



Délais diagnostiques des cancers de l'enfant : distribution, déterminants et conséquences

Jean-François Brasme

► To cite this version:

Jean-François Brasme. Délais diagnostiques des cancers de l'enfant : distribution, déterminants et conséquences. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. ⟨NNT : 2014PA11T062⟩. ⟨tel-01404597⟩

HAL Id: tel-01404597

<https://theses.hal.science/tel-01404597v1>

Submitted on 29 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 420 : SANTÉ PUBLIQUE PARIS SUD 11, PARIS DESCARTES

Laboratoire : Inserm UMR 1153
Recherche en Épidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPOPé)
Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité
Maternité de Port Royal, 53 avenue de l'Observatoire 75014 Paris, France

THÈSE DE DOCTORAT

SANTÉ PUBLIQUE - ÉPIDÉMIOLOGIE

par

Jean-François BRASME

Délais diagnostiques des cancers de l'enfant : distribution, déterminants et conséquences

Date de soutenance : 28 novembre 2014

Composition du jury :

Directeur de thèse :	Monsieur Martin CHALUMEAU Université Paris Descartes & Inserm U1153, Maternité de Port Royal, 53 avenue de l'Observatoire, 75014 Paris	PU-PH
Rapporteurs :	Monsieur Erik VON ELM Université de Lausanne & Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Biopôle 2, Route de la Corniche 10, CH-1010 Lausanne, Suisse	MD MSc FMH
	Monsieur Norbert IFRAH Université d'Angers & Service des maladies du sang, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers	PU-PH
Examineurs :	Madame Jacqueline CLAVEL , présidente du jury Université Paris Sud & Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Inserm U1018, Hôpital Paul Brousse, 16 Avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif	MD, PhD, Directeur de recherche Inserm
	Madame Sabine SARNACKI Université Paris Descartes & Service de Chirurgie Viscérale Infantile, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris	PU-PH
	Monsieur Guy LEVERGER Université Paris VI Pierre et Marie Curie & Service d'Hémo-immuno-oncologie, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75571 Paris	PU-PH

REMERCIEMENTS

Je remercie Monsieur Norbert IFRAH d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Votre implication dans l'amélioration de la qualité des soins, aussi bien depuis les responsabilités hospitalières qui sont les vôtres que de par votre expérience de clinicien, vous permet de porter sur mon travail un regard qui m'est précieux.

Je remercie Monsieur Erik VON ELM d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse sans connaître le candidat. Veuillez recevoir mon profond respect pour vos compétences épidémiologiques et toute ma gratitude pour votre avis éclairé.

Je remercie Madame Jacqueline CLAVEL d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Votre expertise dans l'épidémiologie des cancers de l'enfant et la qualité méthodologique de vos nombreux travaux sont pour moi une référence, et votre présence m'est chère.

Je remercie Madame Sabine SARNACKI d'avoir accepté d'être assesseur de cette thèse. Votre regard de clinicien et chirurgien experte dans le domaine des tumeurs de l'enfant m'est essentiel. Je suis honoré de votre présence et de votre appréciation de ce travail.

Je remercie Monsieur Guy LEVERGER d'avoir accepté d'être assesseur de cette thèse. Votre expérience d'onco-hématologue pédiatre, aussi bien dans la recherche que dans les soins, vous permet de faire sur ce travail une critique qui m'est précieuse.

Je remercie Monsieur Martin CHALUMEAU de m'avoir proposé ce travail doctoral et de sa confiance au fil des étapes. Ton imagination et ta rigueur nous ont permis de réaliser des travaux originaux et passionnants. Je regrette que la reprise des activités cliniques ne m'aient pas permis d'achever tous nos projets, mais j'espère poursuivre cette fructueuse et sympathique collaboration, que ce soit sur ce thème de recherche ou dans d'autres domaines de l'épidémiologie en oncologie pédiatrique.

Je tiens à remercier également :

- Monsieur Olivier HARTMANN. J'étais tout jeune interne dans votre service à l'Institut Gustave Roussy. Votre disparition prématurée a été un choc dans le monde de l'oncologie pédiatrique. Je voudrais continuer à faire vivre les valeurs que vous avez prônées à travers votre exemple de dévouement, d'engagement et de générosité.

- Monsieur Dominique GENDREL. Vous avez marqué mon parcours d'interne puis de chef de clinique, à travers ce que vous m'avez transmis sur le plan des connaissances de la pédiatrie, mais surtout de par le formidable exemple d'énergie, de personnalité et d'exigence que vous êtes : veuillez recevoir ma reconnaissance la plus profonde.

- Madame Dominique VALTEAU-COUANET, qui m'a encouragé dans la voie de l'oncologie pédiatrique, et dont j'apprécie tout particulièrement les compétences médicales et relationnelles : merci pour ton soutien, ton enseignement et ton sourire à toute épreuve.

- Monsieur Jacques GRILL, qui a rendu possible et supervisé les premières étapes de cette thèse, et dont la patience, les idées judicieuses et les relectures pertinentes m'ont grandement aidé.

- Monsieur Pierre-Yves ANCEL et Monsieur François GOFFINET, responsables de l'unité Inserm 1153, pour avoir permis ces travaux et pour m'avoir accueilli au sein de l'unité dans laquelle je regrette de n'avoir pu passer plus de temps, du fait de mon éloignement géographique.

- Monsieur Jean BOUYER. Après avoir bénéficié de vos cours de master 1 et 2 de Santé Publique, dont les qualités pédagogiques sont unanimement reconnues, ce fut un honneur d'avoir intégré l'Ecole Doctorale que vous dirigez. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Je remercie enfin tous ceux qui ont soutenu mes travaux de thèse :

- Madame Odile OBERLIN et Madame Nathalie GASPARD, pour avoir rendu possible l'accès aux données concernant les études sur le sarcome d'Ewing, ainsi que pour leurs relectures et conseils avisés d'oncopédiatres experts.

- Madame Stéphanie PUGET, Monsieur François DOZ, Monsieur Nozar AGHAKHANI, Monsieur Olivier DELALANDE, Monsieur Stephan GAILLARD et Monsieur Christian SAINTE-ROSE : pour avoir rendu possible le recueil des données concernant les études sur le médulloblastome et contribué aux articles issus de ce chapitre.

- Madame Catherine BONS-LETOUZEY et Monsieur René AMALBERTI, experts du droit médical à la MACSF, ainsi que Madame Elise AMYOT et Madame Diane LE BLANC, de la *Canadian Medical Protective Association* : pour avoir rendu possible le recueil des données médico-légales et permis d'enrichir l'interprétation des résultats de ce chapitre.

- Monsieur Alain MARTINOT, pour sa participation à ce même chapitre, ainsi que pour la qualité de son enseignement lors de mon parcours d'externe au CHU de Lille, puis lors du Diplôme Inter-Universitaire d'Epidémiologie Clinique en Pédiatrie.

- Madame Brigitte LACOUR, responsable du Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant et co-responsable du groupe Epidémiologie de la Société Française des Cancers de l'Enfant, pour sa participation à nos travaux.

- Madame Michèle MORFOUACE, étudiante et bientôt médecin, pour sa sympathie et sa puissance de travail, qui ont été un élément indispensable au recueil des données de la revue systématique de la littérature.

- l'ensemble de l'équipe de l'Inserm U953 puis 1153, pour leur aide méthodologique et leur disponibilité au quotidien : et tout particulièrement mes amies, Madame Elise LAUNAY et Madame Nathalie BERTILLE.

- Mon épouse, mon fils, mes parents, mes sœurs et toute la famille et belle-famille unie que j'ai la chance d'avoir.

RESUME (1698 sur 1700 caractères maximum, espaces compris)

L'objectif de cette thèse était d'étudier la distribution, les déterminants et les conséquences des délais diagnostiques des cancers de l'enfant, par une revue systématique de la littérature, une analyse des plaintes déposées en France et au Canada et par des études *ad hoc* en population sur les tumeurs ayant des délais particulièrement longs : le médulloblastome et le sarcome d'Ewing.

La revue systématique n'a pas retrouvé de diminution significative de la longueur des délais au cours du temps. Les délais longs étaient associés à un âge élevé, au type histologique et à la localisation de la tumeur. Les relations entre délai et gravité de la maladie étaient variables. Seul un tiers des conclusions des expertises judiciaires (n = 56) étaient concordantes avec les données de la littérature.

Le délai diagnostique médian des enfants atteints de médulloblastome en Ile-de-France (n = 166) était de 65 jours. Les délais longs étaient associés paradoxalement à des métastases moins fréquentes et à une histologie favorable, mais pas à la survie ni aux séquelles.

Le délai diagnostique médian des enfants atteints de sarcome d'Ewing en France (n = 436) était de 70 jours. Les délais longs, liés à un âge élevé et à la localisation de la tumeur, n'étaient pas associés au volume tumoral, à la présence de métastases, à l'opérabilité ni à la survie.

Pour certaines tumeurs, une association entre délais diagnostiques et gravité est établie (rétinoblastome) ou hautement probable. Pour d'autres, l'absence d'association démontrée permettrait de dédramatiser la perception de leurs conséquences, sans dispenser d'essayer de réduire ces délais, notamment pour en atténuer les conséquences psychologiques.

MOTS-CLES

diagnostic précoce, retard au diagnostic, délai diagnostique, soins suboptimaux, signes et symptômes, cancer, épidémiologie, tumeurs cérébrales, médulloblastome, tumeurs osseuses, sarcome d'Ewing, enfant, adolescent

ABSTRACT (1617 / 1700 characters maximum, spaces included)

**DIAGNOSIS DELAYS OF CANCER IN CHILDREN:
DISTRIBUTION, CAUSES AND CONSEQUENCES**

The aim of this thesis was to study the distribution, determinants and consequences of time to diagnosis of cancer in children, through a systematic review of the literature and an analysis of lawsuits in France and Canada, and two population-based studies of tumors with particularly long diagnosis delays: medulloblastoma and Ewing sarcoma.

The systematic review did not identify any significant decreases in time to diagnosis during the studies. Long times to diagnosis were associated with older age, histological type and location of the tumor. Associations between time to diagnosis and severity of the disease varied. Only a third of the court-appointed experts (n = 56) provided testimony concordant with the available medical literature.

The median time to diagnosis of children with medulloblastoma in the area of Paris (n = 166) was 65 days. Diagnosis delays were paradoxically associated with less frequent metastasis and favorable histology, but not with survival, or sequelae.

The median time to diagnosis of children with Ewing sarcoma in France (n = 436) was 70 days. Diagnosis delays, related with older age and tumor location, were not associated with tumor size, presence of metastasis, surgical outcome, or survival.

For some tumors, an association between time to diagnosis and severity of the disease is well established (e.g. retinoblastoma), or highly probable. For others, the lack of demonstrated associations could tone down the perception of the supposed consequences of diagnosis delays - but does not exempt from trying to reduce them, in order to alleviate their psychological consequences.

KEY WORDS

early diagnosis, delayed diagnosis, diagnosis delay, suboptimal care, signs and symptoms, cancer, epidemiology, brain tumors, medulloblastoma, bone tumors, Ewing sarcoma, child, adolescent

UNITE DE RECHERCHE

Cette thèse a été préparée au sein de l'unité INSERM UMR S953 :
« Recherche épidémiologique en santé périnatale et en santé des femmes et des enfants »
Directeur : Professeur François GOFFINET

Puis au sein de l'unité INSERM UMR 1153 - équipe EPOPé :
« Recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique »,
Centre de Recherche Epidémiologie et Biostatistique Sorbonne Paris Cité (CRESS)
Directeur : Professeur Philippe RAVAUD
Responsable d'équipe : Docteur Pierre-Yves ANCEL

Coordonnées :
Adresse : Maternité de Port Royal, 53 avenue de l'Observatoire 75014 Paris, France.
Téléphone : +33142345570. Fax : +33143268979.
E-mail : jean-francois.brasme@inserm.fr epope@inserm.fr

FINANCEMENT

2011 – 2014 : Allocation doctorale, Ecole Doctorale de Santé Publique ED 420, Université Paris Sud.

SOMMAIRE

PUBLICATIONS et COMMUNICATIONS	15
GLOSSAIRE d'EPIDEMIOLOGIE	19
GLOSSAIRE de CANCEROLOGIE PEDIATRIQUE	25
ABREVIATIONS	29
INTRODUCTION GENERALE	31
Etat de la question	32
Objectifs	36
Plan du travail doctoral	36
CHAPITRE I : REVUE SYSTEMATIQUE de LA LITTERATURE.....	43
Introduction.....	44
Méthodes	45
Résultats	51
Discussion.....	64
Conclusion	74
Figures et tableaux	76
CHAPITRE II : DELAIS DIAGNOSTIQUES DES TUMEURS CEREBRALES : L'EXEMPLE DU MEDULLOBLASTOME	87
Introduction.....	88
Population et Méthodes	90
Résultats	95
Discussion.....	105
Conclusion	112
Figures et tableaux	114
CHAPITRE III : DELAIS DIAGNOSTIQUES DES TUMEURS OSSEUSES : L'EXEMPLE DU SARCOME D'EWING.....	127
Introduction.....	128
Population et Méthodes	130
Résultats	134
Discussion.....	137
Conclusion	141
Figures et tableaux	143

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	151
BIBLIOGRAPHIE	165
ANNEXES	183
Annexe 1 : articles issus du chapitre I (Revue de la littérature).....	185
Annexe 2 : articles issus du chapitre II (Délais diagnostiques des médulloblastomes).....	187
Annexe 3 : article + lettre à l'éditeur et réponse issus du chapitre III (Délais diagnostiques des sarcomes d'Ewing).....	189
Annexe 4 : articles de synthèse en français.....	191
Annexe 5 : protocole de l'étude DIASTEM (délais DIAgnoStiques des cancers de l'enfant : TEMoignages des patients, des parents et des médecins)	193

PUBLICATIONS et COMMUNICATIONS

Publications scientifiques en anglais

- Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N.

Time to diagnosis of Ewing tumor in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 cases.

Journal of Clinical Oncology, 2014;20:1935-40.

+ lettre à l'Editeur (Reply to A Alonso, et al.: *in press*)

- Brasme JF, Grill J, Gaspar N, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Chalumeau M.

Evidence of increasing mortality with longer time to diagnosis of cancer: is there a pediatric exception?

European Journal of Cancer, 2014;50:864-6. (lettre)

- Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M.

Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review of determinants and consequences and a comparison with expert testimony in lawsuits.

Lancet Oncology, 2012;13:e445-59.

- Brasme JF, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Puget S, Chalumeau M.

Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome.

PLoS One, 2012;7:e33415.

- Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Sainte-Rose C, Puget S, Grill J.

Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study.

European Journal of Pediatrics, 2012;171:25-32.

Communications en langue anglaise (* si communication orale)

- *Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N.

Time to diagnosis of Ewing sarcoma in children is associated with tumoral volume but not with metastasis or survival: a prospective multicenter study.

Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, 2013.

Pediatric Blood & Cancer, 2013;60 suppl 3:S26 (abstract).

Congress of the Connective Tissue Oncology Society, New York, 2013.

- *Brasme JF, Grill J, Doz F, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Puget S, Chalumeau M.

Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome.

Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Boston, 2012.

- *Brasme JF, Grill J, Doz F, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Bréart G, Puget S, Chalumeau M.

Diagnosis delay of medulloblastoma in children: distribution, determinants and consequences in a population-based study.

International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Vienna, 2010.

Conférences sur invitation

- Brasme JF.

Comment analyser les délais diagnostiques : l'exemple des cancers de l'enfant.

Colloque du Réseau mère-enfant de la Francophonie, Paris, 2014

- Launay E, Brasme JF, Deneux-Tharaux C, Gendrel D, Cohen J, Chalumeau M.

Comment analyser les délais diagnostiques en pédiatrie.

Journées Parisiennes de Pédiatrie, Paris, 2013.

- Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N.

Time to diagnosis of Ewing tumors in children is not associated with metastasis or survival: a multicenter study of 436 cases.

Journées annuelles du Groupe Sarcomes Français, 2013.

- Brasme JF, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M.

Conséquences des retards diagnostiques : le modèle complexe des cancers.

Congrès annuel de la Société Française de Pédiatrie, Clermont-Ferrand.

Archives de Pédiatrie, 2013;20,suppl 1:H53-6.

- Morfouace M, Chalumeau M, Grill J, Brasme JF.

Délais diagnostiques des tumeurs cérébrales de l'enfant : déterminants et conséquences.

Congrès annuel de la Société Française de Pédiatrie, Marseille.

Archives de Pédiatrie, 2011;18,suppl 1:H77-8.

- Launay E, Morfouace M, Brasme JF, Gras-le Guen C, Chalumeau M.

Analyse des délais diagnostiques en pédiatrie : pièges méthodologiques.

Congrès annuel de la Société Française de Pédiatrie, Marseille.

Archives de Pédiatrie, 2011;18,suppl 1:H75-6.

- Brasme JF, Grill J, Doz F, Puget S, Chalumeau M.

Délais diagnostiques des médulloblastomes de l'enfant : distribution, causes et conséquences.

Journées Parisiennes de Pédiatrie, Paris, 2010, pages 295-301.

Prix de Recherche et concours

2014 : Prix Nezelof de l'Association pour l'Etude de la Pathologie Pédiatrique

(Premier Prix : 10 000 €).

GLOSSAIRES

Note : la lecture de ces glossaires n'est pas indispensable à la compréhension de la thèse mais peut permettre au lecteur de retrouver rapidement la définition d'un terme, soit dans le glossaire d'épidémiologie, soit dans celui de cancérologie pédiatrique. Les termes sont présentés par ordre alphabétique et identifiés dans la thèse par un astérisque lors de leur première apparition.

GLOSSAIRE D'EPIDEMIOLOGIE

Ajustement

Ensemble des procédures statistiques - par exemple, analyses multivariées - permettant de prendre en compte l'effet de certaines variables, considéré comme parasite dans l'étude de la relation entre deux autres variables - par exemple, effet d'un facteur de confusion* sur l'étude de la relation entre une maladie et un facteur de risque.

Biais

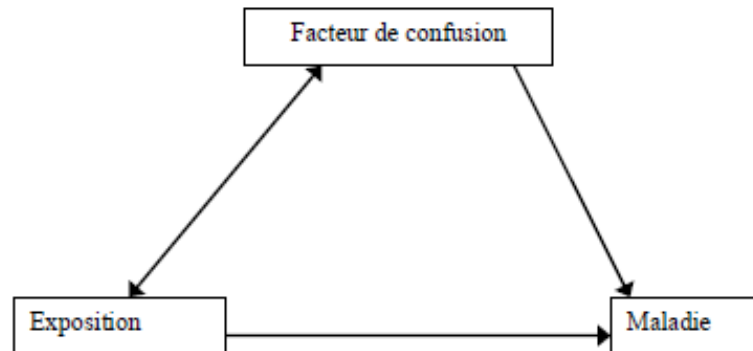
Un biais est une erreur systématique qui entraîne une distorsion entre la valeur du paramètre estimé par l'étude et la vraie valeur du paramètre que l'on cherche à estimer - par exemple l'incidence d'une maladie, ou une mesure d'association entre une maladie et un facteur de risque ou entre un traitement et un état de santé.

Les principaux types de biais sont les biais de sélection (liés au choix des sujets : groupe étudié restreint à des malades hospitalisés dans un centre de référence, par exemple), les biais d'information ou de classement (dus à une erreur systématique de mesure) et les biais dus aux facteurs de confusion.*

Les biais affectent la validité de l'étude. L'évaluation et la prise en compte des biais, que ce soit au moment de la planification de l'étude, de l'analyse ou de l'interprétation des résultats, ont donc une importance majeure.

Facteur de confusion

Un facteur de confusion est un tiers facteur qui modifie la relation entre une variable et une autre (par exemple, entre l'exposition et la maladie). De façon générale, un facteur peut produire un biais* de confusion lorsqu'il est lié indépendamment à la fois à la variable prédite et à la variable prédictive (par exemple, à la maladie et au facteur de risque), selon le schéma suivant :



Par exemple, on met en évidence, en analyse univariée, une association brute entre une exposition professionnelle et la survenue d'un cancer du poumon. Cependant, le tabagisme constitue un tiers facteur, associé à la fois à l'exposition (les sujets exposés fument davantage que les non exposés) et à la survenue d'un cancer du poumon : il intervient ici comme un facteur de confusion.

S'il y a confusion, un ajustement* sur le facteur de confusion est nécessaire pour obtenir une estimation de l'association entre le facteur de risque et la maladie. Par exemple, une analyse multivariée de la relation exposition professionnelle / cancer du poumon avec ajustement sur le tabagisme, pourrait montrer l'absence de relation entre exposition professionnelle et cancer du poumon, dans la mesure où c'est peut-être parce que les sujets exposés fument davantage qu'ils ont un sur-risque d'être atteint de ce cancer.

Facteur intermédiaire

Il s'agit d'un facteur de confusion* agissant sur la chaîne causale. Par exemple, si une exposition à un toxique provoque une hypertension artérielle, elle-même à l'origine de pathologies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle représente ici un facteur intermédiaire.

Modéliser

Représenter la relation entre des variables de façon synthétique, par l'intermédiaire d'un modèle mathématique préconçu. Par exemple, il peut être observé une relation linéaire entre le délai diagnostique et le volume de la tumeur, représentée par une droite. Mais il peut aussi être observé une

relation plus complexe, par exemple linéaire seulement concernant les délais de longueur intermédiaire : un modèle plus complexe peut alors devenir nécessaire pour mieux décrire cette association. La modélisation vise à obtenir le meilleur compromis entre d'une part la perte d'information qu'elle peut induire et d'autre part la facilité d'utilisation et d'interprétation.

Modèle de Cox

Modèle permettant d'exprimer la relation entre le risque instantané de survenue d'un évènement (par exemple, décès) et des variables qualitatives (par exemple, présence de métastases ou non) ou quantitatives (par exemple, longueur du délai diagnostique).

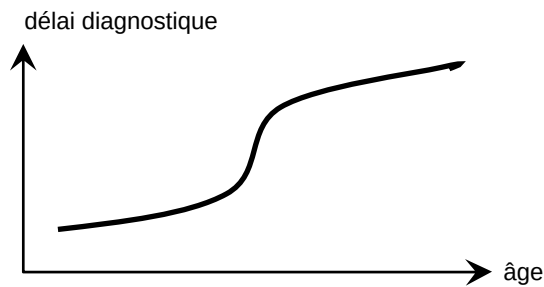
Hypothèse de proportionnalité des risques

Il s'agit d'une hypothèse forte du modèle de Cox* : il faut donc au préalable vérifier qu'elle est satisfaite. Selon cette hypothèse, l'effet de chaque covariable sur la survie est indépendant du temps, c'est-à-dire constant. Il existe différentes méthodes pour vérifier si l'hypothèse des risques proportionnels est satisfaite : méthodes graphiques ou tests statistiques, dont le test des résidus de Schoenfeld.

Polynôme fractionnaire

Méthode mathématique permettant notamment de mieux modéliser l'association entre deux variables quantitatives X et Y, lorsque cette association s'écarte de la linéarité (par exemple, elle suit une courbe en U ou en S). En ajoutant des puissances successives de X, où les exposants peuvent être négatifs et/ou non entiers, on obtient une fonction permettant de représenter la plupart des courbes observées.

Par exemple, on étudie la relation entre âge au diagnostic (variable X, en jours) et délai diagnostique (variable Y, en jours). Si cette relation a une forme en S, elle sera probablement mieux décrite par un polynôme fractionnaire de type $Y = \alpha + \beta_1 X^n + \beta_2 X^p$ que par une relation linéaire de type $Y = \alpha + \beta X$.



Puissance statistique

La puissance d'un test statistique est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle (par exemple l'hypothèse selon laquelle les groupes sont identiques au regard d'une variable) sachant que l'hypothèse nulle est incorrecte (en réalité les groupes sont différents). Par exemple dans un essai thérapeutique, la puissance statistique correspond à son aptitude, en termes de probabilité, à mettre en évidence l'effet du traitement si celui-ci existe.

La puissance est égale à $1-\beta$, où β est le risque de rejeter l'hypothèse nulle alors que celle-ci est fausse. Le risque β est la probabilité d'obtenir un faux résultat négatif (ne pas mettre en évidence un effet qui existe pourtant). La puissance est donc la probabilité d'obtenir un vrai résultat positif (mettre en évidence un effet qui existe).

La puissance dépend du nombre de sujets inclus, du risque α , et de l'importance de l'effet (par exemple importance de la différence entre les deux groupes) et de sa variance.

Régression linéaire multiple

La régression linéaire multiple est un modèle mathématique qui permet d'exprimer la relation entre plusieurs variables et une variable *quantitative continue*, par exemple le volume tumoral. Le coefficient de régression noté β représente l'effet sur la variable réponse Y produit par un changement d'une unité dans la variable prédictive X. Sur le plan mathématique, on peut l'écrire ainsi :

$$\bar{Y} = E(Y|X_1, \dots, X_p) = \alpha + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p = \alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i$$

$\bar{Y}$: moyenne de Y connaissant $X_1, \dots, X_p$

Régression logistique

La régression logistique est un modèle mathématique qui permet d'exprimer la relation entre plusieurs variables et une variable *binaire*, par exemple la présence ou l'absence de maladie. Les associations sont estimées sous forme d'odds ratio ajustés,* ce qui permet d'identifier les prédicteurs associés à la variable prédite « indépendamment » des autres prédicteurs (c'est-à-dire, tout autre paramètre ayant été fixé). Sur le plan mathématique, on peut l'écrire ainsi :

$$P(M|X_1, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + \exp \left\{ - \left(\alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i \right) \right\}}$$

Régression quantile

La régression quantile est un modèle mathématique qui permet d'étudier l'association de variables à la *médiane* (ou à d'autres quantiles) d'une variable quantitative - par exemple la médiane du délai diagnostique. Le paramètre de régression quantile procure une estimation du changement dans un quantile spécifique de la variable réponse produit par une unité de changement de la variable prédictive.

Revue systématique

Une revue systématique est une démarche de revue exhaustive et critique de la littérature. L'auteur tente de regrouper toute l'information scientifique disponible sur un sujet, afin d'éviter les biais* de sélection inhérents à une revue non systématique. La revue systématique doit suivre une méthodologie rigoureuse afin d'assurer son exhaustivité, son impartialité et sa reproductibilité. Dans une revue systématique, les points clé sont la méthode de recherche bibliographique et l'appréciation de la qualité des études (lecture critique standardisée). La revue systématique peut être suivie d'une méta-analyse dont elle est distincte.

