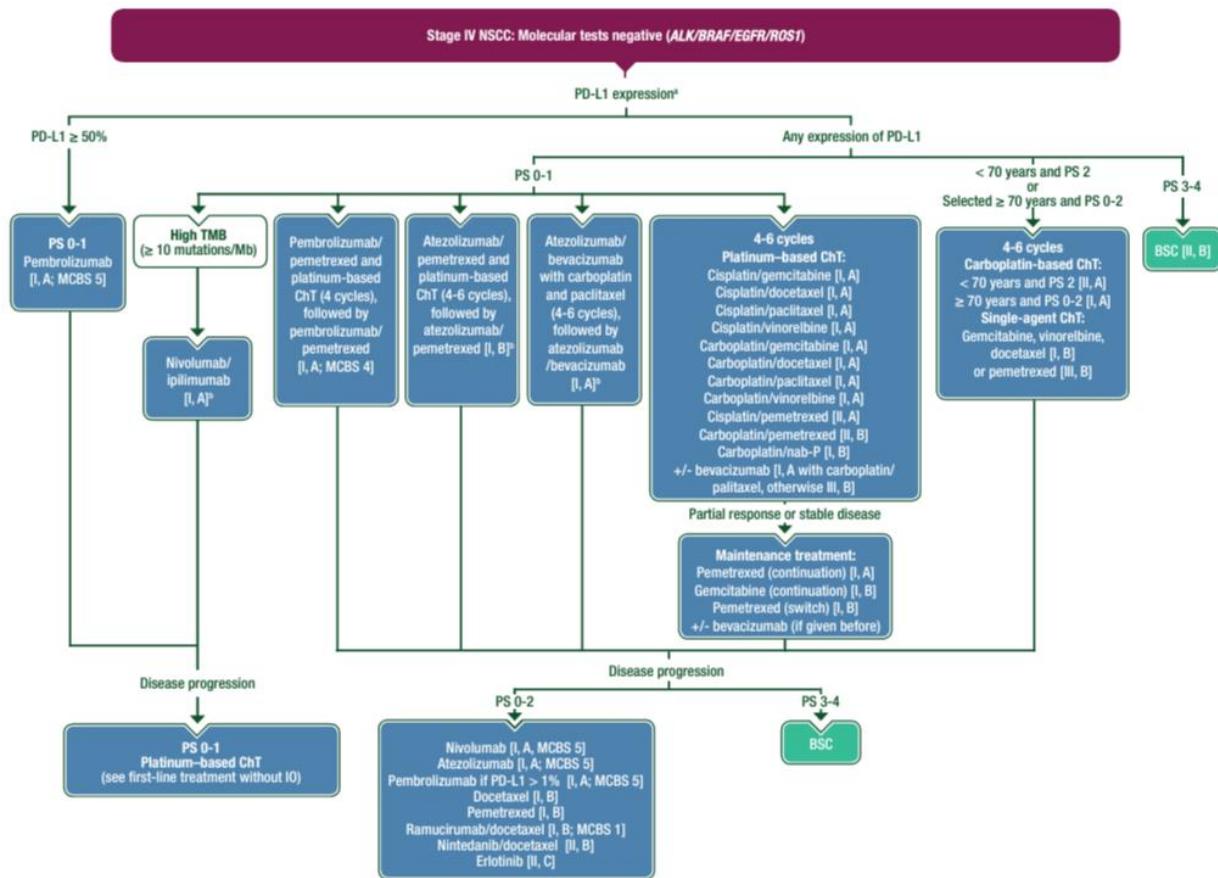
^fThis includes involvement of a single non-regional node.

TNM, tumour, node and metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.

Annexe 2 – Classification par stades du TNM 8^e version

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Annexe 3 – Algorithme de traitement de l'ESMO pour les cancers bronchopulmonaire non à petites cellules non épidermoïdes de stade IV sans mutation ALK/BRAF/EGFR/ROS1.