Score de propension

Indicateur de la propension à recevoir l'une ou l'autre modalité thérapeutique, dans une étude non randomisée. Appliqué au contexte de l'étude des conséquences des délais diagnostiques, c'est l'indicateur de la propension à avoir eu un délai diagnostique long. Son calcul s'effectue après recherche des facteurs prédictifs des délais longs et correspond à la probabilité d'avoir un délai long

conditionnellement aux variables observées avant traitement. Cette probabilité est issue d'une équation de régression logistique.* Le score de propension permet d'obtenir des sous-groupes *a posteriori* semblables et peut alors être utilisé comme cofacteur dans d'autres modèles multivariés, cherchant à évaluer avec un risque de confusion* réduit l'impact des délais longs sur des critères comme la survie ou la morbidité.

Significativité statistique

Lorsqu'on réalise un test statistique et que $p < 0,05$, la différence observée entre 2 groupes est dite « statistiquement significative ». C'est-à-dire que cette différence est statistiquement suffisamment importante par rapport aux fluctuations aléatoires pour que sa probabilité d'être observée en l'absence de réelle différence soit inférieure au seuil préalablement choisi de 5% (seuil communément utilisé pour le risque α).

Quand $p > 0,05$, la différence n'est pas « statistiquement significative ». En simplifiant, elle n'est pas suffisamment importante par rapport aux fluctuations aléatoires pour pouvoir raisonnablement exclure qu'elle soit un artefact dû au hasard.

Une différence non significative n'est pas synonyme de l'absence de différence : l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence. La comparaison est peut-être insuffisamment puissante sur le plan statistique pour mettre en évidence une différence qui existe pourtant réellement.

GLOSSAIRE DE CANCEROLOGIE PEDIATRIQUE

Médulloblastome

Tumeur de l'enfant, d'origine embryonnaire, située au niveau du cervelet. Les facteurs pronostiques sont :

- la présence de métastases : de localisation méningée, cérébrale ou/et spinale ;
- le caractère complet de l'exérèse tumorale, dont le facteur limitant principal est l'infiltration du plancher du 4^e ventricule (zone à respecter pour éviter des séquelles neurologiques sévères) ;
- le sous-type histologique (desmoplasique plus favorable que standard, lui-même plus favorable qu'anaplasique) ;
- les caractéristiques biologiques de la tumeur – par exemple, amplification de l'oncogène C-myc, dont l'identification en routine est relativement récente et n'était pas disponible pour les études décrites dans cette thèse.

Le traitement consiste en une exérèse de la tumeur suivie de chimiothérapie ou/et radiothérapie. La radiothérapie est pourvoyeuse de séquelles neuro-cognitives d'autant plus importantes que l'enfant est jeune. Pour cette raison, la radiothérapie tend à être remplacée, chez les enfants de moins de 5 ans, par une chimiothérapie plus intensive.

Mutisme akinétique

Syndrome associant un mutisme et une akinésie, pouvant parfois s'observer dans les jours qui suivent une chirurgie de la fosse postérieure, en particulier après une exérèse d'un médulloblastome. Cette complication régresse en général en quelques jours voire semaines, mais est souvent associée à des séquelles neuro-cognitives à long terme.

Néphroblastome

La plus fréquente des tumeurs rénales de l'enfant, le plus souvent de bon pronostic. Elle survient de façon localisée (alors associée à un taux de survie à 5 ans de 95%) ou métastatique (métastases pulmonaires, le taux de survie à 5 ans étant alors de 75%).

Neuroblastome

Tumeur développée à partir du système nerveux sympathique, siégeant le plus souvent au niveau des surrénales ou de l'espace rétropéritonéal médian, plus rarement au niveau thoracique, cervical ou pelvien. Dans certains cas, les tumeurs en « sablier » peuvent s'infiltrer dans les trous de conjugaison des vertèbres et donner lieu à une compression médullaire ou de la queue de cheval. Le pronostic et le traitement varient considérablement selon les facteurs pronostiques : âge (bon pronostic chez les nourrissons de moins de 1 an), présence de métastases (ostéo-médullaires ou hépatiques), opérabilité de la tumeur primitive et facteurs biologiques tumoraux.

Rétinoblastome

Tumeur maligne de la rétine, le plus souvent localisée (rares métastases cérébrales) et apparaissant soit de façon héréditaire et alors souvent bilatérale, synchrone ou métachrone ; soit de façon sporadique et alors unilatérale. Le traitement est le plus souvent local : laser, thermochimiothérapie, cryothérapie, radiothérapie stéréotaxique ou photocoagulation. L'énucléation (ablation chirurgicale de l'œil) est souvent la seule option dans les formes avancées.

Rhabdomyosarcome

Tumeur maligne développée à partir du tissu musculaire strié squelettique. Les rhabdomyosarcomes se développent électivement au niveau des cavités céphaliques (orbite, nez, sinus, oreille) ou de la sphère urogénitale (vessie, prostate, vagin, cordon spermatique). Plus rarement, ils siègent au niveau des membres.

Sarcomes des tissus mous

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes développées aux dépens du tissu conjonctif commun extra-squelettique comme le tissu adipeux, le tissu musculaire (dont le rhabdomyosarcome*), les vaisseaux et le système nerveux périphérique.

Sarcome d'Ewing (ou tumeur d'Ewing)

Tumeur osseuse indifférenciée d'origine neuro-ectodermique* (PNET), survenant plus volontiers au niveau du bassin, des vertèbres, des côtes ou des membres. Le traitement consiste en une

chimiothérapie première, suivie d'un traitement local : selon la localisation et l'extension de la tumeur, exérèse chirurgicale ou/et radiothérapie. En cas d'exérèse, l'analyse de la pièce opératoire permet alors d'évaluer la chimiosensibilité ou « réponse histologique » à la chimiothérapie, à travers le pourcentage de cellules nécrosées après chimiothérapie. Enfin, une chimiothérapie complémentaire est réalisée après le traitement local, adaptée à l'importance de la régression du volume de la tumeur et à la chimiosensibilité initiale si l'on dispose de la réponse histologique. Les facteurs pronostiques principaux sont la présence de métastases, la possibilité d'une exérèse chirurgicale complète et la réponse histologique.

Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides de l'enfant les plus fréquentes. Il s'agit d'un ensemble hétérogène de tumeurs. Les plus fréquentes sont les gliomes de bas grade, le médulloblastome,* les gliomes de haut grade et les PNET (tumeurs primitives neuro-ectodermiques*). Les autres types sont plus rares : oligodendrogliome, épendymome, tumeur des plexus choroïdes, tumeur atypique térétoïde et rhabdoïde, tumeurs germinales malignes.*

Le traitement comprend l'exérèse neurochirurgicale, souvent complétée par la radiothérapie. Les stratégies thérapeutiques visent à diminuer les séquelles neuropsychologiques importantes, surtout liées à la chirurgie et à la radiothérapie. Malgré des progrès importants, le pronostic de ces tumeurs reste réservé et les séquelles, endocriniennes et neurologiques, importantes.

Tumeurs primitives neuro-ectodermiques

Les tumeurs primitives neuro-ectodermiques (ou PNET) sont des tumeurs embryonnaires formées de petites cellules peu ou pas différenciées. Au niveau cérébral, elles comprennent principalement le médulloblastome, les PNET indifférenciées et les tumeurs atypiques térétoïdes et rhabdoïdes. Au niveau extra-cérébral, elles sont principalement représentées par le sarcome d'Ewing.

Tumeurs germinales malignes

Les tumeurs germinales malignes dérivent de la transformation de cellules germinales primitives, cellules totipotentes qui peuvent rester non différenciées (séminomes), peu différenciées (carcinome embryonnaire) ou se transformer en structures différenciées embryonnaires (tératome bénin) ou extra-embryonnaires (tumeur vitelline et/ou choriocarcinome). La majorité de ces tumeurs sont localisées aux organes génitaux, au médiastin, à la région sacro-coccygienne ou au niveau

cérébral. Avec un traitement associant chirurgie et chimiothérapie, la guérison est possible dans la majorité des cas, avec peu de séquelles.

ABREVIATIONS

EQ :	espace interquartile
IC 95% :	intervalle de confiance à 95%
MACSF :	mutuelle d'assurances du corps de santé français
OR :	odds ratio
ORa :	odds ratio ajusté
PRISMA :	preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
QI :	quotient intellectuel
RR :	risque relatif
RRa :	risque relatif ajusté
SNC :	système nerveux central

INTRODUCTION GENERALE

Etat de la question

En France, on estime qu'un enfant sur 440 va développer un cancer avant l'âge de 15 ans.¹ Les principaux cancers de l'enfant sont, par ordre de fréquence : les leucémies, les tumeurs cérébrales,* les lymphomes, le neuroblastome,* les tumeurs rénales, les sarcomes des tissus mous,* les tumeurs osseuses, les tumeurs germinales malignes* et le rétinoblastome.*² La guérison définitive est possible pour 3 patients sur 4, mais les survivants sont exposés à des séquelles parfois lourdes.^{3,4} Malgré d'importants progrès, les tumeurs pédiatriques sont encore à l'origine de 19% des décès des enfants de plus de 1 an en Europe, représentant ainsi la deuxième cause de mortalité dans cette classe d'âge après les accidents.^{5,6}

Le diagnostic d'un cancer chez l'enfant ou l'adolescent est réputé être souvent posé après une période de plusieurs semaines, voire plusieurs mois d'évolution des symptômes. Un exemple de parcours diagnostique long est donné à travers un cas clinique, en Figure 1 (page 40). On voit à partir de cet exemple que le « délai diagnostique total » peut être défini par l'intervalle de temps entre le premier symptôme attribuable à la maladie et la date du diagnostic (radiologique ou histologique). Le terme de « *délai diagnostique* », désignant objectivement l'intervalle de temps entre premier(s) symptôme(s) et diagnostic, doit être distingué de celui de « *retard au diagnostic* », qui préjuge d'une erreur voire d'une faute et dont la définition est plus subjective : dans quel contexte et à partir de quelle longueur le délai diagnostique doit-il être considéré comme un retard ? De même, les auteurs anglo-saxons font souvent la différence entre le terme de « *diagnosis delay* » qui porte une connotation de retard, et les termes plus objectifs de « *time to diagnosis* », « *lag time* », « *duration of symptoms* » ou encore « *pre-diagnosis symptomatic interval* » (ce dernier terme étant probablement le plus précis). Dans certaines situations, les auteurs étudient aussi le délai entre les premiers

symptômes et le début du traitement, ou entre le diagnostic et le début du traitement, et utilisent alors le terme de « *délai au traitement* » ou « *pre-treatment interval* ». Dans la suite de cette thèse, nous utiliserons essentiellement le terme de « *délai diagnostique* » et réserverons le terme de « *retard au diagnostic* » aux situations où le délai est jugé inadapté ou excessivement long, par exemple dans un contexte de procédures judiciaires.

Le délai diagnostique total peut être décomposé en « délai du patient », constitué par l'intervalle de temps entre le premier symptôme et la première consultation, et « délai du médecin », constitué par l'intervalle de temps entre la première consultation et le diagnostic (cf Figure 2, page 41). L'exemple de parcours diagnostique donné en Figure 1 (page 40) montre ainsi que les symptômes peuvent être d'abord non spécifiques (asthénie, vomissements...) mais persistants, puis plus spécifiques (paraplégie) et conduisant au diagnostic. Ces symptômes aboutissent à une prise en charge variable en fonction du patient (nature, évolution et expression des symptômes), des parents (environnement socio-familial, interprétation des symptômes amenant ou non à une consultation), du médecin consulté (spécialisation, connaissances, expérience, fréquence de la pathologie), des investigations entreprises (prescription d'un scanner, délai de réalisation), de l'organisation et l'accessibilité du système de soins, etc. Le délai diagnostique pourrait ainsi dépendre de nombreux paramètres interagissant de façon complexe.⁷⁻¹³

Les délais diagnostiques des cancers de l'enfant, dont la longueur jugée excessive est rapportée depuis plus de 50 ans,¹⁴⁻¹⁶ sont suspectés être responsables d'une aggravation la maladie.¹⁷ En effet, l'hypothèse qui vient naturellement à l'esprit est que plus la tumeur a eu le temps d'évoluer, plus il s'agirait d'une forme étendue, par exemple infiltrant les organes de voisinage ou donnant lieu à des métastases. Le pronostic serait donc aggravé sur le plan de la morbidité ou de la mortalité : diminution des chances de guérison, ou guérison au prix d'un traitement plus lourd, pourvoyeur de séquelles par exemple neuro-cognitives dans le cadre des

tumeurs cérébrales ou orthopédiques (amputation) dans celui des tumeurs osseuses. Un délai diagnostique long pourrait ainsi être responsable d'une perte de chance pour le patient. C'est pourquoi les retards au diagnostic peuvent être à l'origine d'un remord douloureux pour les parents et les médecins, d'une perte de confiance dans le système de soins, voire de culpabilité et de conflits, comme cela a été montré lors d'interviews auprès de parents d'enfants atteints de cancer, au Royaume-Uni¹⁸ ou au Canada.¹⁹ Ces études rapportent que le déroulement des symptômes dans la période précédant le diagnostic représente un parcours difficile et douloureusement vécu, et montrent à quel point la gestion de cette période peut avoir des répercussions psychologiques prolongées, particulièrement douloureuses dans les cas où l'enfant décède de sa maladie.^{18,19} Ainsi, plusieurs associations de parents ont identifié comme leur première priorité le développement de recherches pour améliorer la précocité du diagnostic, comme l' « *International Confederation of Childhood Cancer Parent Organizations (ICCCPO)* », ²⁰ ou les « *Associations et Médecins Impliqués dans la recherche sur les tumeurs du Système nerveux (Les AMIS)*. » ²¹

Les retards au diagnostic des cancers de l'enfant sont la première cause de poursuites judiciaires pour « erreur diagnostique » d'une affection pédiatrique en France, comme l'a montré une étude rétrospective nationale des procédures engagées entre 2003 et 2007 contre un pédiatre ou un médecin généraliste sociétaire du premier assureur médical français (la MACSF : « mutuelle d'assurances du corps de santé français »), au sujet d'enfants de 1 mois à 18 ans.²² Les publications au sujet des conséquences des erreurs médicales sur les médecins ont montré qu'elles sont à l'origine de troubles anxieux, d'appréhension à l'idée de commettre d'autres erreurs et de baisse de l'estime de soi, voire de culpabilité, de souffrance, d'épuisement et de burn-out.²³⁻²⁶ L'exemple décrit dans la Figure 1 (page 40) en est une illustration. La place des cancers de l'enfant dans ces erreurs n'a cependant pas été spécifiquement décrite.

La problématique des délais diagnostiques n'est pas propre aux cancers de l'enfant. Il a été démontré pour certains cancers de l'adulte, par exemple le cancer du sein,²⁷ du côlon, du poumon ou de la prostate,²⁸ qu'un long délai diagnostique constituait un facteur susceptible d'alourdir le pronostic : aggravation de l'extension tumorale et diminution des chances de survie. Dans une méta-analyse incluant 87 études sur le délai diagnostique du cancer du sein, les patients ayant un délai de moins de 3 mois avaient une survie à 5 ans significativement supérieure à celle des patients ayant un délai plus long. Le gain de survie était de l'ordre de 5%, soit comparable au gain apporté par le traitement par tamoxifène.²⁷ L'étude des délais diagnostiques des cancers de l'adulte fait actuellement l'objet d'un regain d'intérêt, conduisant à la mise en place de programmes nationaux de mesures afin de réduire la longueur de ces délais, comme par exemple au Danemark²⁹ ou au Royaume-Uni (« *National Awareness and Early Diagnosis Initiative (NAEDI)* »).³⁰

En revanche, concernant les cancers de l'enfant, les connaissances disponibles sur les causes et surtout les conséquences des délais diagnostiques sont peu précises ou issues d'études ayant des faiblesses méthodologiques, comme nous le verrons en détail. La méthodologie d'analyse des délais diagnostiques est complexe et les premières recommandations méthodologiques structurées ne datent que de 2012³¹ et 2013.³² Les éléments méthodologiques critiques concernent la sélection de la population étudiée, la mesure du délai et la prise en compte des facteurs de confusion* dans l'étude des facteurs associés au délai.³² Une méthodologie d'analyse inappropriée peut conduire à des conclusions erronées et aboutir à la préparation d'actions correctrices (messages d'éducation sanitaire ou de formation médicale initiale ou continue) inefficaces ou contre-productives.

Les délais diagnostiques des cancers de l'enfant sont donc une question qui touche un groupe d'affections graves, qui concerne de nombreux intervenants du système de santé (usagers, médecins de premier recours, médecins spécialistes), qui est en forte interaction avec

la société (via la question des plaintes) et qui soulève des questions méthodologiques complexes.

Objectifs

L'objectif général de cette thèse de sciences était de produire des connaissances nouvelles, en tenant compte des limites méthodologiques des études antérieures, sur les délais diagnostiques des cancers de l'enfant : leur distribution, leurs déterminants potentiels et leurs conséquences éventuelles sur l'extension de la maladie, la survie et les séquelles.

La mise en évidence de délais diagnostiques longs associés à une maladie plus grave et l'identification des causes de ces délais inciteraient à produire pour les parents et les médecins des messages d'éducation sanitaire et des recommandations de pratique clinique visant à les réduire. A contrario, la mise en évidence de l'absence de relation entre délais et gravité, ou d'une relation paradoxale inverse, ne dispenserait pas de telles recommandations, mais modifierait la perception par les médecins et les parents des conséquences de ces délais, et pourrait permettre de les déculpabiliser et d'éclairer les conclusions des expertises médico-légales.

Plan du travail doctoral

Le premier chapitre a constitué en une revue systématique* de la littérature. Elle avait pour objectif de synthétiser, pour l'ensemble des tumeurs pédiatriques puis pour chaque type

de tumeur, les connaissances actuelles sur les délais diagnostiques des cancers de l'enfant : distribution, déterminants et conséquences éventuelles sur la gravité de la maladie. Il s'agissait ainsi d'identifier les tumeurs pour lesquelles (1) les connaissances étaient suffisantes pour conclure à la nécessité de réduire ces délais ; (2) les connaissances étaient suffisantes pour conclure que le délai diagnostique n'était pas associé à une aggravation de la maladie ; (3) les connaissances ne permettaient pas de porter de conclusions et d'autres études étaient nécessaires.

Au début du travail doctoral, nous avons été étonnés des résultats paradoxaux, rapportés par certaines études, entre délais diagnostiques longs et pronostic meilleur. Nous avons vu précédemment que les délais diagnostiques des cancers de l'enfant étaient à l'origine de nombreuses plaintes. Nous nous sommes alors demandé comment les résultats paradoxaux entre délais longs et pronostic meilleur étaient pris en compte dans les expertises judiciaires. La réalisation de la revue systématique nous offrait la possibilité de comparer les données disponibles dans la littérature aux conclusions des expertises médico-légales lors des procédures judiciaires engagées pour retard au diagnostic de cancer chez l'enfant. Cette comparaison, présentée comme une étude ancillaire du chapitre I, nous a permis de mesurer l'écart entre la perception par la société (et ses experts judiciaires) des conséquences des longs délais diagnostiques, et la réalité scientifique.

Après cette revue systématique et cette étude ancillaire sur les plaintes, nous avons souhaité explorer la problématique des délais diagnostiques par des études spécifiques. Les conclusions de la revue systématique nous ont permis de nous orienter vers les tumeurs pour lesquelles les délais rapportés dans la littérature sont les plus longs : tumeurs cérébrales et tumeurs osseuses.³³ Ce choix permettait par ailleurs d'étudier la problématique des délais diagnostiques dans des populations différentes en termes de symptomatologie, d'âge et de parcours de soins jusqu'au diagnostic. En effet, les tumeurs cérébrales surviennent plutôt chez

de jeunes enfants et les tumeurs osseuses chez des enfants plus âgés ou des adolescents. Les tumeurs cérébrales de l'enfant constituant un groupe très hétérogène, nous nous sommes restreints à un type de tumeur particulier : le médulloblastome,* l'une des plus fréquentes et graves.³⁴ La tumeur osseuse que nous avons choisi est le sarcome d'Ewing,* deuxième tumeur osseuse la plus fréquente de l'enfant après l'ostéosarcome : non seulement les délais diagnostiques rapportés pour cette tumeur sont parmi les plus longs des cancers de l'enfant,^{33,35} mais aussi c'est pour cette tumeur que la part du délai imputable au médecin (« délai du médecin ») est maximale.^{10,36} Par ailleurs, la revue de la littérature nous a permis d'identifier des écueils méthodologiques dans l'analyse des délais diagnostiques, que nous avons cherché à surmonter dans les études originales que nous avons menées.

Le deuxième chapitre a donc porté sur les délais diagnostiques des médulloblastomes de l'enfant, par une étude en population *ad hoc*, menée sur les cas survenus en Ile-de-France sur une période de 15 ans. Le troisième chapitre a porté sur les délais diagnostiques des sarcomes d'Ewing de l'enfant et de l'adolescent, par l'analyse secondaire de données issues de 2 essais nationaux, regroupant les cas survenus en France sur une période de 12 ans.

En conclusion, nous avons discuté les résultats principaux de ce travail doctoral et nous avons présenté les perspectives de recherche, notamment sur les conséquences psychologiques des longs délais diagnostiques.

Note. L'ordre chronologique des travaux de la thèse ne correspond pas à l'ordre dans lequel ils sont présentés dans ce plan. Pour des raisons pratiques, ce sont d'abord les études sur le médulloblastome qui ont été réalisées, puis la revue de la littérature et enfin l'étude sur les sarcomes d'Ewing. La revue de la littérature a donc inclus les études sur le médulloblastome, mais pas l'étude sur les sarcomes d'Ewing. Afin de maintenir une cohérence entre les données présentées dans le chapitre I et les données publiées présentées en annexe, nous nous permettrons de faire figurer dans le chapitre I certains résultats issus de notre étude sur le médulloblastome.

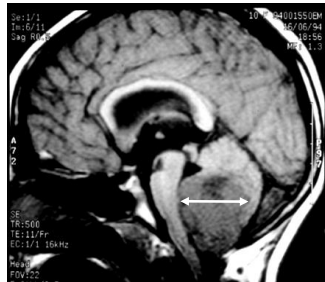
Figure 1 : Cas clinique illustrant la problématique des délais diagnostiques des cancers de l'enfant.

Paul, 7 ans

- **Janvier 2010 :** asthénie, baisse du rendement scolaire.
Les parents attribuent les troubles au changement récent de maîtresse.
- **Février :**
 - Vomissements. Consultation du médecin traitant : examen normal. Diagnostic de gastrite virale.
 - Persistance des vomissements. Nouvelle consultation auprès du médecin traitant, qui conclut à des troubles psycho-somatiques. Traitement par Primpéran®.
 - Apparition de céphalées et troubles de la marche. Nouvelle consultation auprès du médecin traitant, qui suspecte un effet secondaire (dyskinésie) du Primpéran®.

- **Mars :** dysurie et paraplégie.

IRM en urgence :
tumeur de la fosse postérieure,
métastases spinales,
compression médullaire.



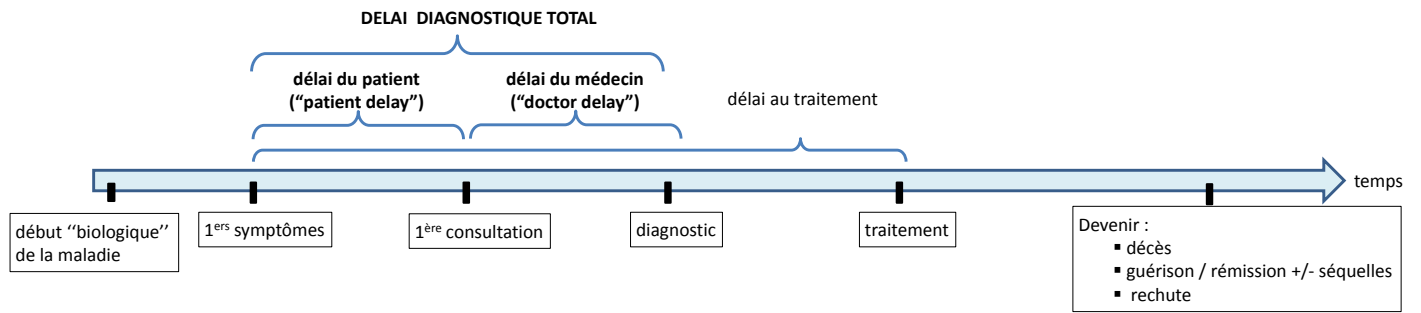
Le diagnostic de tumeur cérébrale est annoncé aux parents. Ils demandent si la maladie a été « diagnostiquée à temps ».

Le médecin traitant est à son tour informé du diagnostic. Il regrette de ne pas avoir fait réaliser d'imagerie cérébrale plus tôt et se demande si le délai diagnostique a pu être responsable de l'apparition de métastases.

La prise en charge thérapeutique associe chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie crânio-spinale.

- **Juin 2015 :** compte-tenu de la rémission complète persistante 5 ans après la fin du traitement, Paul est considéré comme guéri. Scolarisé en IME (Institut Médico-Educatif), il garde des séquelles intellectuelles et neurologiques à type de syndrome cérébelleux.

Figure 2 : Définitions des différents délais.



CHAPITRE I : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Ce chapitre a été publié sous la référence suivante :

Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M.
Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review of determinants and consequences and a comparison with expert testimony in lawsuits.
Lancet Oncology, 2012;13:e445-59.

Introduction

Une seule revue de la littérature au sujet des délais diagnostiques des cancers de l'enfant avait été réalisée préalablement à notre travail et publiée en 2007.⁹ Cette revue concluait que les principaux déterminants des délais diagnostiques longs étaient un âge élevé de l'enfant, un faible niveau d'éducation des parents et la non-spécificité des symptômes.⁹ En ce qui concerne les conséquences des délais, cette revue indiquait : « *The impact of diagnosis delays on the prognosis of children with cancer is still unknown* », ainsi que : « *More studies are needed to investigate the potential impact of delays on prognosis outcomes* ».⁹

Cependant, cette revue présentait plusieurs limites. Elle n'avait pas suivi de méthodologie propre aux revues systématiques quant à l'identification, la sélection et l'analyse des données, comme préconisé dès 1999 par les recommandations « QUOROM »,³⁷ qui deviendront en 2009 les recommandations « PRISMA »³⁸ (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Par ailleurs, cette revue ne stratifiait pas les études selon qu'elles soient issues de pays développés ou de pays en développement, alors que la problématique y est très probablement différente en termes d'offre de soins et d'accès aux soins. Cette revue n'était pas exhaustive : les auteurs n'avaient inclus que 21 des 64 études éligibles publiées en anglais et menées dans des pays développés jusqu'en 2007. Enfin, depuis la publication de cette revue, les résultats de nombreuses études étaient devenus disponibles, notamment concernant les conséquences des délais diagnostiques des cancers de l'enfant.

Nous avons vu dans l'introduction générale que les délais diagnostiques des cancers de l'enfant étaient une source de conflits voire de plaintes et qu'ils représentaient la première cause de poursuites judiciaires pour erreur diagnostique d'une affection pédiatrique en France.²² Le nombre de recours et de condamnations de soignants est en plein accroissement,

essentiellement aux Etats-Unis mais aussi en Europe et notamment dans le domaine du cancer.³⁹ Cette judiciarisation de la médecine est l'objet d'enjeux humains, sociaux et économiques :⁴⁰ dénaturation de la relation de soins, peur du risque judiciaire à l'origine d'actes médicaux injustifiés,⁴¹ diminution des médecins choisissant certaines spécialités dites à risque, crise « assurantielle », augmentation des honoraires... Etant donné un fort *a priori*, dans la société et la plupart des articles, sur les conséquences délétères des longs délais, une revue systématique était l'occasion de comparer les conclusions des experts judiciaires aux données scientifiques.

Notre principal objectif a donc été de faire la synthèse des connaissances actuelles, par une revue systématique de la littérature, sur la distribution et les déterminants des délais diagnostiques des cancers pédiatriques, ainsi que sur leurs conséquences en termes de volume tumoral, extension locale, opérabilité, métastases, survie et séquelles. Notre objectif secondaire était de comparer aux données de la littérature les conclusions des expertises judiciaires produites en France et au Canada lors des procédures engagées pour retard au diagnostic de cancer en pédiatrie.

Méthodes

Méthodologie générale

Nous avons conduit une revue systématique des études, publiées ou non publiées, réalisées jusqu'en 2011 inclus (sans limite inférieure de date), portant sur la distribution, les déterminants ou les conséquences des délais diagnostiques des principaux cancers pédiatriques : leucémies aigües, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, tumeurs

cérébrales, neuroblastome, tumeurs rénales, tumeurs osseuses, sarcomes des tissus mous, tumeurs germinales malignes et rétinoblastome. Les tumeurs rares, représentant moins de 1,5% de l'incidence totale des cancers de l'enfant,⁴² ont été exclues (tumeurs hépatiques, tumeurs épithéliales malignes, mélanomes malins...). La méthodologie suivie était celle du « Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews » (Université de York, 2008)⁴³ et les résultats ont été rapportés conformément aux recommandations PRISMA.³⁸

Stratégie de recherche et d'identification des études

Les articles ont d'abord été recherchés sur PubMed avec la combinaison de termes suivants :

((pitfalls[Title/Abstract] OR waiting time[Title/Abstract] OR latency[Title/Abstract] OR late[Title/Abstract] OR lateness[Title/abstract] OR interval*[Title/Abstract] OR delay*[Title/Abstract] OR timeliness[Title/Abstract] OR barrier*[Title/Abstract])*

AND diagnos[Title/Abstract]) AND neoplasm [MeSH])*

NOT (((((((gene[Title/Abstract]) OR chromosome[Title/Abstract]) OR antenatal[Title/Abstract]) OR prenatal[Title/Abstract]) OR review [Publication Type]) OR case reports[publication type]) OR editorial[publication type]) OR comment[publication type]) OR letter[publication type])

Le filtre de recherche spécifique à la pédiatrie proposé par Boluyt et al.⁴⁴ a également été appliqué. Les titres et résumés des articles identifiés par cette recherche ont été étudiés afin de sélectionner les articles potentiellement éligibles. Le texte intégral de ces articles potentiellement éligibles a ensuite été étudié, afin de les inclure ou non dans l'analyse. La lecture et sélection des articles a été effectuée de façon indépendante par deux des

investigateurs (MM, JFB). En cas d'ambiguïté vis-à-vis des critères d'inclusion, un consensus a été obtenu auprès d'un troisième investigateur (MC).

Une recherche supplémentaire a été effectuée à partir des bases de données EMBASE, Science citation index et Google Scholar pour les articles citant des études pertinentes, et parmi les 50 premiers « related articles » des études incluses à partir de PubMed. Enfin, les listes de références des articles inclus ont été systématiquement vérifiées. Les travaux non publiés ont été recherchés à partir de Google Scholar et en interrogeant chacun des investigateurs et collègues des investigateurs (oncologues pédiatres de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif). Le processus d'identification des études est décrit dans un diagramme de flux (Figure 3, page 76).³⁸

Critères de sélection des études

Les études publiées dans d'autres langues que l'anglais ou le français ont été identifiées mais non incluses.⁴³ Les études écrites en français ont été incluses parce que les conclusions des expertises judiciaires menées en France et au Canada au sujet des conséquences des retards au diagnostic pouvaient avoir été basées sur des travaux écrits en français. Les études réalisées dans des pays en développement⁴⁵ ont été identifiées mais non incluses dans l'analyse, parce que la distribution, les causes et les conséquences des retards au diagnostic dans ces pays ne sont probablement pas comparables avec celles des pays développés. Les études comportant moins de 20 patients (seuil arbitraire) ont été exclues. Les études comportant des patients adultes et enfants n'ont été incluses que si la population pédiatrique représentait au moins 70% des cas (seuil arbitraire) ou si les résultats étaient donnés séparément pour chaque groupe d'âge. Seules des études rapportant des données originales ont été incluses. Lorsque la même base de données a été utilisée pour plus d'une étude, les résultats ont été groupés et présentés ensemble.^{7,8,10,35,46-59}

Extraction des données

Les données sur la distribution, les déterminants et les conséquences des délais diagnostiques ont été extraites de façon indépendante par 2 des investigateurs (MM, JFB). Les délais rapportés ont été exprimés en semaines pour l'analyse. Comme nous l'avons vu dans l'introduction générale, le délai diagnostique total a été défini comme l'intervalle de temps entre le premier symptôme attribuable à la maladie et la date du diagnostic. Ce délai a été réparti, lorsque les données des études le permettaient, en délai du patient (défini, comme nous l'avons vu dans l'introduction générale, comme l'intervalle entre le début des symptômes et la première consultation médicale) et le délai du médecin (défini comme l'intervalle entre la première consultation médicale et la date du diagnostic).

Analyse des données

L'évolution des délais diagnostiques médians durant la période d'étude a été analysée par régression quantile,* la médiane de chaque étude étant pondérée par le nombre de patients de l'étude. Cette analyse a été faite de façon globale (toutes tumeurs), puis de façon stratifiée par type de tumeur, lorsqu'il y avait au moins 5 études (seuil arbitraire) sur le même type de tumeur. Le logiciel utilisé pour les analyses était Stata 11 (StataCorp, College Station, TX).

Les déterminants non spécifiques des délais ont été analysés de façon globale (toutes tumeurs) : âge, sexe, spécialité du médecin, facteurs socio-économiques et familiaux. La distribution des délais diagnostiques a ensuite été analysée par type tumoral, suivant la classification internationale des cancers de l'enfant.⁶⁰ Les études donnant un délai médian ont été réunies en calculant la moyenne des médianes des différentes études, pondérée par la taille de l'échantillon. Les études donnant un délai moyen ont été réunies en calculant la moyenne des moyennes, pondérée par la taille de l'échantillon. Les pourcentages du nombre de cas

diagnostiqués en moins d'un mois et en moins de six mois (seuils les plus souvent utilisés) ont été réunis en calculant la moyenne de ces pourcentages, pondérée par la taille de l'échantillon. Pour les études ayant analysé le délai du patient et le délai du médecin, la proportion (en pourcentage) du délai du médecin par rapport au délai diagnostique total a été calculée en divisant la médiane du délai du médecin par la médiane du délai total ; ces résultats ont ensuite été réunis en calculant la moyenne de ces pourcentages pondérée par la taille de l'échantillon. Enfin, pour chaque type de tumeur, une synthèse des données a été faite concernant les déterminants potentiels des délais longs et leurs éventuelles conséquences (taille tumorale, extension locale, possibilités d'une exérèse chirurgicale complète, présence de métastases, taux de survie, séquelles...).

Au moment de notre travail, il n'y avait pas de recommandations publiées pour l'évaluation du risque de biais* dans les études portant sur les délais diagnostiques (de telles recommandations ont depuis été publiées,^{31,32} comme nous l'avons vu dans l'introduction générale). Nous avons présupposé que les études qui réalisaient des analyses multivariées afin d'ajuster* les relations entre délai diagnostique et pronostic sur les facteurs de confusion* potentiels, étaient moins exposées aux biais que les études qui ne présentaient que des résultats bruts. Il importait aussi que le choix des variables incluses dans les analyses multivariées soit spécifiquement approprié au type de tumeur : par exemple, pour le cas des tumeurs cérébrales, l'étude de la relation délai - séquelles neurologiques serait à ajuster sur la présence de métastases, les complications post-opératoires, la dose et les champs de radiothérapie et l'âge du patient.

Comparaison aux expertises judiciaires

Les données de la littérature ont ensuite été comparées à celles des expertises réalisées lors des procédures judiciaires, par le moyen d'une étude rétrospective descriptive. Les

dossiers de plaintes déposées pour retard au diagnostic de cancer en pédiatrie ont été identifiés à partir de deux bases de données nationales : « *Le Sou Médical-Groupe MACSF* », premier assureur médical français privé, qui couvre environ 60% des médecins en France (soit environ 3500 pédiatres et 45 000 médecins généralistes) et la « *Canadian Medical Protective Association* », qui couvre environ 95% des médecins au Canada.

Les dossiers sélectionnés étaient ceux des procédures concernant les patients de moins de 21 ans au moment du diagnostic de cancer, ayant été déposées entre janvier 1995 et mars 2011 inclus, alléguant un retard au diagnostic (ou une négligence spécifique ou une erreur diagnostique à l'origine d'un retard au diagnostic) et ayant fait l'objet d'une expertise. Les dossiers éligibles ont été identifiés à partir de mots-clés recherchés dans les codes diagnostiques associés aux dossiers et dans les résumés des dossiers, ces mots-clés correspondant à tous les types de tumeurs inclus dans la revue systématique.

Les dossiers ont été examinés de façon rétrospective dans les bureaux de la compagnie d'assurance. Pour chacun des cas, trois des investigateurs (MM, JFB, MC) ont recueillis de façon anonyme les données démographiques, le type de cancer, l'histoire de la maladie, les procédures diagnostiques successives, la longueur du délai diagnostique, ses causes présumées, les conséquences alléguées, le motif de la plainte et le devenir pour le patient. Les avis d'experts sur la longueur du délai et ses conséquences ont été recueillis de façon anonyme et comparés qualitativement, au cas par cas, avec les conclusions de la revue systématique de la littérature disponible au moment de l'expertise.

Autorisations

La comparaison des conclusions des expertises produites lors des plaintes et de la revue systématique de la littérature a utilisé une extraction standardisée et totalement anonymisée (à la source) des données des dossiers juridiques. Le protocole de l'étude a été soumis à

l'approbation du Comité Ethique de l'Hôpital Necker-Enfants-Malades avant le début de l'étude. En effet, bien que des données médicales soient susceptibles d'être utilisées (certes au travers de dossiers juridiques et de façon totalement anonyme), il n'a été pas possible de recueillir la non-opposition des parents et des enfants à l'usage de ces données. Deux raisons empêchent le recueil de cette non-opposition : l'anonymat créé lors de l'extraction des données et la nature de la relation entre la compagnie d'assurance des médecins et les patients ayant déposé plainte. Si le recueil de la non-opposition est obligatoire lorsque la recherche concerne des données de routine présentes dans les dossiers médicaux, cela ne semble pas s'appliquer aux dossiers juridiques qui sont d'une autre nature, comme en attestent les précédents existant en France dans l'usage des données anonymisées des dossiers juridiques sans possibilité de recueil de la non-opposition auprès des parents et des enfants :

- une étude rétrospective et descriptive portant sur l'épidémiologie des plaintes déposées sur une période de 5 ans, en France, dans le domaine de la pédiatrie ;²²

- une étude rétrospective et descriptive portant sur les corrélations entre les lésions observées à l'imagerie cérébrale d'enfants victimes de violences volontaires et la nature des violences subies lorsque celles-ci étaient avouées lors des procédures judiciaires.⁶¹

Résultats

Etudes sélectionnées

A partir de la pré-sélection de 6412 références, le texte intégral de 378 études éligibles a été examiné, 98 études ont finalement été incluses dans notre analyse (cf. diagramme de

flux : Figure 3, page 76). Plus de la moitié (56%) des études ont été publiées postérieurement à l'année 2000. L'échantillon total était de 22619 patients.

Evolution de la longueur du délai diagnostique au cours du temps

Parmi les 10 études ayant analysé l'évolution de la longueur du délai diagnostique au cours du temps, quatre retrouvaient une diminution significative du délai diagnostique total ou du délai du médecin au cours de la période de l'étude : il s'agissait d'études portant sur des tumeurs cérébrales,^{62,63} sur le rétinoblastome,⁶⁴ ou sur toutes tumeurs pédiatriques confondues.⁵⁷ Les six autres études, qui portaient sur les tumeurs cérébrales,^{55,65,66} les sarcomes^{67,68} ou toutes tumeurs pédiatriques confondues,⁷ ne rapportaient pas de différence significative de la longueur du délai diagnostique au cours du temps. Nous n'avons pas mis en évidence de différences statistiquement significatives entre les études qui retrouvaient une diminution du délai diagnostique au cours du temps et celles qui n'en retrouvaient pas, en termes d'ancienneté, de longueur de la période d'étude et d'effectif de patients ($p > 0,20$).

Enfin, nous avons analysé, par régression quantile, l'évolution de la longueur du délai diagnostique au cours du temps, après regroupement de l'ensemble des études incluses comme suit : toutes tumeurs pédiatriques confondues, tumeurs cérébrales, tumeurs abdominales, lymphomes, tumeurs osseuses ou sarcomes des tissus mous. Aucune de ces analyses ne montrait de diminution significative du délai diagnostique au cours du temps ($p > 0,10$).

Déterminants non spécifiques des délais diagnostiques

Le délai du médecin,^{7,8,35,48,58,62,69,70} le délai du patient^{8,58,62,69,70} et le délai diagnostique total^{7,10-12,16,33,35,57-59,62,63,67,69-73} étaient significativement associés aux types ou sous-types histologiques des tumeurs dans toutes les études. Ainsi, le délai diagnostique était court pour

les leucémies, les tumeurs rénales, le neuroblastome et les lymphomes non-Hodgkiniens. Il était intermédiaire pour le lymphome de Hodgkin, le rhabdomyosarcome,* les tumeurs germinales malignes et le rétinoblastome. Il était long pour les tumeurs cérébrales, les tumeurs osseuses et les sarcomes des tissus mous (cf. Figure 4, page 77 ; Tableau 1, page 78 ; Tableau 2, page 79 et Tableau 3, page 81).

Les relations entre délai diagnostique et âge des patients étaient analysées dans 23 études.^{7,8,10,11,33,35,48,50,55,57,58,62,63,66,67,71,72,74-79} Parmi ces 23 études, 19 d'entre elles (83%) rapportaient des délais diagnostiques significativement plus longs pour les enfants plus âgés, qu'il s'agisse d'études portant sur toutes tumeurs pédiatriques confondues ou d'études portant sur un type particulier de tumeurs.^{7,8,10,11,33,35,48,50,55,57,58,62,63,67,71,72,74-76}

Parmi les 19 études ayant analysé les relations entre délai diagnostique et sexe,^{7,10-12,16,33,48,50,55,58,62,63,66,67,70,76,77,79,80} la grande majorité (16 soit 84%) n'ont pas retrouvé de relation significative, trois études^{50,70,79} ont rapporté un délai significativement plus long pour les garçons.

Le délai diagnostique était significativement plus long lorsque le premier médecin contacté était un médecin généraliste vs un pédiatre^{7,10,35,59} ou un urgentiste,^{8,58,71} un professionnel paramédical (par exemple, une infirmière) vs un médecin généraliste,⁷⁵ ou un guérisseur vs un praticien diplômé.⁸¹ Seule une étude menée en Allemagne sur les tumeurs cérébrales ne retrouvait pas de différence significative de longueur du délai diagnostique en fonction de la spécialité du premier médecin consulté.⁶⁶

Les études ayant analysé la relation entre délai diagnostique et facteurs sociaux (profession des parents ou revenus de la famille) n'ont pas mis en évidence d'association significative en analyses univariées^{7,59} ou multivariées,^{10,12,58} à l'exception d'une étude. Dans cette étude menée aux Etats-Unis, le délai diagnostique de patients de plus de 15 ans était significativement plus court pour ceux ayant une assurance de santé « privée » (« *private*

health insurance ») que pour ceux ayant une assurance de santé « publique » ou sans « assurance de santé ».¹² Le délai diagnostique n'était pas significativement différent entre zones urbaines et zones rurales,^{12,58,80} ou en fonction de la distance du centre d'oncologie pédiatrique (au Canada).⁸ De façon similaire, notre étude sur les médulloblastomes survenus en Ile-de-France (voir chapitre II) ne retrouvait pas de différence significative selon les départements franciliens de résidence.⁵⁵

Tumeurs du système nerveux central

Les délais diagnostiques étaient considérablement variables en fonction des différents types de tumeurs du système nerveux central : maximum pour les gangliogliomes (médiane de 260 semaines) et minimum pour les épendymomes et les carcinomes des plexus choroïdes (médiane de 4 semaines : cf. Tableau 1, page 78). Le délai diagnostique médian des tumeurs du système nerveux central (toutes tumeurs confondues) était de 7 semaines (cf. Tableau 3, page 81), sans diminution significative au cours du temps ($p = 0,25$). Le délai du médecin constituait en moyenne 34% du délai diagnostique total (cf. Tableau 3, page 81).

Dans 5 études, les délais diagnostiques étaient significativement plus longs pour les tumeurs supra-tentorielles que pour les tumeurs infra-tentorielles,^{16,62,72,74,82} mais 7 autres études ne retrouvaient pas de relation significative entre délai et localisation de la tumeur.^{63,66,77,80,83-85}

Les facteurs associés à une augmentation du délai diagnostique des tumeurs du système nerveux central dépendaient des types histologiques de tumeurs et de leur localisation, eux-mêmes influençant la présentation clinique.^{82,86}

Les patients présentant des céphalées^{55,74,87} ou des signes d'hypertension intracrânienne⁶³ avaient des délais diagnostiques significativement plus courts. En revanche, une présentation clinique telle que des crises convulsives,^{16,74} une énurésie, des troubles de la

croissance staturo-pondérale ou des signes de dysfonction endocrine,^{74,80,87} ou des symptômes d'allure psychologique^{16,55,83,87} était associée à des délais diagnostiques significativement plus longs. Les autres causes suggérées de délais longs étaient : le caractère inconstant ou tardif de l'association céphalées-vomissements,^{55,80,83} une période de rémission spontanée des symptômes,^{55,83} une mauvaise interprétation de signes non spécifiques tels que torticolis ou diplopie,^{73,80} des signes neurologiques tardifs ou absents et parfois la normalité de l'examen neurologique.^{55,74,80} Concernant les tumeurs médullaires, une étude de 1979⁸⁸ montrait une association entre délai diagnostique long et scoliose, et une association entre délai diagnostique court et paraplégie brutale ou raideur de nuque ; cependant, une étude de 2009⁷⁹ ne retrouvait pas de relations entre délai diagnostique et type de symptômes.

Dans plusieurs études concernant les tumeurs du système nerveux central, un délai diagnostique long était significativement associé à des caractéristiques tumorales favorables (cf. Tableau 4, page 82) : tumeur de bas grade ou de sous-type histologique favorable,^{16,56,66,74,79} absence de métastases.^{50,56,76} Par ailleurs, un délai diagnostique plus long était soit significativement associé à une augmentation de la survie dans de nombreuses études,^{16,56,62,89-92} soit non associé à une différence de survie dans d'autres études.^{54,62,76,78,79,85,87,93-96} En ce qui concerne les séquelles, deux études concernant les astrocytomes de bas grade ont rapporté une relation significative entre quotient intellectuel (QI) élevé et délai diagnostique court, toutefois sans ajustement* sur les facteurs de confusion potentiels ;⁹⁷ alors que notre étude concernant le médulloblastome (voir chapitre II) retrouvait une relation significative, y compris après ajustement, entre QI élevé et délai diagnostique long.⁵⁶

Leucémies aigües

Le délai diagnostique médian des leucémies aigües était de moins de 3 semaines (les résultats étant assez homogènes entre les études : cf. Tableau 2, page 79). Il ne semblait pas diminuer au cours du temps (pas de test statistique réalisé compte-tenu du faible nombre d'études). Le délai du médecin constituait en moyenne 14% du délai diagnostique total.

Le délai diagnostique était significativement plus court pour les leucémies lymphoblastiques que pour les leucémies myéloblastiques (cf. Tableau 2, page 79). Dans une étude sur les leucémies aigües lymphoblastiques, les enfants qui présentaient au premier plan des douleurs osseuses avaient souvent une numération sanguine quasi-normale et un délai diagnostique plus long (en médiane plus de 2 semaines plus long que les enfants n'ayant pas eu de douleurs osseuses ; $p = 0,001$).⁹⁸

Ni l'hyperleucocytose,^{11,99} ni l'anémie⁹⁹ n'étaient significativement associées au délai diagnostique (cf. Tableau 5, page 83). Nous n'avons pas retrouvé d'autres données sur les relations entre délai diagnostique et autres facteurs pronostiques, tels que l'atteinte du système nerveux central, les sous-types cytologiques, immunophénotypiques ou cytogénétiques, ou la sensibilité au traitement initial. En ce qui concerne la survie, une étude non publiée¹⁰⁰ portant sur les leucémies aigües lymphoblastiques montrait, en analyse uni- et multivariée, que la survie globale et la survie sans évènement étaient significativement diminuées en cas de délai au traitement de plus de 3 jours après le diagnostic (la relation avec le délai diagnostique lui-même n'était pas analysée). De même, une autre étude sur les leucémies aigües lymphoblastiques affirmait qu'un retard à la mise en route du traitement était un facteur pronostique péjoratif indépendant, sans que les auteurs ne précisent davantage les détails de ce résultat.¹⁰¹ Enfin, une étude portant sur les sarcomes granulocytiques (ou myélosarcomes : localisations extra-médullaires de leucémies myéloblastiques, survenant parfois de façon isolée et précédant l'envahissement médullaire) montrait que lorsque le traitement était retardé

de plus de 12 semaines, le risque de rechute était plus important et par conséquent la survie globale et sans récurrence à 5 ans étaient significativement diminuées.⁹⁹

Lymphomes

Le délai diagnostique médian des lymphomes, tous types confondus, était de 5,5 semaines, sans diminution significative au cours du temps ($p = 0,14$). Il était significativement plus court pour les lymphomes non-Hodgkiniens (médiane de 3,8 semaines) que pour les lymphomes de Hodgkin (médiane de 6,7 semaines). Le délai du médecin représentait 29 à 67% du délai diagnostique total selon les études (cf. Tableau 2, page 79 et Tableau 3, page 81).

Pour les lymphomes non-Hodgkiniens, une étude retrouvait un délai significativement plus court en cas de masse abdominale ou de dyspnée, alors que pour les lymphomes de Hodgkin, le délai diagnostique n'était pas significativement différent en fonction de la présentation clinique.³³

En ce qui concerne la survie, une étude non publiée¹⁰⁰ portant sur les lymphomes de Hodgkin montrait, en analyse uni- et multivariée, que la survie sans événement (mais pas la survie globale) était significativement meilleure en cas de délai au traitement de plus de 7 jours après le diagnostic (la relation avec le délai diagnostique lui-même n'était pas analysée).

Neuroblastome

Le délai diagnostique médian du neuroblastome, tous types confondus, était de 3,3 semaines (cf. Tableau 2, page 79) et ne semblait pas diminuer au cours du temps (pas de test statistique réalisé compte-tenu du faible nombre d'études). Le délai du médecin représentait en moyenne 40% du délai diagnostique total (cf. Tableau 2, page 79). Nous n'avons pas

retrouvé de données sur les relations entre délai diagnostique et opérabilité, présence de métastases ou âge de survenue.

Les symptômes étaient souvent non spécifiques.¹⁰² La présence d'une masse abdominale palpable était significativement associée à un délai diagnostique plus court.³³

Une étude ne mettait pas en évidence de relation significative entre délai et survie.¹⁰² Une autre étude portant sur les neuroblastomes localisés avec symptomatologie de compression médullaire au diagnostic ne montrait pas d'association significative entre délai diagnostique et choix du traitement (chimiothérapie, décompression neurochirurgicale ou radiothérapie) ou séquelles tardives (déformations rachidiennes, déficit moteur ou sphinctérien).¹⁰³

Tumeurs rénales

La durée des délais diagnostiques était variable selon les études mais souvent courte (médiane de 2 semaines ; cf. Tableau 2, page 79) et ne semblait pas diminuer au cours du temps (pas de test statistique réalisé compte-tenu du faible nombre d'études). Le délai du médecin représentait en moyenne 45% du délai diagnostique total. Nous n'avons pas retrouvé de données concernant les déterminants potentiels du délai diagnostique. Une étude sur les néphroblastomes* montrait une association significative entre longs délais diagnostiques et survie diminuée, en analyses uni- et multivariée.¹⁰⁴

Tumeurs osseuses

La distribution du délai diagnostique total et du délai du médecin étaient variables selon les études (cf. Tableau 2, page 79), sans diminution significative au cours du temps ($p = 0,57$). Le délai du médecin constituait en moyenne 24% du délai diagnostique total. Le délai du

patient, le délai du médecin et le délai diagnostique total étaient significativement plus longs pour le sarcome d'Ewing que pour l'ostéosarcome.^{33,70}

Une histoire de traumatisme initial était retrouvée dans 26% des cas et associée à un délai plus court, qu'il s'agisse du délai diagnostique total^{70,105} ou du délai du patient.⁸¹ La localisation axiale de la tumeur,⁷¹ l'absence de tumeur palpable,⁷⁰ l'absence de prescription d'une radiographie ou une première radiographie dite normale⁷⁰ étaient associées à un délai du médecin plus long. L'évolution de la symptomatologie des ostéosarcomes et surtout des sarcomes d'Ewing ne se faisait pas forcément vers une aggravation progressive mais au contraire souvent de façon intermittente, amenant le médecin à envisager à tort une affection bénigne. La tendinite était l'erreur diagnostique la plus fréquente.⁷⁰ Une tumeur palpable était présente dès la première consultation pour seulement 39% des patients ayant un ostéosarcome et 34% de ceux ayant un sarcome d'Ewing.⁷⁰

Pour l'ostéosarcome, le délai diagnostique médian était de 9 semaines (cf. Tableau 2, page 79). Plusieurs études ne retrouvaient pas d'association significative entre délai et gravité de la maladie en termes de présence de métastases,⁸¹ réponse histologique à la chimiothérapie (pourcentage de cellules nécrosées),⁸¹ chirurgie conservatrice,⁸¹ rechute ou survie^{71,81,106,107} (cf. Tableau 5, page 83).