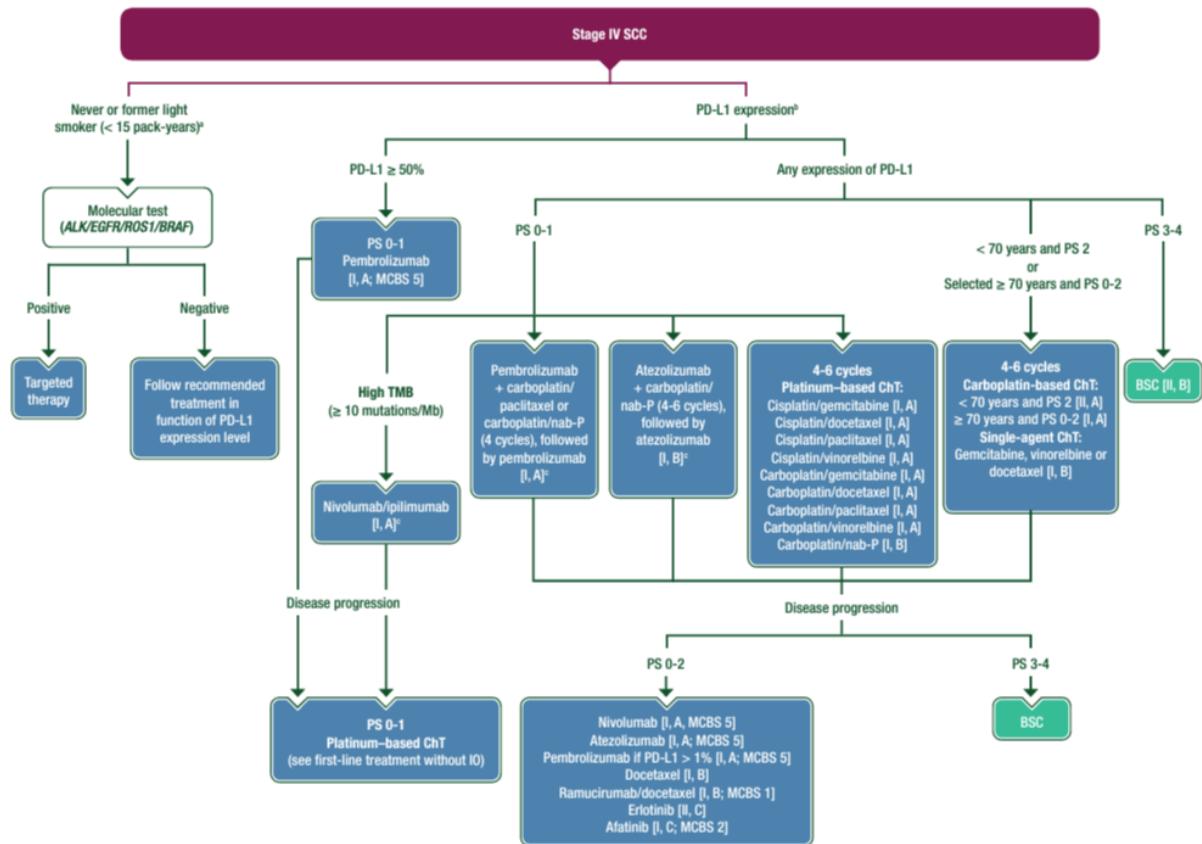


a. En l'absence de contre-indication et conditionné par l'accessibilité aux combinaison anti PD(L)1 et chimiothérapie à base de sel de platine, cette stratégie sera préférée à la chimiothérapie à base de sel de platine chez les patients avec un PS à 0-1 et un PDL1 < 50%. L'alternative si la charge mutationnelle peut être évaluée, le nivolumab associé à l'ipilimumab est préféré au doublet de chimiothérapie à base de sel de platine chez les patients avec un cancer bronchique non à petites cellules avec une charge mutationnelle élevée.