Pour le sarcome d'Ewing, le délai diagnostique médian était de 14 semaines. Le délai du médecin constituait en moyenne 67% du délai diagnostique total (cf. Tableau 2, page 79) : c'est le type de tumeur pour lequel la part du délai du médecin était maximale. La présence d'une fièvre était significativement associée à un délai du médecin plus court,¹⁰⁸ alors qu'une localisation axiale était significativement associée à un délai diagnostique total plus long.⁷¹ Ainsi, 42% des tumeurs costales étaient initialement diagnostiquées par erreur comme des pleurésies.¹⁰⁸ Les sarcomes d'Ewing du sacrum avaient un délai diagnostique plus long que les autres localisations vertébrales.¹⁰⁹ La nature des symptômes tels que douleur ou

tuméfaction n'était pas associée au délai diagnostique.³³ Concernant les relations avec la gravité de la maladie, trois études (dont deux basées sur la même population) montraient que la présence de métastases était significativement associée à un délai diagnostique plus court^{46,47,110} et aucune étude ne retrouvait d'association significative avec l'opérabilité de la tumeur¹¹¹ ou la survie^{71,112,113} (cf. Tableau 5, page 83), éléments que nous explorerons dans le chapitre III.

Sarcomes des tissus mous

Le délai diagnostique médian des sarcomes des tissus mous était de 8 semaines (cf. Tableau 2, page 79), sans diminution significative au cours du temps ($p = 0,17$). Le délai du médecin représentait en moyenne 31% du délai diagnostique total.

Seule une étude a analysé les déterminants potentiels du délai diagnostique : elle rapportait que le délai diagnostique était significativement différent selon la localisation de la tumeur (délai plus long pour les tumeurs des extrémités) et ne retrouvait pas d'association entre délai et nature des symptômes.⁶⁷ En termes de conséquences éventuelles, la même étude montrait qu'un délai diagnostique long était significativement associé à une tumeur plus volumineuse et à une survie diminuée, mais ne retrouvait pas de relation avec l'envahissement ganglionnaire ou le stade d'extension de la maladie.⁶⁷

Concernant spécifiquement les rhabdomyosarcomes, le délai diagnostique était en médiane de 6 semaines (cf. Tableau 2, page 79) et ne semblait pas diminuer au cours du temps (pas de test statistique réalisé compte-tenu du faible nombre d'études). Le délai diagnostique était significativement plus court pour les enfants de moins de 15 ans (médiane de 5 semaines) que pour les adolescents de 15 à 19 ans (médiane de 8 semaines).¹¹⁴ Nous n'avons pas retrouvé de données sur le délai du médecin, ni sur des déterminants potentiels du délai diagnostique, si ce n'est une étude publiée en 1978 portant sur les rhabdomyosarcomes de la tête et du cou,

et rapportant que l'erreur diagnostique le plus souvent à l'origine d'un retard au diagnostic est celle d'une suspicion initiale d'infection des tissus mous.¹⁴ En ce qui concerne les conséquences potentielles, un long délai diagnostique était significativement associé à une survie diminuée.⁶⁷

Le délai diagnostique médian des sarcomes des tissus mous hors rhabdomyosarcomes (« *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas* ») était de 13 semaines (cf. Tableau 2, page 79). Une étude portant sur 35 cas de synoviosarcome (tumeur articulaire) montrait qu'un long délai diagnostique était associé à certaines particularités cliniques : localisation de la tumeur au niveau du genou ou du coude, présence d'une tuméfaction péri-articulaire ou d'une raideur articulaire.⁶⁸ Cette étude ne retrouvait pas d'association entre délai diagnostique et taille de la tumeur.⁶⁸ Le délai diagnostique était deux fois plus long pour les survivants, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.⁶⁸ Une autre étude portant sur tous types de sarcomes des tissus mous hors rhabdomyosarcomes rapportait une relation complexe entre délai et survie : le risque de décès augmentait d'abord avec la longueur du délai diagnostique jusqu'à un pic d'environ 10 mois, puis diminuait progressivement.⁶⁷ Dans cette étude, le délai diagnostique était traité comme une variable continue, par l'utilisation de splines cubiques, dans un modèle multivarié de Cox.*⁶⁷

Tumeurs germinales malignes abdominales

Le délai diagnostique médian des tumeurs germinales malignes abdominales était de 6 semaines. Le délai du médecin représentait 22% du délai diagnostique total (cf. Tableau 2, page 79). Nous n'avons pas retrouvé de données sur les déterminants ou conséquences éventuelles des longs délais diagnostiques.

Rétinoblastome

Le délai diagnostique médian était de 8 semaines, les résultats étant assez homogènes entre les études. Il ne semblait pas diminuer au cours du temps (pas de test statistique réalisé compte-tenu du faible nombre d'études). Le délai du médecin était en médiane de 2 à 11 semaines et représentait en moyenne 23% du délai diagnostique total (cf. Tableau 2, page 79). Le délai du patient était significativement plus long lorsque le premier symptôme était une leucocorie,¹¹⁵ et le délai du médecin était significativement plus long lorsque le premier symptôme était un strabisme.^{75,115} Le délai diagnostique était significativement plus long pour les patients plus jeunes⁷⁵ et pour les patients sans antécédents familiaux de rétinoblastome.^{64,116} Plusieurs études sur les conséquences des délais diagnostiques retrouvaient une association significative et forte (odds ratio > 3) entre délai diagnostique long et maladie plus grave : invasion locale plus importante,^{64,75} cécité¹¹⁵ ou décès^{115,117,118} (cf. Tableau 5, page 83).

Procédures judiciaires

Parmi les 81 procédures judiciaires engagées pour retard au diagnostic de cancer pédiatrique, déposées en France et au Canada entre 1995 et 2011, 59 d'entre elles comportaient une expertise sur la longueur du délai diagnostique et 56 sur ses conséquences éventuelles (cf. Tableau 6, page 84). Concernant les 59 cas, il s'agissait, par ordre de fréquence, de tumeurs cérébrales pour 14 cas, de tumeurs osseuses pour 12 cas, de rétinoblastome pour 7 cas, de lymphome de Hodgkin pour 7 cas, de lymphomes non-Hodgkiniens pour 4 cas, de leucémies pour 4 cas, de sarcomes des tissus mous pour 4 cas, de neuroblastome pour 3 cas, de dysgerminome testiculaire pour 3 cas et de néphroblastome pour 1 cas. L'âge médian était de 10 ans. Le délai diagnostique médian était de 6 mois (extrêmes de 2 jours à 8 ans). Les données

sur le devenir des patients étaient disponibles pour 58 cas : 16 patients (28%) étaient décédés, dont 5 (9%) de décès précoces, survenus avant ou juste après le début du traitement ; 42 patients (72%) étaient vivants, dont 26 (45%) avec des séquelles (cf. Tableau 6, page 84).

Les conclusions des expertises judiciaires au sujet des conséquences des délais diagnostiques étaient concordantes avec les données de la littérature disponibles au moment de l'expertise dans 18 cas (32%). Par exemple, pour 4 des 7 plaintes concernant un retard au diagnostic de rétinoblastome, l'expert a affirmé que ce retard était responsable de la sanction thérapeutique et des séquelles (énucléation au lieu d'un traitement conservateur), de façon cohérente avec l'association retrouvée dans plusieurs études entre délai long et aggravation de l'extension locale. En revanche, les conclusions des expertises judiciaires étaient discordantes avec la littérature dans 14 cas (25%) et non soutenues dans 24 cas (43%). Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative dans ces résultats, entre les cas survenus au Canada et ceux survenus en France. Dans 17 cas (30%), l'expert concluait à l'absence de conséquences du délai, alors que la littérature soit montrait une relation significative entre délai et issue défavorable (4 cas), soit ne présentait pas de données au sujet des conséquences des délais longs (13 cas). Dans 21 cas (38%), l'expert concluait à des conséquences péjoratives alors que la littérature retrouvait soit une absence de relation, soit une relation inverse entre délai et conséquences (10 cas), ou il n'y avait pas de données au sujet des conséquences (11 cas). En particulier, parmi les 12 plaintes concernant des tumeurs osseuses, les experts concluaient pour six d'entre elles à des conséquences péjoratives sur la taille de la tumeur, la présence de métastases, la survie ou les séquelles, alors que plusieurs études ne rapportaient pas de relation significative ou même une relation inverse entre délai diagnostique long et gravité de la maladie (cf. Tableau 6, page 84).

Discussion

Résultats principaux concernant les déterminants potentiels des délais diagnostiques

Les principaux déterminants des délais diagnostiques étaient l'âge, le type histologique de la tumeur, sa localisation, la non-spécificité des symptômes initiaux et la spécialisation du premier médecin consulté. Les délais diagnostiques étaient très variables entre les différents types de tumeur : les délais les plus longs étaient observés pour les tumeurs d'évolutivité lente, comme les astrocytomes de bas grade ou les sarcomes d'Ewing, alors que les tumeurs agressives et de croissance très rapide, comme le néphroblastome, les leucémies aiguës ou les lymphomes non-Hodgkiniens étaient diagnostiqués au terme d'un délai plus court. Au sein de chaque type de tumeur, la localisation de la tumeur pouvait aussi influencer la longueur du délai diagnostique. Par exemple, parmi les tumeurs cérébrales, les délais diagnostiques les plus courts étaient observés pour les épendymomes et les carcinomes des plexus choroïdes, qui se développent dans les ventricules et donc bloquent rapidement la circulation du liquide céphalo-rachidien. La part du délai imputable au médecin représentait en moyenne 28% du délai diagnostique total, mais de façon variable selon les types de tumeurs et maximale (67%) pour les sarcomes d'Ewing.

Les délais diagnostiques étaient significativement plus longs pour les enfants plus âgés dans la plupart (83%) des études ayant étudié ce point. Cette relation délai - âge est (1) soit réelle et pourrait alors s'expliquer par plusieurs hypothèses : surveillance plus attentive des jeunes enfants par leurs parents, consultations plus régulières par leur médecin, réticence de certains adolescents à prendre en charge leurs symptômes ; (2) soit liée à un facteur de confusion dans l'étude de la relation entre âge et délai, notamment le type histologique et/ou la localisation de la tumeur, qui diffèrent selon l'âge. Par exemple, des tumeurs de croissance lente, comme le gangliogliome ou certains sarcomes d'Ewing, sont plus fréquents chez les

enfants de plus de 10 ans, alors que d'autres tumeurs de croissance rapide tels que le néphroblastome, les leucémies aiguës ou les carcinomes des plexus choroïdes, surviennent plutôt chez les jeunes enfants. Le fait que la relation délai – âge persiste après stratification sur le type de tumeur va cependant contre cette hypothèse. Une méta-analyse en données individuelles permettrait d'explorer cette question, comme nous l'aborderons dans les perspectives de recherche (cf. conclusion générale).

Enfin, les délais diagnostiques des cancers de l'enfant n'ont pas diminué significativement au cours de la période couverte par les études incluses dans notre revue systématique, période qui s'étend sur plus de 40 ans.

Résultats principaux concernant les conséquences éventuelles des délais diagnostiques

Un délai diagnostique long n'était pas associé à une gravité accrue de la maladie, en termes d'extension initiale et de survie, pour la plupart des tumeurs cérébrales et osseuses (ostéosarcome et sarcome d'Ewing). Au contraire, une association paradoxale avec un pronostic favorable était parfois rapportée : tumeur de bas grade histologique, extension locale moins avancée, métastases moins fréquentes, survie meilleure voire séquelles moins importantes. A l'inverse, une relation bien établie est retrouvée entre délai diagnostique et gravité pour le rétinoblastome : un délai long est associé à une invasion locale plus importante, limitant les possibilités de traitement conservateur et potentiellement responsable de séquelles (cécité) voire de décès. De même, il semble exister une association péjorative entre retard au diagnostic et survie pour le cas des leucémies, du néphroblastome et du rhabdomyosarcome, sous réserve de données limitées et issues d'études monocentriques. Concernant le lymphome de Hodgkin, le neuroblastome et les sarcomes des tissus mous hors rhabdomyosarcomes, les données sont parcellaires mais ne retrouvent pas d'association entre délai diagnostique et gravité de la maladie. Enfin, les données actuelles sont insuffisantes pour porter des

conclusions quant aux autres types tumoraux tels que les lymphomes non-Hodgkiniens et les tumeurs germinales malignes intracrâniennes (pour ces dernières, une étude tout récemment publiée¹¹⁹ et non incluse dans notre revue systématique ne rapporte pas d'association délai – survie).

Relation paradoxale inverse entre délai diagnostique et gravité de la maladie

Une relation inverse entre délai diagnostique et gravité de la maladie peut s'expliquer par la nature de la progression tumorale. Les tumeurs de croissance rapide et métastatique donneraient lieu à des formes cliniques de séméiologie récente mais intense, amenant à une consultation et à un diagnostic rapide, bien que la tumeur soit déjà très évoluée. A l'inverse, les tumeurs de croissance lente et localisée correspondraient à des formes cliniques où les signes, discrets et installés progressivement, conduisent à une longue durée d'évolution avant diagnostic. Au stade de la détection clinique, il y aurait donc de façon schématique soit des tumeurs localisées et bien limitées, soit des tumeurs agressives et métastatiques d'emblée : et non pas seulement des tumeurs qui, lorsqu'elles sont « négligées », deviennent secondairement métastatiques. Cette hypothèse physiopathologique est cohérente avec les conclusions d'une étude de transcriptomes de plusieurs types de tumeurs, identifiant une signature de gènes exprimés dans les tumeurs métastatiques par rapport aux tumeurs localisées.¹²⁰ Cette signature est déjà présente dans les tumeurs primaires associées à des métastases, ce qui amène les auteurs à suggérer que la capacité à métastaser est une propriété de l'ensemble des cellules tumorales, présente au stade initial de la progression tumorale et non acquise tardivement par un petit nombre de cellules. Ce type de tumeur serait donc d'emblée métastatique.¹²⁰

Association délai - pronostic : facteurs de confusion et facteurs intermédiaires

Parmi les 55 études ayant analysé les éventuelles conséquences des délais diagnostiques, les auteurs de seulement 20 d'entre elles ont ajusté leurs analyses sur les facteurs pronostiques tels que l'extension locale de la tumeur primitive, la présence de métastases, le sous-type histologique ou les facteurs biologiques. Mais la présence ou non de ces analyses multivariées ne suffit pas forcément à se départir des biais, compte-tenu des relations parfois complexes entre délai et facteurs pronostiques. En effet, la situation est différente selon que ces facteurs sont susceptibles d'agir comme des facteurs de confusion ou comme des facteurs intermédiaires.*

Si l'on considère ces facteurs comme des facteurs intermédiaires, l'ajustement n'est pas nécessaire, voire non souhaitable. En effet, dans ce cas, l'effet du délai sur le devenir est médié par un facteur intermédiaire causal et l'ajustement sur ce facteur ferait disparaître artificiellement une relation réelle entre délai et devenir. Par exemple, si l'on retrouve d'une part une association entre délai long et volume tumoral plus important, et d'autre part une association entre volume tumoral plus important et survie diminuée, il n'est pas souhaitable d'ajuster l'étude de l'association délai - survie sur le volume tumoral. En effet, cet ajustement pourrait faire disparaître une association délai - survie, bien qu'elle soit réelle.

En revanche, si l'on considère ces facteurs comme des facteurs de confusion, l'ajustement est nécessaire pour se départir des biais car le pronostic dépend probablement de beaucoup d'autres facteurs que le délai diagnostique. Par exemple, si l'on retrouve d'une part une association entre délai court et sous-type histologique favorable, et d'autre part une association entre sous-type histologique favorable et survie augmentée, il est souhaitable d'ajuster l'étude de l'association délai - survie sur le sous-type histologique. En effet, cet ajustement pourrait permettre d'apprécier si l'association délai - survie est indépendante ou non du sous-type histologique. Il est cependant parfois difficile de distinguer quels facteurs de

confusion peuvent constituer des facteurs intermédiaires. Nous reviendrons sur cette problématique lors des chapitres II et III.

Associations paradoxales délai - pronostic : le problème de la confusion résiduelle

La présence d'une association paradoxale délai long - issue favorable en analyse univariée doit conduire à la réalisation d'analyses multivariées, prenant en compte les facteurs de confusion susceptibles d'expliquer et de faire disparaître cette association paradoxale. Par exemple, si un délai long est associé à une survie meilleure, cette association peut s'expliquer par le fait que les délais longs sont le fait de tumeurs lentement évolutives et de sous-type histologique favorable, elles-mêmes de bon pronostic. Dans ce cas, l'ajustement de l'étude de l'association délai - survie sur le sous-type histologique fait disparaître l'association paradoxale délai long - survie meilleure.

Parmi les 55 études ayant analysé les éventuelles conséquences des délais diagnostiques, 13 d'entre elles ont rapporté une association paradoxale entre délai long et pronostic meilleur. On pourrait s'attendre à ce que les études ayant réalisé une analyse multivariée retrouvent moins souvent une relation paradoxale délai long - issue favorable que les études n'ayant pas réalisé d'analyse multivariée. Or, de façon surprenante, une association paradoxale était plus fréquemment mise en évidence par les études ayant réalisé une analyse multivariée (8 sur 20 soit 40%) que parmi les études n'ayant pas réalisé d'analyse multivariée (5 sur 35 soit 14% ; $p = 0,04$). La persistance d'une relation paradoxale délai long - issue favorable après ajustement est présumée secondaire à un ajustement incomplet, à l'origine d'une confusion résiduelle. En effet, il n'y a pas de lien causal possible entre délai long et issue favorable : retarder le diagnostic ne peut pas en soi améliorer le pronostic. La persistance d'une relation délai long - issue favorable en analyse multivariée serait donc liée au fait que certains facteurs

de confusion, par exemple inhérents à la biologie de la tumeur, n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse.

Ecueils méthodologique des études

Beaucoup des études qui ne retrouvaient pas d'associations statistiquement significatives avec les délais diagnostiques reposaient sur un faible effectif de patients, effectif probablement insuffisant pour aboutir à une puissance* statistique satisfaisante. Aucune de ces études n'avait réalisé de calcul de puissance *a priori*, ni *a posteriori*.

Par ailleurs, la plupart des études étaient issues d'un recrutement monocentrique, exposé à un biais de sélection. Un recrutement strictement hospitalier (ou pire dans un centre de référence) peut biaiser l'évaluation des délais diagnostiques en raison de la gravité des patients et de la formation des professionnels organisés dans un éventuel réseau. Les résultats de telles études ne seront que difficilement extrapolables. Une alternative à ce type de biais est de se rapprocher le plus possible d'un recrutement en population, c'est-à-dire de s'assurer de l'exhaustivité des cas durant une période et dans une zone géographique définie, ce qui peut être rendu possible par l'existence d'un registre (voir chapitres II et III).

Enfin, si la majorité des études ont mesuré le délai diagnostique comme une durée, donc une variable continue exprimée en jours ou en semaines, cette variable continue était quasiment toujours traitée comme une variable binaire, après dichotomisation autour d'un seuil - par exemple autour de la médiane du délai, ou autour d'un seuil d'interprétation pratique mais arbitraire (1 mois par exemple), afin de simplifier les analyses des associations avec le délai. Or il a été montré que la dichotomisation d'une variable continue peut aboutir à une perte considérable de puissance ou être à l'origine de confusion résiduelle, et que la détermination du seuil de dichotomisation peut conduire à un biais.¹²¹ Il est donc recommandé de garder les variables continues comme telles ou, en cas d'écart à la linéarité, de les

transformer par exemple avec des polynômes fractionnaires.*¹²¹ Concernant la dichotomisation des délais diagnostiques des cancers, Tørring et al.²⁸ ont analysé les associations entre délais et mortalité à 5 ans des cinq cancers les plus fréquents chez l'adulte au Danemark, ajustées sur l'index de comorbidité de Charlson, l'âge et le sexe (cf. Figure 8, page 117). L'utilisation de splines cubiques pour traiter la variable délai en tant que variable continue leur a permis de mettre en évidence, pour la plupart des cancers, une relation en U entre délai et survie. La mortalité était élevée pour les patients ayant un délai très court (probablement en relation avec une maladie très agressive), plus faible pour les patients ayant un délai intermédiaire et augmentait pour les patients ayant un délai long (probablement du fait d'une maladie plus évoluée).²⁸ Les auteurs mettent alors en doute la validité des résultats des autres études, ayant pour beaucoup retrouvé une absence d'association significative entre délai et survie, possiblement du fait d'une dichotomisation de la variable délai.

Les tumeurs pédiatriques pourraient faire l'objet de la même constatation d'une apparente absence de relation délai - sévérité de la maladie, car celle-ci serait masquée par le traitement de la variable délai de façon dichotomisée. Une seule⁶⁷ des études recensées dans notre revue de la littérature a utilisé une méthodologie statistique et graphique similaire à celle de Tørring et al.²⁸ (cf. supra, paragraphe « Sarcomes des tissus mous »⁶⁷). Nous tiendrons compte de cet écueil méthodologique dans nos études, et traiterons la variable délai comme une variable continue dans les chapitres II et III.

Conséquences potentielles des délais : les autres paramètres que la survie

S'il peut être rassurant de constater que pour beaucoup de tumeurs, il n'est pas mis en évidence d'association significative entre délai et survie, l'étude des conséquences éventuelles des délais diagnostiques ne doit pas s'arrêter à l'analyse de la seule relation délai - survie. En effet, l'efficacité des traitements actuels peut masquer l'influence qu'aurait le délai sur la

survie en l'absence de ces traitements. Par exemple, on peut observer qu'un enfant ayant un diagnostic de leucémie aigüe lymphoblastique non hyperleucocytaire puisse avoir quelques jours plus tard une leucémie devenue hyperleucocytaire (augmentation du nombre de leucocytes sanguins au-delà de 50 000 / mm³). Ses chances de guérison restent très élevées, mais au prix d'un traitement plus intensif du fait de l'hyperleucocytose - par exemple, chimiothérapie par méthotrexate haute dose, susceptible d'entraîner des toxicités immédiates ou retardées. L'analyse de l'association délai - pronostic ne doit donc pas seulement reposer sur la survie, mais aussi sur les facteurs de gravité qui déterminent l'intensité du traitement (tel que extension locale, métastases...) et les séquelles. Nous utiliserons une telle approche dans les chapitres II et III.

Adéquations et inadéquations des avis d'experts avec les données de la littérature

Les conclusions des expertises judiciaires concernant les conséquences attribuables au retard au diagnostic étaient souvent discordantes avec les données de la littérature (31%) ou non soutenues par celles-ci (41%). Cette comparaison constitue une approche innovante. Si nous ne prétendions pas mettre en cause la validité des expertises, nos observations posent toutefois la question du niveau de preuve scientifique sur lequel reposent ces expertises. Aux Canada, aux Etats-unis¹²² et en France,¹²³ il est recommandé que les conclusions des expertises soient fondées sur des preuves, conformément aux critères dits de « Daubert », mais aussi sur la propre expérience professionnelle des experts. Les procédures judiciaires déposées pour retard au diagnostic peuvent avoir été suscitées par d'autres éléments que la seule longueur du délai diagnostique : par exemple, un délai objectivement court peut être vécu comme un retard s'il y a eu une négligence du médecin dans la procédure diagnostique (comme un résultat d'examen non récupéré). Par ailleurs, les conclusions tirées de l'analyse d'une cohorte de patients peuvent ne pas être applicables à l'échelle des conséquences individuelles d'un retard

au diagnostic pour un patient donné. Par exemple, le patient de la 18^e observation de plainte (cf. Tableau 6, page 84) est décédé d'une hypertension intracrânienne secondaire à une tumeur du 3^e ventricule, avant qu'une biopsie n'ait pu être réalisée et qu'un traitement n'ait pu commencer. L'expert médical a conclu à propos de ce cas que le diagnostic aurait pu être fait 2 mois auparavant et que ce retard avait contribué au décès. Les conclusions des études épidémiologiques quant à l'absence de relation ou à une relation inverse entre délai diagnostique et survie ne sont probablement pas applicables à ce cas individuel. Par ailleurs, les données concernant les conséquences potentielles à long terme des délais diagnostiques sont insuffisantes, notamment concernant les séquelles fonctionnelles, telles que les séquelles neuropsychologiques. Il est probable qu'en cas de retard dans la prise en charge d'une tumeur cérébrale, une hypertension intracrânienne prolongée puisse être à l'origine de conséquences visuelles (œdème papillaire) ou/et intellectuelles dont l'évaluation par le QI ou des tests psychométriques standardisés n'est probablement pas suffisante.

Limites de notre étude

Nous n'avons inclus que les études publiées en anglais ou en français, ce qui est susceptible d'introduire un biais de sélection de type biais de langage. En effet, les études ayant des résultats significatifs ont plus de chances d'être publiées dans des revues de langue anglaise que dans des revues de portée nationale et donc dans d'autres langues.⁴³

Nos résultats concernant l'identification des travaux non publiés ne sont probablement pas exhaustifs : nous n'avons identifié que deux études non publiées, l'une correspondant à une thèse de médecine, retrouvée via Google Scholar,¹⁰⁰ et l'autre, à une étude non encore publiée au moment de notre recueil, obtenue par contacts personnels et à présent publiée.⁷⁶

Nous avons arbitrairement décidé de ne pas inclure les 20 études comportant un effectif de moins de 20 patients. Ces 20 études avaient un effectif cumulé de 244 patients, ce qui

représente environ 1% de l'effectif cumulé total des études incluses. Par conséquent, ces études ne peuvent probablement pas avoir modifié significativement nos résultats, en particulier le calcul des moyennes pondérées des médianes. Par ailleurs, aucune de ces études n'avait identifié de facteurs significativement associés avec les délais diagnostiques. Enfin, la plupart de ces études étaient des séries de cas de sous-groupes de patients spécifiques, tels que des patients ayant un sarcome d'Ewing de la main¹²⁴ ou des patients ayant une tumeur cérébrale révélée par des crises convulsives.^{125,126}

Toutes les études incluses dans notre revue sont rétrospectives, ce qui pourrait être à l'origine d'un biais de rappel, notamment pour les études ayant recueilli la mesure du délai diagnostique par un interrogatoire des parents *a posteriori*, à distance du diagnostic. La mesure de l'intervalle de temps entre premiers symptômes et diagnostic peut être difficile à préciser lorsque faite à distance du diagnostic, et possiblement influencée par le devenir du patient au moment de l'interrogatoire, biaisant l'étude de la relation délai - pronostic. Cependant, pour la quasi-totalité des études, la mesure du délai avait lieu au moment du diagnostic, donc à l'aveugle du devenir du patient. L'imprécision de cette mesure pourrait donc engendrer un biais non-différentiel, à l'origine d'une diminution de la puissance statistique, ce qui, en plus d'effectifs parfois insuffisants, pourrait contribuer à expliquer les nombreux résultats non significatifs rapportés par beaucoup d'études.

Certaines tumeurs peuvent être découverte de façon fortuite : c'est notamment le cas de certaines tumeurs neuroblastiques indolentes (ganglioneuromes), dont la découverte sur une radiographie de thorax ou une échographie abdominale pratiquée pour une autre raison est parfois décrite. Ces éventualités pourraient avoir biaisé les résultats de certaines études, mais sont toutefois rares et n'ont été rapportées que dans une seule étude de notre revue.¹⁰²

Une méta-analyse quantitative des associations entre délai diagnostique et survie aurait pu être utile, mais les données dont nous disposons ne permettaient pas qu'elles soient

regroupées, en raison de leur hétérogénéité : délai exprimé différemment selon les études (médiane, moyenne, proportion de patients diagnostiqués avant telle longueur de délai...), paramètres étudiés différents (métastases, survie, extension locale...), populations différentes de par l'âge, le type de tumeur ou le traitement reçu . Une méta-analyse en données individuelles pourrait permettre d'étudier la relation délai – survie avec une puissance importante, comme nous l'évoquerons dans les perspectives de recherche (cf. conclusion générale).

Les dossiers de plaintes analysés ne représentaient pas de façon exhaustive toutes les procédures judiciaires pour retard au diagnostic de cancer de l'enfant. Un biais de sélection était possible, en particulier pour les cas français, où la compagnie d'assurance ne couvrait que 60% de tous les médecins du pays. Cependant, nous avons analysé les conclusions des experts nommés par la Cour, et la teneur de leurs expertises ne devait pas être influencée par la compagnie d'assurance impliquée dans l'affaire.

Conclusion

Cette revue systématique de la littérature s'appuie sur un nombre d'études assez important, mais dont la qualité méthodologique apparaissait souvent limitée : effectifs insuffisants exposant à un manque de puissance statistique, et/ou hétérogènes du fait du regroupement de tumeurs très différentes ou de cas pédiatriques et adultes, recrutement monocentrique exposant à un biais de sélection, recueil de la variable « délai diagnostique » exposée à un biais de rappel, traitement de cette variable uniquement de façon dichotomisée, absence de prise en compte des facteurs de confusion, ajustements non souhaitables sur des facteurs intermédiaires, ou non discussion de la présence d'une confusion résiduelle devant

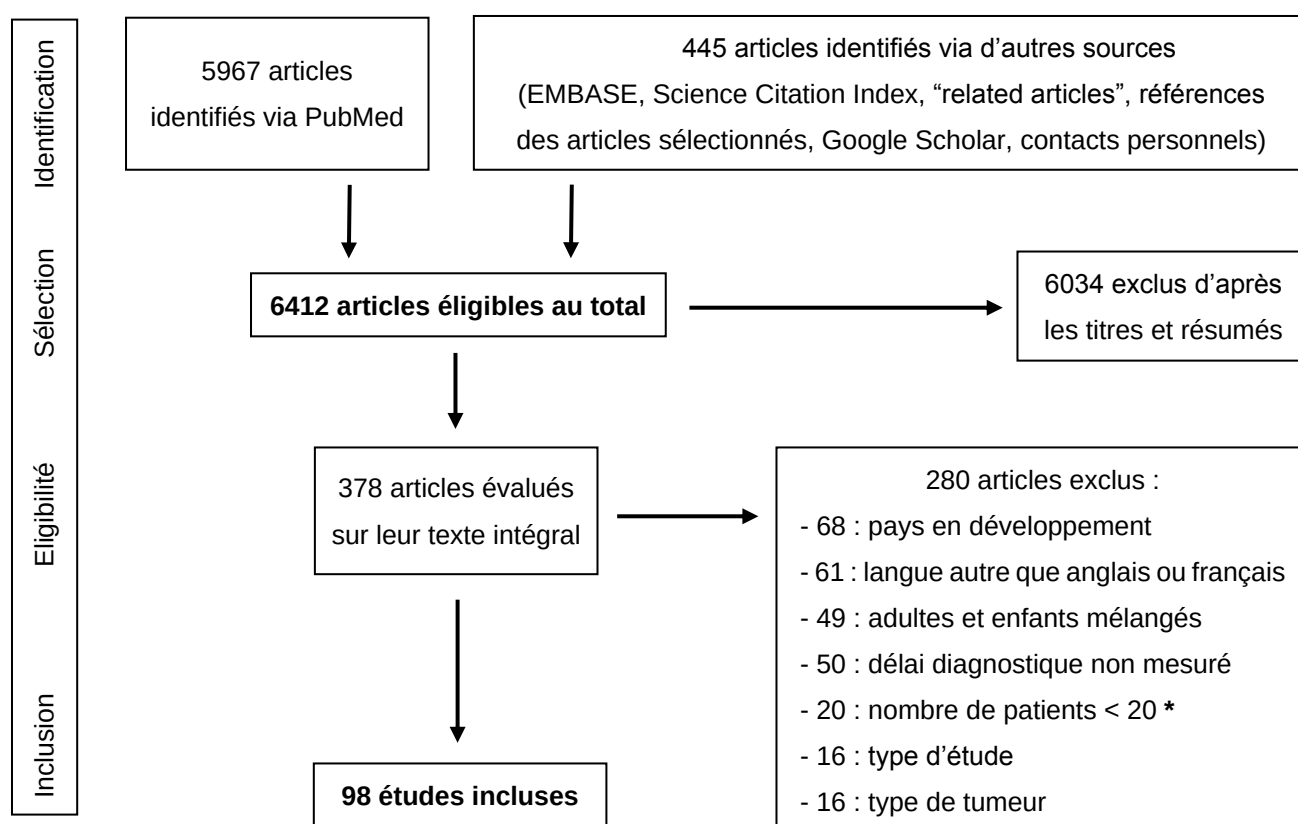
des résultats paradoxaux. La plupart des études ne retrouvent pas d'association significative et/ou ne permettent pas d'émettre des hypothèses quant aux causes ou aux conséquences des longs délais diagnostiques. Les données portant sur les conséquences éventuelles des délais longs sont insuffisantes concernant la survie mais aussi les facteurs de gravité qui déterminent l'intensité du traitement (tel que extension locale, métastases...) et les séquelles. Enfin, certaines études rapportent des associations entre délais longs et maladie moins grave : résultats *a priori* paradoxaux, qui méritent d'être reconfirmés et élucidés.

A l'issue de cette revue de la littérature, il nous a donc paru important de poursuivre le travail doctoral par la réalisation d'études prenant en compte et dépassant les limites méthodologiques des travaux antérieurs, et s'intéressant aux conséquences à long terme des délais. Comme indiqué dans l'introduction, nous avons choisi d'orienter ces études vers les tumeurs pour lesquelles les délais rapportés dans la littérature sont les plus longs : tumeurs cérébrales et sarcomes d'Ewing. Les tumeurs cérébrales de l'enfant constituant un groupe très hétérogène, il a été choisi un type de tumeur particulier : le médulloblastome, en raison de sa fréquence et de sa gravité.³⁴

Figures et tableaux

Figure 3 : Diagramme de flux.

D'après *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Medicine 2009, Moher et al.³⁸



* Ces 20 études ont inclus un total de 244 patients, c'est à dire 1% de l'effectif cumulé total des études incluses (22619 patients).

Figure 4 : Longueur du délai diagnostique médian des principaux types de cancers de l'enfant.

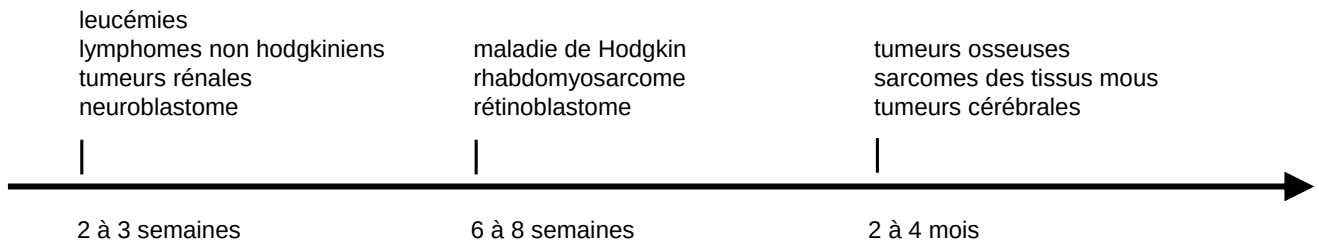


Tableau 1 : Distribution des délais diagnostiques des tumeurs du système nerveux central de l'enfant.

Type de tumeur Auteur	Année	n	Délai diagnostique (semaines)					% diagnostics en moins de	
			Délai diagnostique total (DDT)		Délai du médecin				
			Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	(% / DDT)	< 1 mois	< 6 mois
Gliomes, astrocytomes (haut grade et bas grade)									
Ilgren ^{*78}	1987	112						10	38
Behnke ^{*127}	1997	22	50,5	21,7				32	59
Mehta ⁷⁷	2002	39	38,7	13,0					
Martinez-Lage ^{*128}	2002	20	6,5					35	
Total		193	34,0	16,1				16	41
Gliomes de haut-grade, astrocytomes malins									
Kukal ⁶²	2009	40		7,0		1,9	(27%)		
Gliomes de bas-grade, astrocytomes bénins									
Flores ⁷²	1986	21						33	62
Yule ⁹⁷	2001	30		17,4					
Kukal ⁶²	2009	77		20,3		5,4	(27%)		64
Total		128		19,5		5,4	(27%)	33	64
Gangliogliome									
Johnson ¹²⁹	1997	99	106,1	260,0					
Im ¹³⁰	2002	34	220,0	104,0				6	24
Total		133	135,2	220,1				6	24
Médulloblastome									
Cervoni ⁹³	1995	35	13,5						
Halperin ⁵⁰	2001	108	14,3						
Mehta ⁷⁷	2002	23	16,4	8,7					
Urberuaga ⁹⁶	2006	75	9,2	4,3				57	
Kukal ⁶²	2009	57		5,1		0,9	(18%)		93
Gerber ⁷⁶	2011	224		8,7				25	
Brasme ⁵⁵	2012	166		9,3				25	
Total		688	12,8	7,9		0,9	(18%)	30	93
Tumeurs du tronc cérébral									
Panitch ⁹²	1970	40	46,1	17,4				10	75
Villani ¹³¹	1975	70						17	74
Kaplan ⁹¹	1996	119						55	94
Chitnavis ¹³²	1997	35	21,7						
Total		264	34,7	17,4				36	85
Ependymome									
Coulon ¹³³	1977	43							79
Ilgren ⁵³	1984	31							65
Pollack ⁹⁰	1995	37						27	
Comi ¹³⁴	1998	37	7,1	4,3				50	
Kukal ⁶²	2009	20		4,3		0,7	(16%)	50	
Total		168	7,1	4,3		0,7	(16%)	41	73
Tumeurs germinales malignes intracrâniennes									
Crawford ¹⁸⁷	2007	30	36,9	19,6				33	70
Carcinome des plexus choroïdes									
Berger ⁹⁵	1998	22		4,3				50	
Tumeurs médullaires									
Auberge ⁸⁸	1979	29						45	69
Ghanem ¹³⁵	1996	40			39,0				
Bouffet ⁸⁹	1998	73		8,7					
Crawford ⁷⁹	2009	25	33,9	17,4				40	64
Total		167	33,9	10,9	39,0			43	67

*étude ne concernant qu'une localisation particulière (par exemple, tumeurs cérébelleuses)

Tableau 2 : Distribution des délais diagnostiques des cancers de l'enfant (autres que les tumeurs du système nerveux central).

Type de tumeur Auteur	Année	n	Délai diagnostique (semaines)					% diagnostics en moins de	
			Délai diagnostique total (DDT)		Délai du médecin				
			Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	(% / DDT)	< 1 mois	< 6 mois
Leucémies (tous types)									
Flores ⁷²	1986	123	4,5					80	
Saha ¹¹	1993	65	5,0	3,0					
Thulesius ⁶⁹	2000	25	3,8	3,0		0,0	(0%)	76	
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	944				0,1			
Martin ¹²	2007	50	2,6						
Dang-tan ^{57,58}	2010	963		2,7		0,4	(15%)		
Total		2170	4,2	2,7		0,2	(14%)	79	
Leucémies aigües lymphoblastiques									
Dang-Tan ⁵⁸	2010	791			2,5	0,9			
Baker ¹⁰⁰	2010	342				1,9		20	
Total		1133			2,5	1,2		20	
Leucémies autres que lymphoblastiques									
Reinhardt ⁹⁹ myélosarcomes	2002	37	8,0			13,0			
Dang-Tan ⁵⁸ leucémies autres que lymphoblastiques ('non-ALL')	2010	170			4,0	1,1			
Total		207	8,0		4,0	0,9			
Maladie de Hodgkin									
Pollock ³³	1991	187	14,0	7,0					
Haimi ^{10,35}	2004	37	9,2	5,0	4,7	2,0	(40%)		
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	162				0,3			
Martin ¹²	2007	48	9,0						
Baker ¹⁰⁰	2010	62				6,4			
Dang-Tan ⁵⁸	2010	200			10,9	5,4			
Total		696	12,5	6,7	9,9	3,5	(40%)		
Lymphomes non-Hodgkiniens									
Pollock ³³	1991	710	7,1	3,7					
Haimi ^{10,35}	2004	30	12,5	6,0	9,9	4,0	(67%)		
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	164				0,1			
Dang-Tan ⁵⁸	2010	177			4,9	2,6			
Total		1081	7,3	3,8	5,6	1,6	(67%)		
Neuroblastome									
Pollock ³³	1991	860	5,4	3,0					
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	192				0,6			
Dang-tan ⁵⁷	2008	195		4,1		1,4	(34%)		
Loh ⁷	2009	37	9,2		5,5				
Haimi ^{10,35}	2010	27	16,5	6,3	9,0	5,0	(79%)		
Angelini ¹⁰³ (tumeurs en sablier et compression médullaire)*	2011	90		3,3				51	
Total		1401	5,9	3,3	7,0	1,3	(40%)	51	
Tumeurs rénales									
Flores ⁷²	1986	45	2,8					84	
Delahunt ¹⁰⁴	1992	177	8,7					41	
Klein-Geltink ⁸	2005	157				0,3			
Dang-tan ⁵⁷	2008	170		2,0		0,9	(45%)		
Loh ⁷	2009	20	5,7		2,7				
Total		569	7,4	2,0	2,7	0,6	(45%)	50	

* étude ne concernant qu'une localisation particulière (par exemple, sarcome d'Ewing des vertèbres)

tableau 2 (suite)

			Délai diagnostique (semaines)						
			Délai diagnostique total (DDT)		Délai du médecin			% diagnostics en moins de	
Type de tumeur	Année	n	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	(% / DDT)	< 1 mois	< 6 mois
Auteur									
Ostéosarcome									
Marcove ¹⁰⁶	1970	145							91
Larsson ^{*107}	1981	87						37	
Pollock ³³	1991	350	11,6	8,0					
Widhe ⁷⁰	2000	102	15,0		9,0				
Goyal ⁷¹	2004	68		14,8					77
Yang ⁸¹	2009	51		8,7	5,1	3,0	(34%)		
Total		803	12,4	9,1	7,7	3,0	(34%)	37	87
Sarcome d'Ewing									
Pollock ³³	1991	178	20,9	10,3					
Bacci ⁴⁶	1999	618	18,0		4,0				
Sucato ^{*111}	2000	50	17,4						
Widhe ^{*70}	2000	47	34,0		19,0				
Venkateswaran ^{*109}	2001	33		13,0					
Casadei ^{*113}	2004	36	34,3	26,0				3	50
Goyal ⁷¹	2004	35		24,8					55
Ilaslan ^{*105}	2004	53	30,4						
Zawitkowska ¹³⁶	2004	26	26,1						
Widhe ^{*108}	2007	26				13,0			
Bhagat ^{*112}	2008	33	19,3	13,0				36	76
Haimi ^{10,35}	2010	21	24,3	12,0	21,7	8,0	(67%)		
Total		1156	20,7	14,1	5,6	10,8	(67%)	19	60
Rhabdomyosarcome									
Pratt ^{*14}	1978	45		6,5					
Saha ¹¹	1993	20	6,7	4,0					
Ferrari ⁶⁷	2010	363	7,2	8,7				12	89
Bisogno ¹¹⁴	2011	580		5					
Total		1008	7,2	6,4				12	89
Sarcomes des tissus mous (hors rhabdomyosarcome)									
Chotel ⁶⁸ (synoviosarcome)	2008	35	98,0		50,0				
Ferrari ⁶⁷	2010	212	14,2	13,0				8	68
Total		247	26,1	13,0	50,0			8	68
Tumeurs germinales malignes abdominales									
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	107				0,3			
Dang-tan ⁵⁷	2008	117		5,9		1,3	(22%)		
Loh ⁷	2009	21	9,9		1,1				
Total		245	9,9	5,9	1,1	0,8	(22%)		
Rétinoblastome									
Barry ¹¹⁷	1971	34						24	74
Balmer ¹³⁷	1979	52	24,0						
Haik ¹¹⁶	1985	250	17,4 (cas sporadiques) 8,7 (cas familiaux)		9 (cas sporadiques) 5 (cas familiaux)				
DerKinderen ¹¹⁵	1989	110				10,9			
Goddard ⁷⁵	1999	100		8,0		2,0	(25%)		
Wirix ¹³⁸	2000	33	13,9	8,7					
Butros ¹³⁹	2002	57		6,5 (unilatéral) 9,7 (bilatéral)					
Wallach ⁶⁴	2006	139	16,3					37	82
Chang ¹¹⁸	2006	44	12,9						
Dang-tan ⁵⁷	2008	54		8,3		1,7	(20%)		
Total		873	16,7	8,0	8,6	5,6	(23%)	34	80

* étude ne concernant qu'une localisation particulière (par exemple, sarcome d'Ewing des vertèbres)

Tableau 3 : Distribution des délais diagnostiques des tumeurs de l'enfant, regroupées par catégories.

Type de tumeur Auteur	Année	n	Délai diagnostique (semaines)					% diagnostics en moins de	
			Délai diagnostique total (DDT)		Délai du médecin				
			Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	(% / DDT)	< 1 mois	< 6 mois
Toutes tumeurs du SNC									
Gjeris ¹⁶	1976	316							50
Flores ⁷²	1986	79	26,0	6,0				38	73
Pollock ³³	1991	380	9,4	4,4					
Mandel ¹⁴⁰	1992	120	26,1						
Hoppe-Hirsch ^{51,52}	1993	63							79
Saha ¹¹	1993	28	13,3	7,0					
Balesterini ¹⁴¹	1994	80		13,0					61
Edgeworth ⁸³	1996	74	20,0		16,0			32	80
Nomura ¹⁴²	1998	83							81
Sala ⁸⁵	1999	39	22,6						
Thulesius ⁶⁹	2000	22	19,8	9,0		3,0	(33%)	30	
Dobrovoljac ⁶³	2002	252		8,6		4,3	(50%)	32	73
Mehta ⁷⁷	2002	103	31,7	13,0					
Haimi ¹⁰	2004	72	21,4	7,5					
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	501				0,6			
Wilne ⁷⁴	2006	175		10,9					
Dorner ⁷³	2007	50	20,3	8,4				34	74
Martin ¹²	2007	53	13,4						
Reulecke ⁶⁶	2008	245	8,5	3,4					93
Dang-tan ⁵⁷	2008	507		6,9		2,3	(33%)		
Kukal ⁶²	2009	315		8,6		2,0	(23%)	36	80
Hayashi ⁸⁴	2010	54		2,9					
Klitbo ⁸²	2011	31		9,4					
Shay ⁸⁰	2011	241	33						
Total		3883	18,9	7,3	16,0	2,0	(34%)	34	73
Tous lymphomes									
Haimi ¹⁰	2004	79	10,1	5,0					
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	326				0,1			
Dang-tan ^{57,58}	2008	384		5,6		1,6	(29%)		
Loh ⁷	2009	50	15,8		4,8				
Total		839	12,3	5,5	4,8	0,9	(29%)		
Toutes tumeurs osseuses									
Goyal ⁷¹	2004	103		16,5					
Haimi ¹⁰	2004	39	17,7	11,0					
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	129				0,4			
Martin ¹²	2007	30	15,7						
Dang-tan ⁵⁷	2008	143		8,7		2,1	(24%)		
Loh ⁷	2009	26	8,6		2,9				
Total		470	14,6	11,8	2,9	1,3	(24%)		
Tous sarcomes des tissus mous									
Haimi ¹⁰	2004	30	20,7	9,5					
Klein-Geltink ⁴⁸	2006	136				0,1			
Martin ¹²	2007	38	24,9						
Dang-tan ⁵⁷	2008	154		5,1		1,6	(31%)		
Ferrari ⁶⁷	2010	575		8,7				11	81
Total		933	23,0	8,0		0,9	(31%)	11	81

Tableau 4 : Conséquences possibles des longs délais diagnostiques des tumeurs du système nerveux central de l'enfant.

Type de tumeur	Année	n	Seuil utilisé pour le délai diagnostique	Un long délai diagnostique était associé avec :		
Auteur				facteurs pronostiques :	survie :	séquelles :
Toutes tumeurs du SNC						
Gjerris ¹⁶	1976	316	6 mois	tumeurs de bas grade	augmentée (p < 0,005)	
Sala ⁸⁵	1999	39	2 mois		NS (p > 0,05)	
Wilne ⁷⁴	2006	164	donnée continue	tumeurs de bas grade*		
Reulecke ⁶⁶	2008	245	donnée continue	tumeurs de bas grade*		
Kukal ⁶²	2009	315	6 mois		augmentée (p < 0,001)	
Gliomes de bas-grade, astrocytomes bénins						
Ilgren ⁷⁸	1987	112	non précisé		NS (p = 0,41)	
Yule ⁹⁷	2001	30	4 mois			QI diminué
Kukal ⁶²	2009	77	20 / 60 / 180 jours		NS (p = 0,48)	
Gliomes de haut-grade, astrocytomes malins						
Kukal ⁶²	2009	40	20 / 60 / 180 jours		NS (résultat non détaillé)	
Médulloblastome						
Cervoni ⁹³	1995	29	non précisé		NS (résultat non détaillé)	
Halperin ⁵⁰	2001	108	donnée continue	métastases moins fréquentes*		
Urberuaga ⁹⁶	2006	75	30 jours		NS (survie à 10 ans : 36% vs 48%, p = 0,63)	
Kukal ⁶²	2009	57	20 / 60 / 180 jours		NS (p = 0,77)	
Gerber ⁷⁶	2011	224	1 / 2 / 4 mois	- métastases moins fréquentes - pas de relation : type histo., biologie (c-MYC ou TrkC), exérèse complète	NS (p = 0,24)*	
Brasme ⁵⁶	2012	166	65 jours	- métastases moins fréquentes* - sous-type favorable (desmoplasique)	Augmentée en analyse univariée (survie à 10 ans : 47% vs 60%, p = 0,02) ; NS en analyses multivariées : p = 0,17*	- QI augmenté* - autres séquelles : NS*
Tumeurs du tronc cérébral						
Panitch ⁹²	1970	40	non précisé		augmentée (résultat non détaillé)	
Kaplan ⁹¹	1996	119	1 mois		augmentée (p = 0,0006)	
Ependymome						
Ilgren ^{53,54}	1984	102	- infra-tentoriel: 6 mois - queue de cheval: 2 ans	pas de relation avec index mitotique	- infra-tentoriel : NS (p = 0,06) - queue de cheval : NS (p = 0,17)	
Pollack ⁹⁰	1995	37	1 mois		augmentée* (survie à 5 ans 64% vs 33%, p = 0,02)	
Kukal ⁶²	2009	20	20 / 60 / 180 jours		NS (résultat non détaillé)	
Tumeurs germinales malignes intracrâniennes						
Crawford ⁸⁷	2007	30	6 mois		NS (survie à 5 ans 75% vs 100%, p = 0,83)	
Kukal ⁶²	2009	18	20 / 60 / 180 jours		NS (résultat non détaillé)	
Carcinome des plexus choroïdes						
Berger ⁹⁵	1998	22	non précisé		NS (résultat non détaillé)	
Tumeurs médullaires						
Hardison ⁹⁴	1987	26	non précisé		NS (résultat non détaillé)	
Bouffet ⁸⁹	1998	70	2 mois		augmentée* (survie à 10 ans 90% vs 34%, p = 0,0003)	
Crawford ⁷⁹	2009	25	6 mois	tumeur de bas grade	NS (p = 0,91)	

* après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels par analyses multivariées
NS = non statistiquement significatif

Tableau 5 : Conséquences possibles des longs délais diagnostiques des cancers de l'enfant (autres que les tumeurs du système nerveux central).