b. Non approuvé par l'EMA

ALK : anaplasique lymphoma kinase ; BSC : Best supportive care ; ChT : Chimiothérapie ; EGFR : Epidermal growth factor receptor ; EMA : European Medicines Agency ; IO : Immuno-oncologie ; Mb : Megabase ; MCBS : ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ; nab-P : Albumine-bound Paclitaxel ; NSCC : Non-squamous cell carcinoma ; NSCLC : Non-small lung cancer ; PD-1 : Programmed cell death protein 1 ; PD-L1 : Programmed death-ligand 1 ; PS : Performance status ; TMB : Tumour mutation burden

Annexe 4 - Algorithme de traitement de l'ESMO pour les cancers bronchopulmonaire non à petites cellules épidermoïdes de stade IV sans mutation ALK/BRAF/EGFR/ROS1



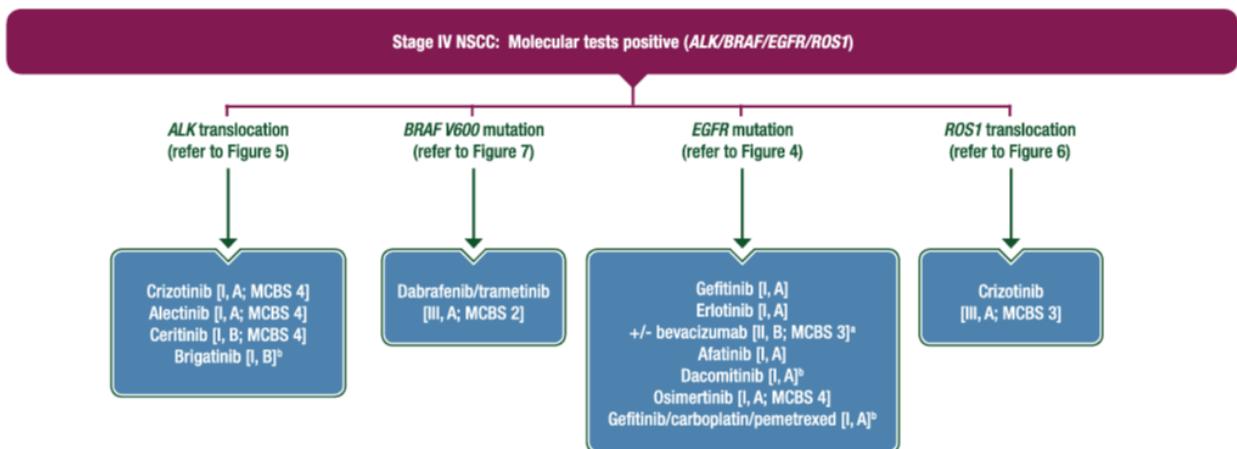
a. Le testing moléculaire n'est pas recommandé dans le carcinome épidermoïde, excepté chez les patients non-fumeur ou avec un faible tabagisme (< 15 Paquets-années)

b. En l'absence de contre-indication et conditionné par l'accessibilité aux combinaisons anti PD(L)1 et chimiothérapie à base de sel de platine, cette stratégie sera préférée à la chimiothérapie à base de sel de platine chez les patients avec un PS à 0-1 et un PDL1 < 50%. L'alternative si la charge mutationnelle peut être évaluée, le nivolumab associé à l'ipilimumab est préféré au doublet de chimiothérapie à base de sel de platine chez les patients avec un cancer bronchique non à petites cellules avec une charge mutationnelle élevée.

c. Non approuvé par l'EMA

ALK : anaplastic lymphoma kinase ; BSC : Best supportive care ; ChT : Chimiothérapie ; EGFR : Epidermal growth factor receptor ; EMA : European Medicines Agency ; IO : Immuno-oncologie ; Mb : Megabase ; MCBS : ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ; SCC : Squamous cell carcinoma ; NSCLC : Non-small lung cancer ; PD-1 : Programmed cell death protein 1 ; PD-L1 : Programmed death-ligand 1 ; PS : Performance status ; TMB : Tumour mutation burden

Annexe 5 - Algorithme de traitement de l'ESMO pour les cancers bronchopulmonaire non à petites cellules de stade IV avec une mutation ALK/BRAF/EGFR/ROS1.