Type de tumeur	Année	n	Seuil utilisé pour le délai diagnostique	Un long délai diagnostique était associé avec :		
Auteur				facteurs pronostiques :	survie :	séquelles :
Leucémie aigüe						
Saha ¹¹ (toutes leucémies)	1993	65	donnée continue	pas de relation avec l'hyperleucocytose		
Reinhardt ⁹⁹ (myélosarcome)	2002	37	12 semaines (délai au traitement)	pas de relation avec l'hyperleucocytose	diminuée (EFS à 5 ans 20 vs 51%, p=0,02; survie à 5 ans 41 vs 73%, p=0,03)	
Baker ¹⁰⁰ (leucémie aigüe lymphoblastique)	2010	1000	3 jours (délai au traitement)		diminuée* (survie à 5 ans 74 vs 92%, p < 0,001 ; HR ajusté = 2,49 ; p = 0,002)	
Olah ¹⁰¹ (leucémie aigüe lymphoblastique)	2011	588	non précisé (délai au traitement)		diminuée* (résultat non détaillé)	
Maladie de Hodgkin						
Baker ¹⁰⁰	2010	261	7 jours (délai au traitement)		meilleur* (EFS à 5 ans 92 vs 77%, p<0,001; HR ajusté = 0,37; p = 0,008)	
Neuroblastome						
Carlsen ¹⁰²	1987	253	non précisé		NS* (p = 0,09)	
Angelini ¹⁰³ (neuroblastome avec compression médullaire)	2011	90	1 / 4 semaines			pas de relation avec séquelles motrices, sphinctériennes ou orthopédiques
Néphroblastome						
Delahunt ¹⁰⁴	1992	177	donnée continue		diminuée* (p = 0,01)	
Ostéosarcome						
Marcove ¹⁰⁶	1970	145	2 mois		NS (résultat non détaillé)	
Larsson ¹⁰⁷	1981	87	1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 mois		NS (survie à 5 ans)	
Goyal ⁷¹	2004	64	3 / 6 mois		NS (p = 0,99)	
Yang ⁸¹	2009	51	30 / 60 jours	pas de relation avec la présence de métastases	NS (21 vs 35%, p = 0,3)	pas de relation avec la possibilité d'une chirurgie conservatrice
Sarcome d'Ewing						
Sucato ¹¹¹	2000	50	donnée continue	pas de relation avec opérabilité		
Ferrari ⁴⁷ Bacci ⁴⁶	2001	618	3 mois	meilleur (pas de métastases)*		
Casadei ¹¹³	2004	36	6 mois		NS (survie globale 80% en cas de douleur >6 mois vs 44% si <6 mois)	
Goyal ⁷¹	2004	31	3 / 6 mois		NS (p = 0,84)	
Widhe ¹⁰⁸	2007	26	donnée continue	pas de relation avec la présence de métastases		
Bacci ¹¹⁰	2007	873	2 mois	meilleur (pas de métastases)*		
Bhagat ¹¹²	2008	33	6 mois		NS (p = 0,31)	
Toutes tumeurs des tissus mous						
Ferrari ⁶⁷	2010	575	1 / 3 / 6 / 12 mois	- tumeur plus petite - pas de relation avec atteinte ganglionnaire ou stade IRS	diminuée* (p = 0,002)	
Rhabdomyosarcome						
Ferrari ⁶⁷	2010	363	donnée continue		diminuée* (survie à 5 ans, p = 0,02)	
Tumeurs des tissus mous (hors rhabdomyosarcome)						
Chote ¹⁶⁸ (synoviosarcome)	2008	35	donnée continue	pas de relation avec la taille de la tumeur	NS : moyenne du délai : 45 semaines (décès) vs 105 semaines (survivants)	
Ferrari ⁶⁷	2010	212	donnée continue		complexe (en U)*	
Rétinoblastome						
Barry ¹¹⁷	1971	34	6 mois		diminuée	
DerKinderen ¹¹⁵	1989	130	1 mois (délai du médecin)		diminuée* (p < 0,05)	cécité
Goddard ⁷⁵	1999	100	donnée continue	extension locale aggravée	NS (pas de décès)	pas de relation avec énucléation
Butros ¹³⁹	2002	57	donnée continue	pas de relation avec l'extension locale ou métastatique	NS (pas de décès)	perte de la vision (tendance)
Chang ¹¹⁸	2006	53	5 mois (délai au traitement)		diminuée en univariée : p < 0,001 NS* si ajusté sur l'extension : p=0,5	
Wallach ⁶⁴	2006	120	1 / 3 / 6 mois	extension locale aggravée*		

* après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels par analyses multivariées

NS = non statistiquement significatif

IRS = Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies

EFS = event free survival

HR = hazard ratio

Tableau 6 : Comparaison des données de la littérature aux conclusions des expertises judiciaires produites en France et au Canada, lors de 59 procédures engagées pour retard au diagnostic de cancer chez l'enfant.

N°	Type de tumeur	Pays	Devenir du patient	Délai diagnostique total *	Avis de l'expert judiciaire à propos du délai diagnostique :		Concordance avec la littérature	Conclusion de la revue systématique : <i>un long délai diagnostique est associé à :</i>
					longueur du retard **	conséquences alléguées		
1	leucémie aigüe lymphoblastique B	France	décès d'une complication infectieuse (aplasie fébrile)	2 mois	2 semaines	Pas de conséquences sur la survie	discordant ^a	- pas de relation avec hyperleucocytose ¹¹
2	leucémie aigüe lymphoblastique B	France	vivant, en rémission complète	2 jours	2 jours	Pas de conséquences sur le choix du traitement ni sur la survie	concordant	- survie diminuée ¹⁰¹ (si délai > 3 jours) ¹⁰⁰
3	leucémie aigüe lymphoblastique B	Canada	décès par hémorragie après biopsie hépatique (avant chimiothérapie)	3 mois	2 mois	Il y a eu retard au diagnostic (pas de détails sur les conséquences éventuelles)	-	- pas de données
4	leucémie aigüe myéloblastique	Canada	décès 1 an après le diagnostic, de complications dues au traitement	6 mois	5 mois	Conséquences sur les complications initiales mais pas sur le devenir à long terme	non soutenu ^c	- pas de données
5	astrocytome pilocytique suprasellaire	Canada	exérèse à 2 reprises + radiothérapie ; panhypopituitarisme, retard mental	36 mois	6 mois	Il y a eu retard au diagnostic (pas de détails sur les conséquences éventuelles)	-	- pas de données sur la taille de la tumeur
6	astrocytome pilocytique suprasellaire	France	exérèse incomplète, cécité	8 ans	8 ans	Conséquences sur le choix du traitement mais pas sur les séquelles visuelles	non soutenu ^c	- pas de données sur les difficultés chirurgicales
7	astrocytome thalamique	France	hémiparesie	12 mois	0 (pas de retard)	Pas de conséquences sur les séquelles neurologiques	non soutenu ^c	- pas de données sur les séquelles : QI diminué ⁹⁷
8	astrocytome cérébelleux	France	cécité par atrophie optique	3 mois	1 mois	Conséquences sur : taille de la tumeur, difficultés chirurgicales et séquelles visuelles	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
9	astrocytome cérébelleux	France	exérèse à 2 reprises, séquelles neurologiques	2 ans	0 (pas de retard)	Pas de conséquences sur le choix du traitement et les séquelles	non soutenu ^c	- pas de relation avec survie ⁶²
10	gliome des voies optiques avec métastases	France	cécité	6 mois	0 (pas de retard)	Pas de conséquences sur les séquelles visuelles	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
11	astrocytome cervical de bas-grade	France	exérèse complète, pas de séquelles	3 mois	2 mois	Pas de conséquences sur le devenir	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
12	médulloblastome (pas de métastases)	Canada	rechute, décès 2 ans après le diagnostic	9 mois	3 mois	Pas de conséquences sur le devenir	concordant	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
13	médulloblastome (pas de métastases)	Canada	séquelles neurologiques sévères (syndrome cérébelleux)	2 ans	13 mois	Conséquences sur le choix du traitement, la survie et les séquelles neurologiques	discordant ^b	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
14	épendymomes supra-tentoriels	France	rechute, décès 18 mois après le diagnostic	3 semaines	2 semaines	Pas de conséquences sur le devenir	concordant	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
15	gliome du tronc cérébral	France	décès 5 mois après le diagnostic	6 mois	6 mois	Pas de conséquences sur le devenir	concordant	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
16	dysgerminome pinéal (extension hypophysaire et optique)	Canada	récidive tumorale, handicap visuel sévère, retard mental	20 mois	18 mois	Tumeur plus étendue, conséquences sur le choix du traitement, augmentation du risque de séquelle visuelle et de rechute	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
17	dysgerminome pinéal (extension hypophysaire et optique)	Canada	handicap visuel sévère, panhypopituitarisme	23 mois	23 mois	Conséquences sur les séquelles visuelles et endocriniennes	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
18	tumeur du 3 ^e ventricule	France	décès avant la biopsie (avant tout traitement oncologique)	3 mois	2 mois	Le délai diagnostique est la cause du décès (hypertension intracrânienne)	discordant ^b	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
19	maladie de Hodgkin, stade III B	Canada	vivant	7 semaines	3 semaines	Pas de conséquences sur le devenir	concordant	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
20	maladie de Hodgkin, stade III B	Canada	vivant, en rémission complète	16 mois	13 mois	Conséquences sur le choix du traitement et le risque de rechute (chimiothérapie plus intensive, donc risqué augmenté de complications tardives)	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
21	maladie de Hodgkin, stade III B	Canada	rechute, décès 4 ans après le diagnostic	4,5 mois	3,5 mois	Conséquences : diminution des chances de survie	discordant ^b	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
22	maladie de Hodgkin, stade II B (médiastin « bulky »)	Canada	vivant, en rémission complète	27 mois	27 mois	Conséquences sur la taille de la tumeur et les métastases ganglionnaires, donc sur le choix du traitement, les séquelles et le risque de rechute	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
23	maladie de Hodgkin, stade III B	Canada	pas de données	20 mois	0 (pas de retard)	Le diagnostic ne pouvait pas être fait plus tôt. Pas de conséquences sur le devenir	concordant	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
24	maladie de Hodgkin, stade III B	France	vivant, en rémission complète	3 mois	2,5 mois	Les conséquences sur le choix du traitement ne peuvent pas être déterminées	concordant	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
25	maladie de Hodgkin, stade II B	France	vivant, en rémission complète	12 mois	10 mois	Conséquences sur la prise en charge initiale (insuffisance respiratoire, réanimation)	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
26	lymphome de Burkitt, stade 4	Canada	rémission complète, paraplégie	9 jours	8 jours	Il y a eu retard au diagnostic (pas de détails sur les conséquences éventuelles)	-	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
27	lymphome anaplasique à grandes cellules (avec compression médullaire)	Canada	paraplégie et incontinence urinaire	1 semaine	1 jour	Conséquences sur les séquelles neurologiques	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
28	lymphome lymphoblastique B	France	rechute, décès 17 mois après le diagnostic	1 mois	1 mois	Pas de conséquences sur le devenir	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
29	lymphome de Burkitt, stade 4	France	vivant, en rémission complète	1 mois	0 (pas de retard)	Pas de conséquences sur le devenir	non soutenu ^c	- pas de données sur les autres séquelles neurologiques
30	neuroblastome métastatique	Canada	cécité secondaire à des métastases orbitaires	6 semaines	5 semaines	-1 ^{er} expert: pas possible de savoir si un traitement plus précoce aurait évité la cécité -2 nd expert: le délai diagnostique est la cause de la cécité	non soutenu ^c	- pas de données sur exérèse - pas de données sur séquelles visuelles

CHAPITRE I : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

31	neuroblastome thoracique	France	paraplégie	2 mois	1 mois	Pas de conséquences sur séquelles	concordant	- pas de relation avec survie ¹⁰²
32	ganglio-neuroblastome thoracique	France	pas de séquelles, mais exérèse incomplète	15 mois	15 mois	Conséquences sur la taille de la tumeur, mais pas de conséquences sur le devenir	non soutenu ^c	- pas de relation avec séquelles motrices, sphinctériennes ou orthopédiques ¹⁰³
33	néphroblastome métabolique, anaplasique, étendu au diaphragme	Canada	vivant	3 mois	3 mois	Conséquences sur le choix du traitement, mais pas de conséquences sur le devenir	discordant ^a	- survie diminuée ¹⁰⁴
34	ostéosarcome (tibia, pas de métastases)	Canada	vivant, amputation du genou	15 semaines	5 semaines	Pas de conséquences sur la chirurgie et les séquelles (amputation)	concordant	
35	ostéosarcome (humérus, métastases pulmonaires)	France	rechute, décès 2 ans après le diagnostic	7 mois	3 mois	Conséquences sur la taille de la tumeur et la présence de métastases	discordant ^b	- pas de relation avec la possibilité de chirurgie conservatrice ⁸¹
36	ostéosarcome (tibia, pas de métastases)	France	vivant, chirurgie conservatrice	6 semaines	5 semaines	Les conséquences sur la taille de la tumeur et les séquelles ne peuvent pas être déterminées	concordant	- pas de relation avec la présence de métastases ⁸¹
37	ostéosarcome (hanche, pas de métastases)	France	vivant, prothèse de hanche	5 mois	2 mois	Conséquences sur la taille de la tumeur, la survie et les séquelles	discordant ^b	- pas de relation avec survie ^{71,81,106,107}
38	ostéosarcome (tibia, pas de métastases)	France	vivant, prothèse de genou	6 mois	2 mois	Conséquences sur la taille de la tumeur et les séquelles	discordant ^b	
39	sarcome d'Ewing (sacrum)	Canada	vivant	> 1 mois	1 mois	Pas de conséquences sur le devenir	concordant	
40	sarcome d'Ewing (pelvis, métastases pulmonaires)	Canada	rechute, décès 1 an après le diagnostic	4 mois	0 (pas de retard)	Le diagnostic ne pouvait pas être fait plus tôt. Pas de conséquences sur le devenir	concordant	
41	sarcome d'Ewing (fibula, métastases pulmonaires)	France	rechute, décès 18 mois après le diagnostic	6 mois	1 mois	Pas de conséquences sur la présence de métastases et la survie	concordant	- pas de relation avec survie ^{71,112,113}
42	sarcome d'Ewing (costal, métastases pulmonaires)	France	rechute, décès 3 ans après le diagnostic	22 mois	14 mois	Conséquences sur la présence de métastases et la survie	discordant ^b	- métastases moins fréquentes ^{46,47,110}
43	sarcome d'Ewing (vertébral, pas de métastases)	France	paraplégie	8 mois	1 mois	Conséquences sur la taille de la tumeur, la chirurgie et les séquelles	discordant ^b	- pas de relation avec l'opérabilité ¹¹¹
44	chondrosarcome (maxillaire, pas de métastases)	Canada	hypopituitarisme, séquelles visuelles et cognitives	24 mois	23 mois	Conséquences sur la taille de la tumeur, mais pas de conséquences sur le devenir à long terme et les séquelles	non soutenu ^c	
45	chondrosarcome humérus, pas de métastases)	Canada	vivant, pas de séquelles	4 ans	4 ans	Pas de conséquences sur le devenir	non soutenu ^c	- pas de données
46	rhabdomyosarcome rétro-péritonéal (métastases pulmonaires et cérébrales)	Canada	diagnostic initial de neuroblastome : décès 2 ans plus tard malgré chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie	2 ans	2 ans	Pas de conséquences sur le devenir (le délai diagnostique était dû à une erreur du pathologiste, le diagnostic correct a été fait à l'autopsie)	non soutenu ^c	- pas de données
47	sarcome indifférencié du thorax	Canada	exérèse incomplète, décès 6 jours après le diagnostic	9,5 mois	9 mois	Conséquences sur la dissémination de la tumeur dans le thorax	discordant ^b	- relation complexe (en U) délai - survie ⁶⁷
48	sarcome indifférencié de la vessie	France	décès par insuffisance rénale aiguë (avant le traitement du sarcome)	2 semaines	0 (pas de retard)	Le diagnostic ne pouvait pas être fait plus tôt (signes non spécifiques)	concordant	- tumeur plus petite ; pas de relation avec extension de la maladie (stade IRS) ⁶⁷
49	fibrosarcome infantile de la main	France	vivant, amputation	6 mois	3 mois	Pas de conséquences sur le choix du traitement	non soutenu ^c	- pas de données
50	dysgerminome testiculaire (métastases ganglionnaires)	Canada	vivant, infertilité	6 mois	3 mois	Pas de conséquences sur le choix du traitement et les séquelles	non soutenu ^c	
51	dysgerminome testiculaire (métastases ganglionnaires & pulmonaires)	Canada	vivant	5 mois	0 (pas de retard)	Conséquences sur la taille de la tumeur, mais le diagnostic ne pouvait pas être fait plus tôt (le patient ayant consulté après un délai de 5 mois)	non soutenu ^c	- pas de données
52	carcinome embryonnaire du testicule (pas de métastases)	Canada	vivant	5 mois	5 mois	Pas de conséquences sur le devenir (orchidectomie, chimiothérapie)	non soutenu ^c	
53	rétinoblastome bilatéral	Canada	énucléation bilatérale	8 mois	8 mois	Conséquences sur le choix du traitement et les séquelles	concordant	
54	rétinoblastome bilatéral	Canada	énucléation de l'œil droit ; œil gauche peu fonctionnel	3 mois	3 mois	Conséquences sur le choix du traitement et les séquelles	concordant	
55	rétinoblastome bilatéral	Canada	énucléation de l'œil droit ; œil gauche peu fonctionnel	11 mois	10 mois	Conséquences sur le choix du traitement et les séquelles	concordant	- aggravation de l'extension locale ^{64,75}
56	rétinoblastome unilatéral	Canada	énucléation	7 mois	7 mois	Pas de conséquences sur le choix du traitement et les séquelles	discordant ^a	- ou pas de relation avec l'extension locale ¹³⁹
57	rétinoblastome unilatéral	France	énucléation	4 mois	4 mois	Conséquences sur le choix du traitement et les séquelles	concordant	- cécité ¹¹⁵ , énucléation ¹³⁹
58	rétinoblastome unilatéral	France	énucléation	22 mois	plusieurs mois	Les conséquences sur le choix du traitement ne peuvent pas être déterminées	discordant ^a	- ou pas de relation avec énucléation ⁷⁵
59	rétinoblastome unilatéral	France	énucléation	15 mois	4 mois	Pas de conséquences sur le choix du traitement et les séquelles	discordant ^a	

* Délai diagnostique total : intervalle de temps entre premier symptôme et diagnostic. ** Longueur du retard au diagnostic, d'après l'opinion de l'expert (par exemple, le délai diagnostique total a été de 2 mois, mais le diagnostic aurait pu être fait au bout de 1 mois d'évolution des symptômes).

a = discordance : l'expert conclut que le délai n'a pas eu de conséquences, alors que la littérature rapporte une relation significative entre délai et issue défavorable.

b = discordance : l'expert conclut que le délai a eu des conséquences, alors que la littérature ne rapporte pas de relation, ou une relation inverse entre délai et conséquences.

c = non soutenu par la littérature : il n'y avait pas de données scientifiques au sujet des conséquences potentielles du délai.

CHAPITRE II : DELAIS DIAGNOSTIQUES DES TUMEURS CEREBRALES : L'EXEMPLE DU MEDULLOBLASTOME

Ce chapitre a été publié sous les références suivantes :

Brasme JF, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Puget S, Chalumeau M.

Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome.

PLoS One, 2012;7:e33415.

Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Sainte-Rose C, Puget S, Grill J.

Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study.

European Journal of Pediatrics, 2012;171:25-32.

Brasme JF, Grill J, Gaspar N, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Chalumeau M.

Evidence of increasing mortality with longer time to diagnosis of cancer: is there a pediatric exception?

European Journal of Cancer, 2014;50:864-6. (lettre)

Introduction

Nous avons vu dans le chapitre d'introduction de cette thèse que les tumeurs cérébrales sont la première cause de cancer solide chez l'enfant.² Le médulloblastome, tumeur neuro-ectodermique primitive* située au niveau du cervelet, constitue la tumeur cérébrale la plus fréquente après l'astrocytome.² Malgré les progrès réalisés dans sa prise en charge, son pronostic reste réservé : la survie à 10 ans est de l'ordre de 52%,^{34,143-145} et les séquelles neurologiques et cognitives sont nombreuses.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les tumeurs cérébrales sont, parmi les tumeurs de l'enfant, celles qui présentent un délai diagnostique des plus longs, allant en médiane de 2 à 5 mois selon les études.^{7,9-11,33,48,50,57,62,63,65,66,69,72,74,77,83,84,149,150} Le cas clinique développé dans l'introduction donne un exemple de parcours clinique difficile aboutissant au diagnostic de tumeur cérébrale (cf. Figure 1 ,page 40). La principale raison avancée dans la littérature pour expliquer la longueur du délai diagnostique des tumeurs cérébrales est la non spécificité des symptômes,^{10,63,66,72,77,86,150-152} souvent banals et attribués à tort à des pathologies communes - par exemple des vomissements attribués à un reflux gastro-œsophagien - ou considérés comme d'origine psychologique.⁸³ Néanmoins, les études décrivant les déterminants potentiels des délais longs présentent certaines limites : regroupement de plusieurs types de tumeurs différents en termes d'histologie et de localisation, donc de présentation clinique et de délai diagnostique,^{10,62,63,66,72,77,151} et recrutement monocentrique exposé à un biais de sélection.^{10,50,62,63,66,72} Les causes précises de la longueur de ce délai ne sont pas identifiées et il serait difficile de faire des propositions pratiques pour le réduire.¹⁵²

Par ailleurs, les conséquences des longs délais diagnostiques sont mal connues.⁹ Comme nous l'avons vu en introduction de cette thèse, l'hypothèse qui vient naturellement à l'esprit est que plus la tumeur a eu le temps d'évoluer, plus il pourrait s'agir d'une forme étendue, de moins bon pronostic. Le retard au diagnostic pourrait donc être à l'origine d'une perte de chance pour le patient. Concernant le médulloblastome, on ne retrouvait dans la littérature, au moment de notre travail, que 2 études testant cette hypothèse. L'une mettait en évidence, à partir de 108 patients pris en charge aux Etats-Unis entre 1974 et 1999, une relation inverse entre durée des symptômes et présence de métastases, relation étonnante qui mérite d'être confirmée.⁵⁰ L'autre rapportait, à partir de 57 patients pris en charge en Suisse entre 1980 et 2004, une absence de relation entre délai et survie, sans analyser l'extension tumorale.⁶² Cependant, ces études présentaient plusieurs limites. Le recrutement était monocentrique, exposé à des biais de sélection.^{50,62} Des patients adultes et pédiatriques⁵⁰ ou différents types de tumeurs cérébrales étaient mélangés⁶² et le nombre de patients d'âge pédiatrique ayant un médulloblastome était faible (respectivement 57⁶² et 83⁵⁰). La période d'étude s'étendait sur au moins 25 ans, période pendant laquelle les traitements reçus n'étaient pas homogènes.^{50,62} Pour l'étude américaine, cette période était ancienne (1974 à 1999) et incluait les débuts de l'ère du scanner cérébral puis de l'IRM.⁵⁰ De plus, le stade d'extension de la maladie n'était pas déterminé chez 12% des patients ou reposait parfois sur des méthodes obsolètes (myélographies), exposant à des biais de classification.⁵⁰ Aucune de ces études ne réalisait d'analyse multivariée malgré la présence de facteurs de confusion potentiels.^{50,62} Enfin, aucune de ces études n'analysait les relations avec l'extension locale, la possibilité d'une exérèse chirurgicale complète ou les séquelles neurologiques et cognitives.

Ce chapitre II avait donc pour objectif de décrire, à partir d'un recrutement régional, en population et exclusivement pédiatrique, la distribution et les déterminants potentiels des délais diagnostiques du médulloblastome, ainsi que leurs conséquences éventuelles sur

l'extension tumorale, la survie et les séquelles neurologiques et neuropsychologiques, en prenant en compte les facteurs de confusion potentiels.

Population et Méthodes

Structure générale de l'étude

Nous avons réalisé une étude *ad hoc* de cohorte rétrospective multicentrique, à partir d'un recrutement en population, incluant tous les cas pédiatriques de médulloblastome diagnostiqués dans la région Ile-de-France entre janvier 1990 et avril 2005. Durant cette période, l'organisation des soins faisait que ces patients étaient opérés (biopsie ou/et exérèse) dans l'un des 4 services de neurochirurgie pédiatrique de la région : Hôpital Necker-Enfants-Malades (Paris), Centre Hospitalier de Bicêtre (Bicêtre), Hôpital Foch (Suresne), Fondation Rotschild (Paris). Ils étaient ensuite traités et suivis à long terme dans les services d'oncologie pédiatrique de l'Institut Gustave Roussy ou de l'Institut Curie, par chimio- ou/et radiothérapie selon les protocoles de la Société Française ou de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique.^{143-145,153} Les dossiers des patients potentiellement éligibles ont été recensés à partir des registres de codage diagnostique de chacun des services de neurochirurgie. L'exhaustivité géographique du recrutement a ensuite été vérifiée à partir des registres des centres d'oncologie pédiatrique et à partir du registre national des cancers de l'enfant pour la période 2000-2005 (ce registre^{1,154} a été créé en 2000).

Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tous les patients âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic, atteints d'un médulloblastome prouvé histologiquement, dont le diagnostic radiologique de tumeur cérébrale avait été fait dans la région Ile-de-France. Nous n'avons pas inclus les patients adressés secondairement par des centres d'autres régions ou d'autres pays, ni les patients ayant pu bénéficier d'une surveillance particulière du fait d'une prédisposition médicale (antécédent de radiothérapie ou de chimiothérapie) ou génétique déjà diagnostiquée (syndrome de Gorlin, syndrome de Li-Fraumeni).

Données recueillies

A partir des dossiers médicaux des services de neurochirurgie et d'oncologie pédiatrique, les données suivantes ont été recueillies : âge, sexe, symptômes successifs, examen neurologique dont signes d'hypertension intracrânienne décompensée,¹⁵⁵ caractéristiques tumorales radiologiques (extension locale et métastatique) et anatomopathologiques¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ (histologie standard, desmoplasique [*cf. terme médulloblastome* dans le glossaire*] ou autre), diagnostics évoqués, complications post-opératoires (dont mutisme akinétique*), état vivant ou mort et état neurologique à la date de dernières nouvelles. L'examen neurologique recueilli était celui fait le jour de l'imagerie assurant le diagnostic, par le pédiatre senior ayant prescrit cette imagerie et par le neurochirurgien pédiatrique senior ayant hospitalisé l'enfant le jour même (en cas de signe noté par un seul des deux examinateurs, ce signe était considéré comme présent). L'état neurologique à la date de dernières nouvelles était renseigné par l'évaluation du QI et par la présence de séquelles neurologiques, classées en 3 groupes : (1) examen neurologique strictement normal, (2)

dysmétrie modérée et unilatérale sans conséquence fonctionnelle ou (3) déficit neurologique à l'origine d'un handicap.

Définition du délai diagnostique

Durant la période d'étude, le diagnostic radiologique a été fait par un scanner cérébral chez tous les patients (aucun n'a eu d'IRM en première intention). Dans les heures ou jours suivant le diagnostic radiologique, une biopsie ou une exérèse a affirmé le diagnostic histologique, posé par le pathologiste de l'hôpital Necker-Enfants-Malades (Paris) puis confirmé par une relecture histologique du pathologiste du centre d'Oncologie Pédiatrique. Le délai diagnostique, exprimé en jours, était défini comme la durée entre l'apparition du premier symptôme attribuable à la maladie et la date du diagnostic (date du scanner cérébral). En cas d'ambiguïté sur l'imputabilité à la tumeur d'un symptôme (par exemple céphalées chez un enfant ayant un strabisme ancien), un consensus était établi après évaluation du cas par 3 des auteurs (MC, JG, JFB), à l'aveugle de la gravité initiale et de l'issue.

Evaluation de l'extension tumorale

Le bilan de l'extension locale et métastatique était réalisé (1) par une IRM cérébrale pré et post-opératoire précoce, sans puis avec injection de produit de contraste, à la recherche du caractère complet de l'exérèse, (2) par une IRM spinale pré- ou postopératoire et (3) par une ponction lombaire post-opératoire à la recherche d'une dissémination métastatique. Tous les patients ont eu un bilan d'extension complet, sauf un patient décédé dans les 24 heures post-opératoires. L'extension initiale de la maladie, locale et métastatique, a été classée selon le stade T de la classification de Chang-Harisiadis^{159,160} et selon la classification en groupes de risque reconnue par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique :¹⁶¹ risque standard

(maladie non métastatique et exérèse complète), haut risque local (maladie non métastatique et exérèse incomplète) et haut risque métastatique (maladie métastatique, exérèse de la tumeur primitive complète ou non). La qualité de l'exérèse était définie d'après le compte-rendu opératoire et l'imagerie post-opératoire précoce.¹⁶¹ Le volume tumoral était calculé par la formule de l'ellipsoïde :

$$4\pi/3 \times (\text{hauteur} \times \text{largeur} \times \text{longueur})/8.$$

Pendant la période d'étude, les patients ont été traités par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie conformément aux protocoles nationaux ou européens alors en vigueur^{143-145,162-164} (la radiothérapie étant le plus souvent remplacée, chez les enfants de moins de 5 ans, par une chimiothérapie plus intensive).

Analyses statistiques

Premièrement, nous avons décrit les caractéristiques démographiques et tumorales, les symptômes, les signes cliniques successifs présents jusqu'au jour du diagnostic, les diagnostics considérés et les délais diagnostiques. Nous avons comparé les signes entre les enfants de moins de 3 ans et ceux de plus de 3 ans au moment du premier symptôme. Cette limite, âge moyen de la première scolarisation en France, est un âge à partir duquel l'expression verbale des symptômes devient plus claire, et elle est également utilisée par d'autres auteurs.^{50,74,77}

Deuxièmement, nous avons étudié la relation entre le délai diagnostique et la présentation clinique : âge, sexe, symptômes et signes cliniques. Par ailleurs, pour les patients ayant eu un délai supérieur à la médiane, les causes de la longueur du délai ont été recherchées qualitativement, au cas par cas, directement à partir de l'histoire de la maladie.

Troisièmement, nous avons étudié les relations entre le délai diagnostique, les facteurs de gravité initiaux et le devenir du patient : sous-type histologique, extension locale (volume

tumoral, stade T), possibilité d'une exérèse complète, présence de métastases, survie et séquelles neurologiques et neuropsychologiques.

Pour les variables dichotomiques, les groupes ont été comparés grâce au test du χ^2 . Pour les variables continues n'ayant pas de distribution normale, dont le délai diagnostique, les tests non paramétriques de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis ont été utilisés, par exemple pour comparer la distribution du délai entre 2 ou plusieurs groupes de patients. Le délai diagnostique était systématiquement traité comme une variable continue, telle quelle ou après transformation en polynôme fractionnaire en cas d'écart à linéarité ; mais aussi, pour les analyses multivariées, comme une variable binaire (dichotomisée autour de la médiane du délai) ou ordinale (divisée en quintiles). Lorsque les résultats des tests utilisant le délai comme une variable continue étaient similaires aux résultats des tests utilisant le délai comme une variable binaire, les résultats étaient aussi présentés avec le délai comme variable binaire, pour plus d'intelligibilité (l'interprétation d'un OR ou d'un OR ajusté étant plus facile que des coefficients de polynômes fractionnaires).

Pour identifier quels facteurs prédictifs du délai étaient indépendants, nous avons utilisé des modèles multivariés de régression logistique* ou de régression linéaire multiple.* Pour l'analyse de la survie, les tests ont été réalisés sur l'ensemble de la population, puis après stratification sur les facteurs pronostiques (caractère métastatique ou localisé, sous-type histologique) et selon l'âge supérieur ou inférieur à 5 ans, compte-tenu de l'attitude thérapeutique différente en fonction de cette limite d'âge.^{144,145} Les courbes de survie étaient établies selon la méthode de Kaplan Meier et comparées les unes aux autres avec le test du Logrank. Un modèle multivarié de Cox était utilisé pour identifier les facteurs pronostiques de survie indépendants (après vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques*). Un score de propension* ¹⁶⁵ à avoir un délai diagnostique long a été établi par régression logistique, à partir des facteurs potentiellement prédictifs du délai diagnostique associés avec

un degré de significativité $p < 0,2$ en analyse univariée. Ce score était ensuite utilisé comme variable d'ajustement dans l'étude de la relation entre délai et survie dans le modèle de Cox. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels STATA 9.2 (StataCorp.) et StatView (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA).

Aspects éthiques et réglementaires

Le Comité de Protection des Personnes Ile de France III a considéré que le protocole de recherche était conforme aux principes scientifiques et éthiques de recherche et aux lois. Le recueil du consentement écrit des parents n'a pas été jugé nécessaire pour ce type d'étude rétrospective. Les données recueillies ont été anonymisées d'emblée.

Résultats

Patients et caractéristiques tumorales

Les registres de codage diagnostique ont permis d'identifier 170 patients éligibles pour cette étude. Le registre national des cancers de l'enfant n'a pas recensé de patient supplémentaire pour la période 2000-2005. Parmi les dossiers des 170 patients éligibles, 4 (2%) étaient perdus ou incomplets, donc non évaluables sur les critères d'inclusion. L'analyse a donc porté sur 166 patients, présentant tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion. Parmi ces 166 patients, 72% étaient des garçons, l'âge médian au premier symptôme était de 6 ans (espace interquartile (EIQ) 4 - 9), 15% avaient moins de 3 ans et 31% avaient moins de 5 ans.

Les patients avaient une tumeur localisée dans 62% des cas (risque standard 40%, haut risque local 22%) et une tumeur métastatique dans 38% des cas. Le volume tumoral médian était de 33 cm³ (EIQ 22 - 42). Le stade T était T1 pour 2%, T2 pour 27%, T3A pour 15%, T3B pour 39% et T4 pour 17% des patients. Une infiltration du plancher du 4^e ventricule était observée pour 47% des 161 patients ayant eu une exérèse tumorale. L'exérèse était complète pour 52% des cas. Le sous-type histologique était standard pour 78%, desmoplasique pour 22% et anaplasique à larges cellules pour un patient (inclus dans le groupe des histologies standard pour les analyses).

Symptômes

Concernant les enfants de moins de 3 ans (cf. Tableau 7, page 119), le premier symptôme était le plus souvent une régression des acquisitions psychomotrices (40%) ou des vomissements (28%). Si l'on considère tous les signes jusqu'au jour du diagnostic, les plus fréquents étaient des vomissements (72%), une régression des acquisitions psychomotrices (60%) et une ataxie (60%). Vingt-huit pour cent des patients de moins de 3 ans n'avaient ni céphalées, ni vomissements.

Concernant les enfants de plus de 3 ans, le premier symptôme était le plus souvent des céphalées (37%), des vomissements (28%) ou des signes d'allure psychologique (13%) tels qu'une baisse du rendement scolaire, une tristesse, des troubles du comportement ou/et une anxiété. Si l'on considère tous les signes jusqu'au jour du diagnostic, les plus fréquents étaient des vomissements (91%), des céphalées (87%), une ataxie (50%) ou/et des signes d'allure psychologique (28%). Le caractère matinal des céphalées était absent pour 35% des patients ayant ce symptôme. Les céphalées et les vomissements étaient significativement plus fréquents parmi les enfants de plus de 3 ans que parmi les enfants plus jeunes. La somnolence

et l'anorexie étaient significativement plus fréquentes parmi les enfants de moins de 3 ans que parmi les enfants plus âgés (cf. Tableau 7, page 119).

Examen clinique

Les signes les plus souvent retrouvés à l'examen clinique étaient des signes de syndrome cérébelleux (58%). Pour les enfants de plus de 3 ans, l'examen neurologique était considéré comme normal par les 2 examinateurs pour 31% des patients (vs 4% des enfants plus jeunes : $p = 0,005$). L'hypotonie, la paralysie faciale, le geignement et le regard en coucher de soleil étaient significativement plus fréquents chez les enfants de moins de 3 ans. Au moins un signe d'hypertension intracrânienne décompensée était présent pour 32% des enfants de moins de 3 ans, vs 14% des enfants de plus de 3 ans ($p = 0,003$) : troubles de conscience, coma, convulsions, regard en coucher de soleil, bradycardie ou/et bradypnée (cf. Tableau 8, page 120).

Délais diagnostiques

Le délai diagnostique a pu être recueilli dans tous les dossiers inclus. Sa mesure était ambiguë pour 2% des patients. Sa médiane était de 65 jours (EIQ 31 - 121, extrêmes 3 – 457 : cf. Figure 5, page 114). Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative dans la distribution du délai selon les départements de résidence des patients, ni entre les différentes périodes de 5 ans de 1990 à 2005 (61 vs 65 vs 69 jours, $p > 0,2$).

Autres diagnostics évoqués

Le diagnostic de tumeur cérébrale était d'emblée le premier diagnostic évoqué dans 7% des cas. Les autres diagnostics évoqués étaient principalement des pathologies digestives (45% : gastrite ou gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, constipation, appendicite, etc.), des viroses (30%), des troubles d'origine psychologique (22%), des migraines ou des céphalées bénignes (22%).

Relations entre délai diagnostique et présentation clinique

La présence de signes d'allure psychologique (baisse du rendement scolaire, tristesse, troubles du comportement ou/et anxiété) était associée à un délai diagnostique significativement plus long (médiane 91 vs 60 jours, $p = 0,001$), en particulier pour les enfants de plus de 3 ans ayant une baisse du rendement scolaire (médiane 145 vs 57 jours, $p < 0,0001$). Lorsque l'un de ces signes d'allure psychologique était le premier symptôme, le délai était significativement plus long que par rapport aux autres premiers symptômes (médiane 181 vs 58 jours, $p < 0,0001$), particulièrement lorsqu'il s'agissait d'une baisse du rendement scolaire (médiane 227 vs 61 jours, $p < 0,0001$). Le délai était significativement plus court lorsque le premier symptôme était des céphalées (médiane 43 vs 77 jours, $p = 0,0003$; cf. Tableau 9, page 121).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la distribution du délai en fonction de l'âge inférieur ou supérieur à 3 ans au moment du diagnostic (délai médian 65 vs 68 jours, $p > 0,2$; cf. Tableau 9, page 121). Les patients de moins de 5 ans avaient un délai significativement plus court lorsque le délai était traité en variable continue (délai médian 55 vs 77 jours, $p = 0,03$; cf. Tableau 10, page 122). Après dichotomisation du délai, l'association

entre délai (supérieur ou inférieur à la médiane de 65 jours) et âge (supérieur ou inférieur à 5 ans) n'était plus significative ($p = 0,13$; cf. Tableau 10, page 122).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la distribution du délai en fonction du sexe (69 jours pour les garçons vs 54 jours pour les filles, $p > 0,2$), ni en fonction des autres particularités cliniques. Notamment, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative dans la distribution du délai en fonction de la présence de signes d'hypertension intracrânienne décompensée ou du caractère normal de l'examen neurologique ($p > 0,2$: cf. Tableau 9, page 121).

Analyse qualitative des longs délais diagnostiques

Pour les 83 patients ayant eu un délai diagnostique supérieur à la médiane de 65 jours, les principales causes du retard au diagnostic étaient l'absence (25%) ou le caractère tardif (après plus de 30 jours d'évolution des symptômes pour 36% des patients) de l'association céphalées-vomissements, qui égarait le diagnostic vers des pathologies digestives (33%) ou des céphalées bénignes (18%). Pour les patients ayant l'association céphalées-vomissements, l'imagerie cérébrale était faite plus de 30 jours après cette association dans 44% des cas : parce que les symptômes n'évoluaient pas forcément vers l'aggravation, mais pouvaient au contraire être rares, discrets ou intermittents, voire régresser temporairement.

Les signes d'appel neurologiques, tels que ataxie cérébelleuse, paralysie de nerfs crâniens ou troubles de conscience, étaient tardifs (57%) ou absents (24%). Enfin, la présence de signes d'allure psychologique (35%), qui étaient souvent le premier symptôme (22%), et/ou la normalité de l'examen neurologique (27%) ou du fond d'œil (41% des 51 patients ayant eu un fond d'œil) ont contribué au délai diagnostique.

Relations entre délai diagnostique et présence de métastases

Les enfants ayant une tumeur métastatique avaient un délai diagnostique significativement plus court que ceux ayant une tumeur localisée (délai médian de 31 vs 91 jours, $p < 10^{-4}$: cf. Figure 6, page 115 et Tableau 10, page 122). L'odds ratio d'avoir un délai inférieur à la médiane de 65 jours en cas de tumeur métastatique était de 8 [IC 95% : 3,6 - 18] ($p < 10^{-4}$). Le caractère métastatique ou localisé n'était pas associé à l'âge, au sexe ni au sous-type histologique ($p > 0,2$).

Relations entre délai diagnostique et extension locale

Pour l'ensemble des patients, le volume tumoral était significativement plus grand pour les patients ayant eu un délai plus long que la médiane de 65 jours (volume tumoral médian 34 vs 27 cm³, $p = 0,002$). Nous n'avons pas mis en évidence de relation statistiquement significative ($p > 0,2$) entre le délai diagnostique et les autres éléments de l'extension locale (stade T, présence ou non d'une infiltration du plancher du 4^e ventricule : cf. Tableau 11, page 123), ni avec le caractère complet de l'exérèse chirurgicale, ni avec la localisation tumorale au niveau du vermis ou des hémisphères cérébelleux.

Pour les 62 patients (38%) ayant une tumeur métastatique, l'extension locale était significativement plus importante lorsque le délai diagnostique avait été plus long : volume tumoral plus important, stade T plus avancé, infiltration du 4^e ventricule plus fréquente (cf. Tableau 11, page 123). Pour les 58 patients de ce groupe ayant eu une exérèse de la tumeur primitive, le délai diagnostique médian était de 26 jours pour ceux ayant eu une exérèse complète, vs 41 jours pour ceux ayant eu une exérèse incomplète ($p = 0,05$).

Pour les 103 patients (62%) ayant une tumeur localisée, nous n'avons pas retrouvé de différence significative de délai en fonction de l'extension locale (volume tumoral, stade T,

envahissement du 4^e ventricule), ni selon le caractère complet de l'exérèse chirurgicale pour les 102 patients de ce groupe ayant été opérés, c'est-à-dire entre tumeurs de risque standard et tumeurs de haut risque local (89 vs 92 jours, $p > 0,2$: cf. Tableau 11, page 123).

Relations entre délai diagnostique et sous-type histologique

La distribution du délai diagnostique était significativement différente en fonction du sous-type histologique. La médiane du délai était de 112 jours pour les tumeurs d'histologie desmoplasique (favorable) et de 61 jours pour les tumeurs d'histologie standard ($p = 0,01$: cf. Tableau 10, page 122). L'odds ratio d'avoir un délai supérieur à la médiane de 65 jours en cas de tumeur d'histologie desmoplasique était de 2,4 [IC 95% : 1,03 – 5,5] ($p = 0,03$).

Analyse multivariée des facteurs associés au délai diagnostique

Nous avons réalisé des analyses multivariées, par régression logistique, avec ajustement sur les facteurs potentiellement prédictifs du délai diagnostique qui étaient associés au délai avec un degré de significativité* $p < 0,2$ en analyse univariée : l'âge (en variable continue et dichotomisée autour de 5 ans), la présence de signes d'allure psychologique, la présence de métastases et le sous-type histologique. Deux facteurs étaient significativement et indépendamment associés au délai diagnostique : la présence de signes d'allure psychologique et la présence de métastases. Un délai diagnostique supérieur à la médiane de 65 jours était significativement associé au caractère non métastatique (odds ratio ajusté (ORa) : 7,6 [IC 95% : 3,6 – 16,4] ; $p < 10^{-3}$) et à la présence de signes d'allure psychologique (ORa : 2,5 [IC 95% : 1,1 – 5,6] ; $p = 0,03$). Les associations avec l'âge et le sous-type histologique n'étaient plus statistiquement significatives après ajustement (cf. Tableau 10, page 122). Les 4 variables

citées ci-dessus et leurs coefficients dans l'équation de régression logistique ont permis de construire le score de propension au délai diagnostique utilisé ci-dessous.

Analyses univariées des relations entre délai, facteurs pronostiques et survie

Il n'y avait aucun perdu de vue. A la date de dernières nouvelles, 96 patients (58%) étaient vivants. Le recul médian était de 7 ans (EIQ 5 – 12 ans, extrêmes 3 – 17). Les taux de survie donnés ci-après sont des taux de survie à 10 ans.

La survie des patients ayant eu un délai diagnostique plus court que la médiane (65 jours) était significativement inférieure à celle des patients ayant eu un délai plus long (60 vs 47%, risque relatif (RR) de décès si délai court = 1,8 [IC 95% : 1,2 – 2,8], $p = 0,02$; cf. Figure 7, page 116). La survie était significativement meilleure pour les patients de plus de 5 ans, pour ceux ayant une tumeur non métastatique, pour ceux ayant un sous-type histologique desmoplasique et pour ceux ayant une exérèse complète (cf. Tableau 12, page 124).

Après stratification en fonction de l'âge, la survie des enfants de moins de 5 ans était diminuée en cas de délai inférieur à la médiane de 65 jours (67 vs 29%, $RR = 3,6$ [IC 95% : 1,4 – 8,9] ; $p = 0,03$). Pour les enfants de plus de 5 ans, la survie n'était pas significativement différente en fonction du délai (57 vs 56%, $RR = 1,1$ [IC 95% : 0,6 – 2,1], $p > 0,2$).

Après stratification en fonction de la présence de métastases, la survie des enfants ayant une tumeur métastatique était de 66% pour ceux ayant eu un délai long, vs 38% pour ceux ayant eu un délai court, mais cette différence de survie n'était pas statistiquement significative ($RR = 2,2$ [IC 95% : 0,8 – 6,4], $p = 0,12$; cf. Figure 7, page 116). De même, la différence de survie n'était pas statistiquement significative dans le groupe des patients ayant une tumeur localisée (62 vs 55%, $RR = 1,1$ [IC 95% : 0,6 – 2,3], $p > 0,2$; cf. Figure 7, page 116).

Après stratification en fonction du sous-type histologique, la survie des patients ayant une tumeur d'histologie standard était diminuée pour ceux ayant eu un délai diagnostique

inférieur à la médiane (55 vs 42%, RR = 1,8 [IC 95% : 1,1 – 3,1], p = 0,02). Dans le groupe des patients ayant une tumeur d'histologie desmoplasique, la survie n'était pas significativement différente en fonction du délai (72 vs 71%, RR = 1 [IC 95% : 0,3 – 3,7], p > 0,2).

Après stratification en fonction du caractère complet de l'exérèse, la survie des patients ayant eu une exérèse incomplète ou pas d'exérèse était diminuée pour ceux ayant eu un délai diagnostique court (54 vs 36%, RR = 2,0 [IC 95% : 1,1 – 3,8], p = 0,02). Pour les patients ayant eu une exérèse complète, la survie n'était pas significativement différente en fonction du délai (65 vs 57%, RR = 1,5 [IC 95% : 0,73 – 3,1], p > 0,2).

Analyses multivariées des relations entre délai, facteurs pronostiques et survie

Une analyse multivariée a été réalisée après ajustement de la relation délai - survie, dans un modèle de Cox, sur les covariables d'intérêt qui étaient associées à la survie avec un degré de significativité $p < 0,2$ en analyse univariée : l'âge (en tant que variable continue ou dichotomisée autour de 5 ans), l'histologie (standard ou desmoplasique), l'extension (métastatique ou localisée) et l'exérèse (complète ou non). Seul l'âge était indépendamment associé à la survie, qui était significativement supérieure pour les patients plus âgés (risque relatif ajusté (RRa) : 1,7 [IC 95% : 1,0 – 2,8], p = 0,04). La survie n'était pas significativement associée, en analyse multivariée, au délai diagnostique, ni aux autres cofacteurs (cf. Tableau 12, page 124). Dans d'autres modèles, un ajustement supplémentaire sur le score de propension au délai et sur le type de traitement (notamment sur la radiothérapie utilisée en première ligne, après chimiothérapie ou non utilisée) retrouvait des résultats similaires quant à l'association délai - survie (respectivement RRa = 1,5 [IC 95% : 0,8 – 2,5], p = 0,17 et RRa = 1,6 [IC 95% : 0,9 – 2,8], p = 0,10).

Les résultats des analyses étaient similaires lorsque le délai était traité comme une variable continue après transformation par polynôme fractionnaire, ou ordinale après division du délai en 5 quintiles : le risque de mortalité était plus grand pour les patients ayant un délai plus court et ensuite diminuait, sans relation en U comme observée par certains auteurs concernant les cancers des adultes²⁸ (cf. Figure 8 page 117).

Relations entre délai, séquelles neurologiques et quotient intellectuel

Un mutisme akinétique post-opératoire était noté chez 23% des 160 patients ayant été opérés. L'examen neurologique des 96 survivants était strictement normal pour 30% des patients, retrouvait une dysmétrie modérée et unilatérale sans conséquence fonctionnelle pour 36% des patients et un déficit neurologique à l'origine d'un handicap pour 33% des patients. Le QI avait été évalué pour 83% des survivants : sa médiane était de 78 (EIQ : 68 - 94 ; extrêmes : 42 - 131).

La présence d'un mutisme akinétique post-opératoire était associée à un délai diagnostique significativement plus court (délai médian de 50 vs 75 jours, $p = 0,02$). Nous n'avons pas mis en évidence de relation significative entre délai et séquelles neurologiques : le délai diagnostique n'était pas significativement différent entre les patients ayant un examen neurologique strictement normal, ceux ayant une dysmétrie modérée et unilatérale et ceux ayant un déficit neurologique à l'origine d'un handicap (délai médian respectif de 87 vs 72 vs 72 jours, $p > 0,2$). Le QI était paradoxalement significativement associé avec le délai diagnostique : un délai plus long correspondait à un QI plus élevé. Cette association était retrouvée en analyse univariée (régression linéaire : $p = 0,01$; cf. Figure 9, page 118), après transformation en polynôme fractionnaire et en analyse multivariée après ajustement sur l'âge, la radiothérapie (champs et dose) et les covariables mentionnées ci-dessus ($p < 0,05$).

Discussion

Longueur des délais observés

Ce travail met d'abord en évidence la longueur du délai diagnostique des médulloblastomes de l'enfant : il s'étend de 3 à 457 jours, avec une médiane à 65 jours soit environ 9 semaines et un 3^e quartile à 121 jours. Pour un tiers des enfants de moins de 3 ans, le diagnostic était fait au stade de signes d'hypertension intracrânienne menaçant le pronostic vital. D'autres études rapportent un délai médian de 5 semaines (Suisse),⁶² 8 semaines (Amérique du Nord)^{50,77} ou 5 mois (Inde)¹⁴⁹. Le délai médian observé dans notre étude (9 semaines) est proche de ceux observés en Amérique du Nord. Les différences de délai diagnostique entre les pays peuvent provenir de différences de comportement des parents, de différences de démarche diagnostique des médecins et d'inégalité des systèmes de soins.¹¹ Nous n'avons pas observé de diminution des délais au cours des 15 années de notre période d'étude, malgré le développement des méthodes d'imagerie moderne (scanner et IRM). Des progrès sont donc nécessaires pour réduire la longueur de ces délais.

Fréquence des signes d'allure psychologique

Plusieurs causes peuvent être incriminées pour expliquer la longueur de ces délais. En premier lieu, près d'un enfant sur trois présentait un symptôme dont la nature pouvait être considérée comme psychologique : troubles du comportement, tristesse anormale, anxiété et surtout baisse du rendement scolaire (18% des enfants de plus de 3 ans) ou régression des acquisitions psychomotrices (60% des enfants de moins de 3 ans). Pour nos patients, l'information du parcours scolaire ou du développement psychomoteur était systématiquement recueillie lors d'une évaluation neuropsychologique pré-thérapeutique standardisée : ce qui a

permis d'apprécier le mieux possible la fréquence de ces signes, probablement sous-estimée dans d'autres études. Ces symptômes « psychologiques » constituaient, pour 13% des enfants de plus de 3 ans, le seul symptôme initial : c'est secondairement qu'apparaissaient des signes organiques, ayant pu cependant être considérés par erreur comme psychosomatiques. Nous pouvons faire l'hypothèse d'une relation causale entre la présence de ces signes et un retard au diagnostic, puisqu'ils étaient reliés à un allongement significatif du délai diagnostique, dont la médiane était augmentée de 50% (91 vs 60 jours, $p = 0,001$). Ces observations sont à rapprocher d'une étude portant sur 74 enfants âgés de 0 à 16 ans, ayant eu un diagnostic de tumeur cérébrale entre 1990 et 1994, en Angleterre. Cette étude rapportait une baisse du rendement scolaire dans 21% des cas et des modifications du comportement de l'enfant dans 47% des cas, égarant le clinicien vers des diagnostics d'affections d'origine psychologique.⁸³ Une autre étude, portant sur 200 enfants de moins de 17 ans ayant eu un diagnostic de tumeur cérébrale entre 1988 et 2001 en Angleterre, retrouvait des problèmes scolaires ou du comportement pour 44% des patients.⁷⁴ L'association d'une baisse du rendement scolaire avec un signe organique évocateur pourrait donc inciter à une imagerie cérébrale, même en cas de normalité de l'examen neurologique.