a. MCBS score pour la combinaison du Bevacizumab avec le gefitinib ou l'erlotinib

b. Non approuvé par l'EMA

ALK : anaplasique lymphoma kinase ; EGFR : Epidermal growth factor receptor ; EMA : European Medicines Agency ; MCBS : ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ; NSCC : Non-squamous cell carcinoma

Annexe 6 – Tableaux des délais recommandées (en jours)

Intervalle	BTS	UKNHS	RAND Co.	ACCP	CCO	Hermens et al.
Adressage – Spécialiste	7	14				
Spécialiste – Diagnostic	30				35	21
Spécialiste – Traitement						35
Adressage – Traitement	62	62			60	
Spécialiste – Chirurgie	56			104	68	
Diagnostic – Chirurgien	60					
Chirurgien – Chirurgie	28				14-84	
Chirurgie – Chimio adjuvante	120			120		
Diagnostic – Traitement	28	30	42	35	52	
Diagnostic – Chimiothérapie	28	30	42	39		
Diagnostic – Radiothérapie			42			
RCP – Traitement hors chirurgie	7-28					

BTS = British Thoracic Society ; UKNHS = United Kingdom National Health Service ; RAND Co. = RAND Corporation ; ACCP = American College of Chest Physicians ; CCO = Cancer Care Ontario

Impact sur la survie du délai diagnostic des cancers bronchopulmonaires stade IV**RÉSUMÉ**

Le cancer du poumon métastatique reste associé à un pronostic sombre, et l'impact des délais de diagnostic et de traitement est encore mal compris. De nouvelles thérapies ont émergé, offrant à certains patients des survies prolongées. Cette étude vise à explorer la relation entre un allongement du délai de plus de 35 jours entre la première consultation avec un spécialiste et le début du traitement, et son impact sur la survie.

Les données ont été recueillies pour les cancers de stade IV traités au CHU d'Angers en 2021 et 2022. L'hospitalisation avant traitement a été prise en compte pour ajuster l'analyse en fonction de la gravité des patients.

La survie à deux ans était de 44,3 % dans les cas de délais prolongés, contre 24,8 % pour les délais recommandés ($p < 0,001$). En analyse multivariée, les délais prolongés restaient associés à une amélioration de la survie, avec un hazard ratio de 0,483 [0,315 ; 0,738]. Cependant, chez les patients ayant survécu au moins un an, l'étude n'a pas retrouvé de différence significative.

Le bénéfice d'une optimisation des délais n'a pas pu être démontré dans cette étude, probablement en raison d'un manque de contrôle des biais dans une population présentant des niveaux de gravité variables. Malgré cela, l'optimisation des délais doit demeurer une priorité dans la prise en charge des patients. Cette notion de délais optimaux évolue avec l'avènement de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques, qui peuvent modifier le temps de prise en charge

Mots-clés : Cancer pulmonaire métastatique ; délais

Impact of Diagnostic Delays on Survival in Stage IV Bronchopulmonary Cancers**ABSTRACT**

Metastatic lung cancer still carries a poor prognosis, and the impact of the diagnostic and treatment delay is currently poorly understood. New therapeutic options have emerged, allowing for longer survival in some patients. The objective of this study is to investigate the relationship between a delay of more than 35 days from the first encounter with a specialist to treatment and survival.

Data were collected from stage IV cancers treated at Angers University Hospital in 2021 and 2022. Pre-treatment hospitalization was considered to adjust for the severity of some patients' conditions.

The two-year survival rate was 44.3% in cases of prolonged delays compared to 24.8% for recommended delays ($p < 0.001$). In multivariate analysis, prolonged delays remained associated with improved survival, with a hazard ratio of 0.483 [0.315; 0.738]. However, the same study in patients surviving at least one year no longer found a significant difference.

The benefit of optimizing delays could not be demonstrated in this study. There is likely a lack of control for biases in a population with varying severity profiles. Optimizing delays should remain a priority in care management. This notion of optimal delays is evolving with the advent of new diagnostic and therapeutic techniques that can change the time required for treatment.

Keywords : Metastatic lung cancer ; delay ; timeliness