Inconstance ou retard des signes « classiques » de tumeur cérébrale

Les signes « classiques » de tumeur cérébrale étaient inconstants ou retardés. L'association « céphalées-vomissements », inconstante, pouvait apparaître tardivement dans l'évolution, surtout chez les jeunes enfants, orientant à tort le clinicien vers des pathologies par exemple digestives. Le caractère persistant ou évoluant vers l'aggravation de l'un ou l'autre de ces signes était inconstant. Le caractère matinal des céphalées ne concernait que deux tiers des cas. Des observations similaires ont déjà été rapportées par d'autres auteurs.^{66,74,77,83,150,152}

Possibilité d'un examen clinique normal

Dans notre série, près d'un enfant sur trois avait un examen neurologique dit normal. Ce résultat pourrait être relativisé par le fait qu'il s'agissait, parfois peut-être, d'un examen rapide (par exemple, réalisé aux urgences pédiatriques). Cependant, le recueil des données s'appuyait aussi sur l'examen fait, le même jour, par un neurochirurgien : les examens dits normaux étaient ceux pour lesquels médecin et neurochirurgien concluaient tous les deux à un examen normal.

Les signes neurologiques focaux (par exemple, ataxie cérébelleuse) étaient inconstants, discrets ou tardifs. En effet, le médulloblastome se développe souvent d'abord dans le 4^e ventricule, occasionnant des symptômes d'hydrocéphalie avant la survenue d'une atteinte cérébelleuse. Le contraste entre la richesse des symptômes non spécifiques (vomissements, céphalées...) et la normalité de l'examen neurologique peuvent faire attribuer à tort ces symptômes à des causes psychologiques ou bénignes, et pourraient contribuer à l'allongement du délai diagnostique, en tant qu'argument contre l'indication d'une imagerie cérébrale. Néanmoins, les patients ayant un examen normal n'avaient pas de délai diagnostique significativement plus long.

Relations complexes entre délai diagnostique et gravité de la maladie

Nous avons retrouvé des relations complexes et souvent inverses entre le délai diagnostique et la gravité de la maladie. Un délai plus long était associé à des métastases moins fréquentes en analyse univariée et multivariée ; et avec un volume tumoral plus important, une histologie favorable (desmoplasique) et une survie meilleure en analyse univariée, mais pas après ajustement sur les facteurs de confusion. Le délai était significativement associé avec le QI, de façon paradoxale (délai long et QI élevé). Nous n'avons pas retrouvé de relation

significative entre délai diagnostique et séquelles neurologiques. Un long délai diagnostique n'était relié à une aggravation de la maladie que concernant l'extension locale des tumeurs métastatiques (stade T plus avancé, infiltration du plancher du 4^e ventricule plus fréquente et exérèse incomplète), sans toutefois influencer significativement la survie dans ce groupe.

Nos observations sont cohérentes avec l'étude américaine de Halperin, basée sur les données de 108 patients enfants et adultes atteints d'un médulloblastome dont le stade d'extension était précisé. Dans cette étude, les patients ayant une maladie métastatique avaient un délai significativement plus court que les patients ayant une maladie localisée.⁵⁰ Notre étude a permis de confirmer ces résultats étonnants, à partir d'un recrutement en population, plus large et exclusivement pédiatrique, conduit sur une période plus récente que l'étude de Halperin⁵⁰ et en prenant en compte les facteurs de confusion associés au délai.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, la relation inverse entre délai diagnostique et gravité de la maladie pourrait s'expliquer par la nature de la progression tumorale : les tumeurs d'évolutivité rapide donnant lieu à des formes cliniques bruyantes, alors que les tumeurs moins agressives correspondraient à des formes plus discrètes sur le plan symptomatique. Ces hypothèses ont été validées, après la réalisation de notre travail, par une étude retrouvant une association significative entre la longueur du délai diagnostique et les différents sous-groupes biologiques (définis par exemple par l'amplification d'oncogènes comme *C-myc* ou par des anomalies des voies de signalisation cellulaire tels que *Sonic Hedgehog* ou *Wingless*). Dans cette étude, les tumeurs ayant des facteurs biologiques de mauvais pronostic avaient un délai significativement plus court, et l'association brute délai long - survie augmentée disparaissait après ajustement sur ces facteurs biologiques.¹⁶⁶ La gravité de la maladie est donc bien davantage déterminée par la biologie de la tumeur, dont l'identification en routine est relativement récente,¹⁶⁷ que par la longueur du délai diagnostique. De façon similaire, sur le plan histologique, les médulloblastomes desmoplasiques ont un meilleur pronostic que les

médulloblastomes d'histologie standard :¹⁶⁸ leur évolution peut être indolente pendant plusieurs mois et ils donnent moins fréquemment de métastases que les médulloblastomes d'histologie standard.

Concernant l'association paradoxale entre délai long et QI élevé, cette association persiste après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Or il n'y a pas de lien causal possible entre délai long et QI élevé : retarder le diagnostic ne peut pas en soi diminuer les séquelles intellectuelles. La persistance de cette association paradoxale ne peut être due qu'à un ajustement incomplet, à l'origine d'une confusion résiduelle : certains facteurs de confusion, notamment inhérents à la biologie de la tumeur, n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse, car non disponibles en routine à l'époque de la prise en charge des patients.

Relations délai - gravité : facteurs de confusion et des facteurs intermédiaires

Concernant les éventuelles conséquences des délais diagnostiques, les analyses multivariées ont pris en compte les facteurs pronostiques tels que l'extension locale, la présence de métastases ou le sous-type histologique. Mais comme nous l'avons vu dans la discussion du chapitre I, les relations parfois complexes entre délai et facteurs pronostiques rendent la problématique de l'ajustement différente selon que ces facteurs agissent comme des facteurs de confusion ou comme des facteurs intermédiaires. Nous avons ainsi présumé que la présence de métastases et le sous-type histologique pouvaient représenter des facteurs de confusion et nous les avons donc inclus dans nos analyses multivariées de l'association délai - survie. L'ajustement sur le sous-type histologique paraît nécessaire pour réduire le risque de biais, ce facteur apparaissant comme un facteur de confusion. En revanche, l'ajustement sur la présence de métastases est discutable : ce facteur pouvant soit représenter un facteur de confusion, soit un facteur intermédiaire (le délai entraîne des métastases qui diminuent la survie), sur lequel un ajustement aurait été inapproprié. Toutefois, nous avons retrouvé une

association paradoxale entre délai long et métastases plus rares, ce qui va contre l'hypothèse d'un facteur intermédiaire.

Validité des résultats

Notre étude constitue la première étude en population sur le délai diagnostique du médulloblastome de l'enfant et se base sur un effectif de 166 patients, ce qui était, au moment de notre travail, la plus grosse série pédiatrique publiée sur ce sujet (une série de 224 cas a depuis été publiée et a reconfirmé nos résultats⁷⁶). L'organisation régionale des soins durant la période d'étude faisait en sorte que tous les patients étaient pris en charge dans 4 centres de neurochirurgie et 2 centres d'oncologie pédiatrique, permettant un recrutement exhaustif. Cette exhaustivité était vérifiée sur une période de 5 ans à partir du registre national des cancers de l'enfant. Notre recrutement multicentrique était ainsi en population, recensant la probable totalité des cas survenus dans la région et évitant les biais de sélection des études monocentriques. La possibilité de patients non recensés du fait de décès avant diagnostic n'est pas exclue, mais est présumée rare.

Seuls 2% des dossiers éligibles étaient perdus ou incomplets, pourcentage probablement trop faible pour que les données correspondantes, si ces dossiers avaient respecté les critères d'inclusion, puissent modifier nos résultats. L'extension de la maladie était déterminée chez tous les patients sauf 1 (< 1%). Elle s'appuyait sur des méthodes de mesure standardisées (imagerie). Il n'y avait aucun patient perdu de vue.

Nous avons retrouvé les caractéristiques démographiques, cliniques et tumorales habituelles du médulloblastome de l'enfant par rapport à d'autres séries de la littérature,^{50,169,170} avec une tendance (non significative) à un délai diagnostique plus long pour les garçons et pour les jeunes enfants, comme déjà décrit dans la littérature.^{10,11,33,49,63,69,72}

Limites

Le recueil des données était rétrospectif : il s'appuyait sur les dossiers et les courriers médicaux. Néanmoins les informations venant du médecin de ville, du pédiatre des urgences, du neurochirurgien et de l'oncopédiatre, ont été recoupées les unes avec les autres, afin de préciser au mieux l'histoire de la maladie et la mesure du délai diagnostique, qui n'était ambiguë que pour 2% des patients. La mesure du délai diagnostique se fait au moment du diagnostic et est par définition rétrospective par rapport au début des symptômes : ce qui peut amener une certaine imprécision dans la mesure de ce délai, dû à l'approximation possible quant à la date du début des symptômes. Cette imprécision peut amener à un biais, cependant non différentiel : les médecins qui relatent l'histoire clinique n'avaient probablement pas d'idées préconçues à ce sujet, la mesure du délai se faisant avant donc à l'aveugle de l'extension de la maladie et du devenir du patient. Ce biais de mesure non différentiel est possible et pourrait être à l'origine d'une diminution de la puissance statistique de nos analyses. Cette imprécision est probablement faible compte-tenu de plusieurs associations statistiquement significatives et cohérentes que nous avons mises en évidence. Un manque de puissance par effectif insuffisant reste cependant possible, en particulier concernant les analyses stratifiées.

Notre étude ne porte que sur certains facteurs médicaux et tumoraux, les autres paramètres étant difficiles à évaluer rétrospectivement. Il aurait été intéressant d'analyser certains autres paramètres comme la distinction du délai du médecin et du délai du patient, ou la spécialité des médecins consultés : cependant ces données étaient manquantes dans plus de la moitié des dossiers.

Conclusion

En conclusion, les délais diagnostiques du médulloblastome de l'enfant sont longs et multifactoriels. Les déterminants possibles en sont la non spécificité des symptômes, la fréquence des signes d'allure psychologique, le caractère inconstant ou tardif de l'association céphalées / vomissements / œdème papillaire et la possibilité d'un examen neurologique normal.

Est-il possible de réduire les délais diagnostiques du médulloblastome de l'enfant ? Les indications du scanner cérébral pourraient ne pas se restreindre aux enfants ayant un point d'appel neurologique et être élargies aux cas d'enfants présentant des symptômes non spécifiques mais multiples et/ou persistants, y compris en cas d'examen neurologique normal. Mais compte-tenu de la fréquence des signes d'appel non spécifiques et de la rareté relative des tumeurs cérébrales de l'enfant,^{151,171} cette attitude aurait certainement une spécificité diagnostique faible pour un coût élevé.¹⁷²

Toutefois, un long délai diagnostique n'est pas associé à une aggravation de l'extension ni du pronostic. Au contraire, une courte durée des symptômes avant diagnostic apparaît comme un marqueur pronostique d'une maladie plus grave (tumeur plus souvent métastatique) et n'est pas associée à la survie ou à des séquelles aggravées en analyse multivariée. Un long délai diagnostique n'était relié à une aggravation de l'extension locale que pour les patients ayant une tumeur métastatique, sans toutefois influencer significativement la survie. Au total, le délai diagnostique du médulloblastome semble davantage dû à la nature évolutive de la tumeur qu'à des facteurs médicaux ou parentaux. Nos observations pourraient être prises en considération dans l'information délivrée aux parents au moment du diagnostic, voire dans les conclusions des expertises lors des procédures judiciaires pour retard au diagnostic. En effet,

comme nous l'avons vu dans le chapitre I, les experts judiciaires ont souvent tendance à conclure qu'il existe une relation causale entre délais longs et gravité de la maladie.

Figures et tableaux

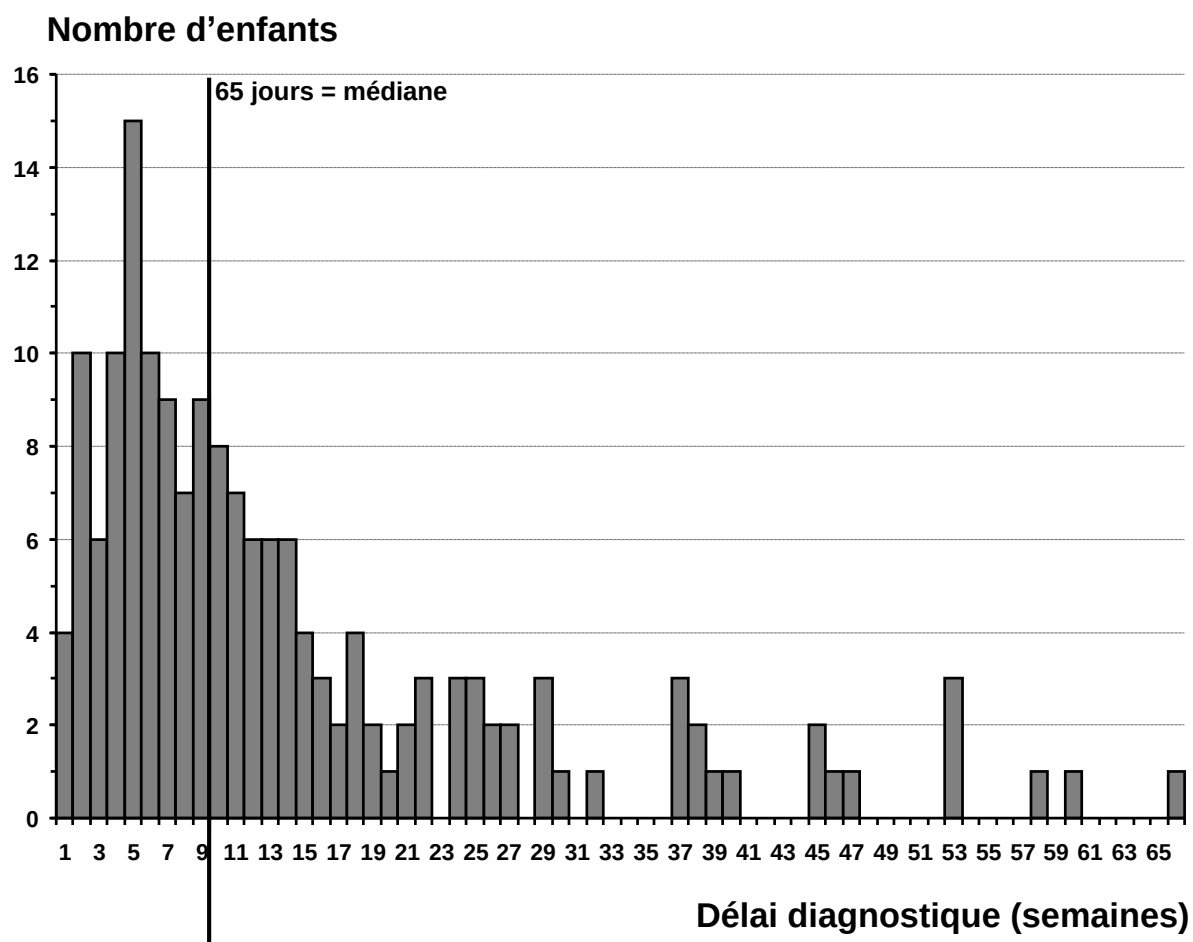
Figure 5 : Distribution du délai diagnostique.

Figure 6 : Distribution du délai diagnostique en fonction du caractère localisé ou métastatique ($p < 10^{-4}$).

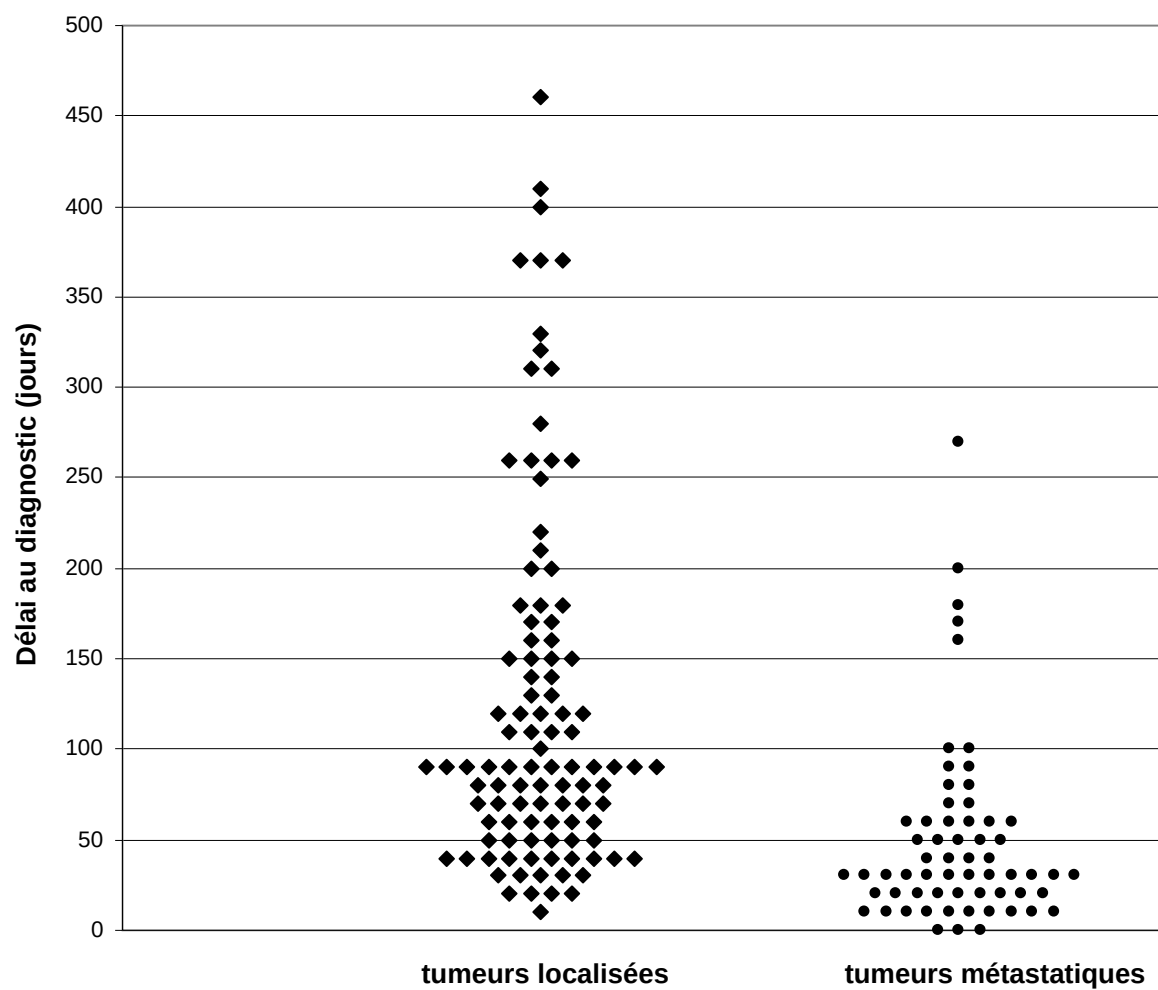


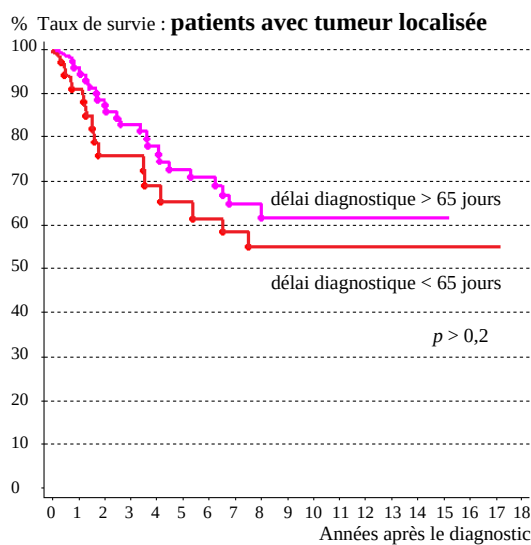
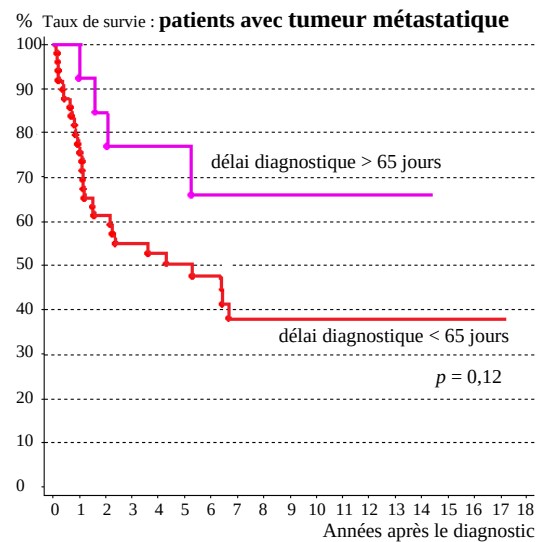
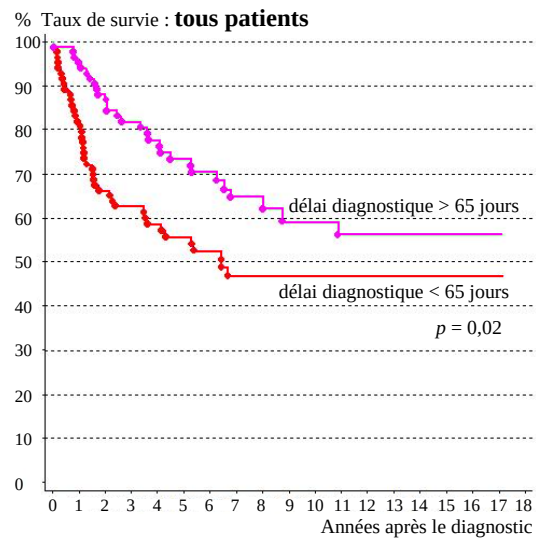
Figure 7 : Survie en fonction du délai diagnostique.

Figure 8 : Odds ratio de la mortalité à 5 ans en fonction du délai diagnostique :

concernant le médulloblastome de l'enfant (courbes bleue et rouge), ajustés sur les facteurs de confusion (âge, métastases, sous-type histologique et exérèse complète)⁵⁶ et comparé aux cancers de l'adulte (courbe noire : tous cancers, ajustés sur l'index de comorbidité de Charlson, l'âge et le sexe²⁸). Le point de référence (OR = 1) est placé au niveau de la médiane du délai (« 50 »). Les points « 0 » et « 100 » représentent respectivement les patients ayant les délais les plus courts et les patients ayant les délais les plus longs.

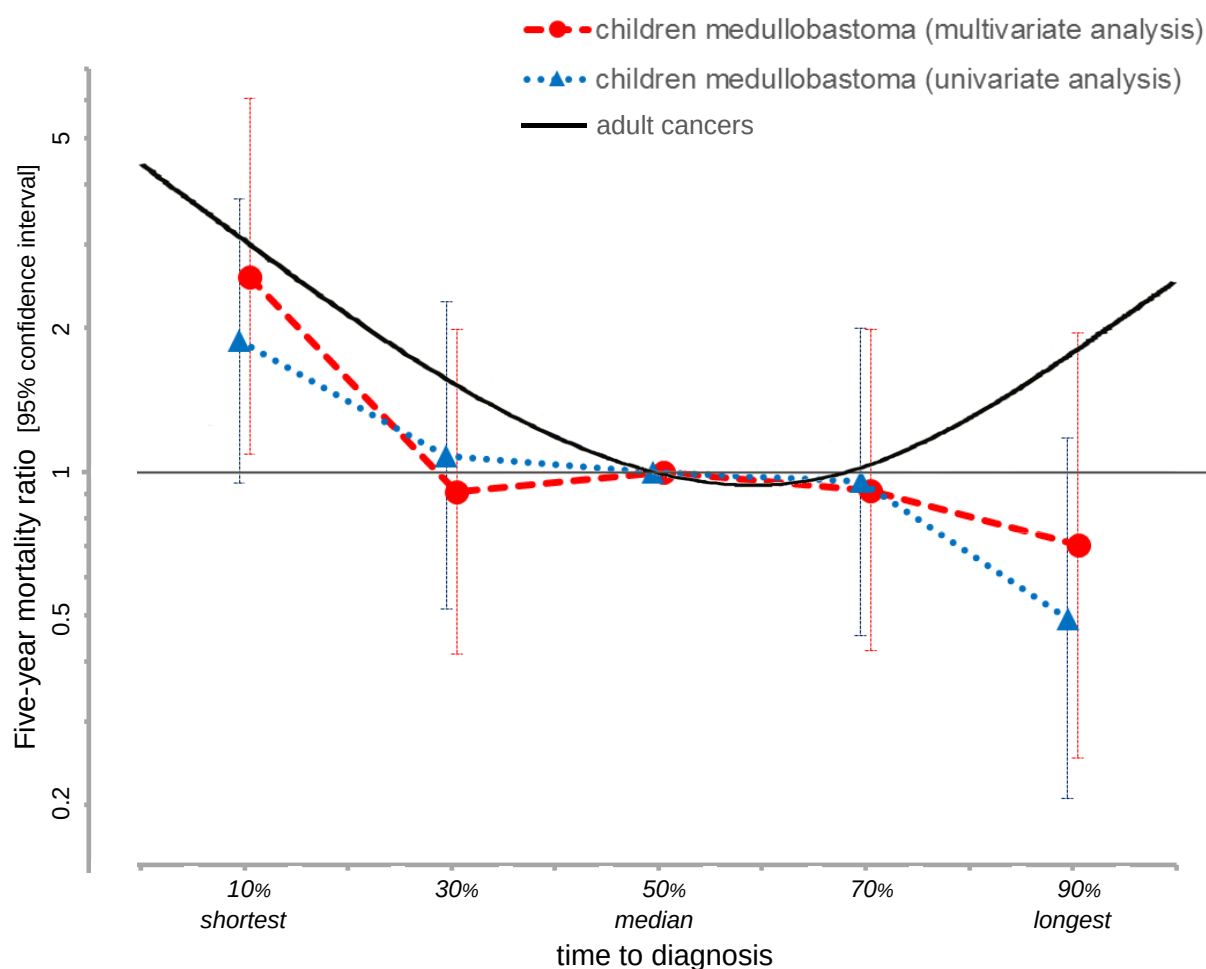


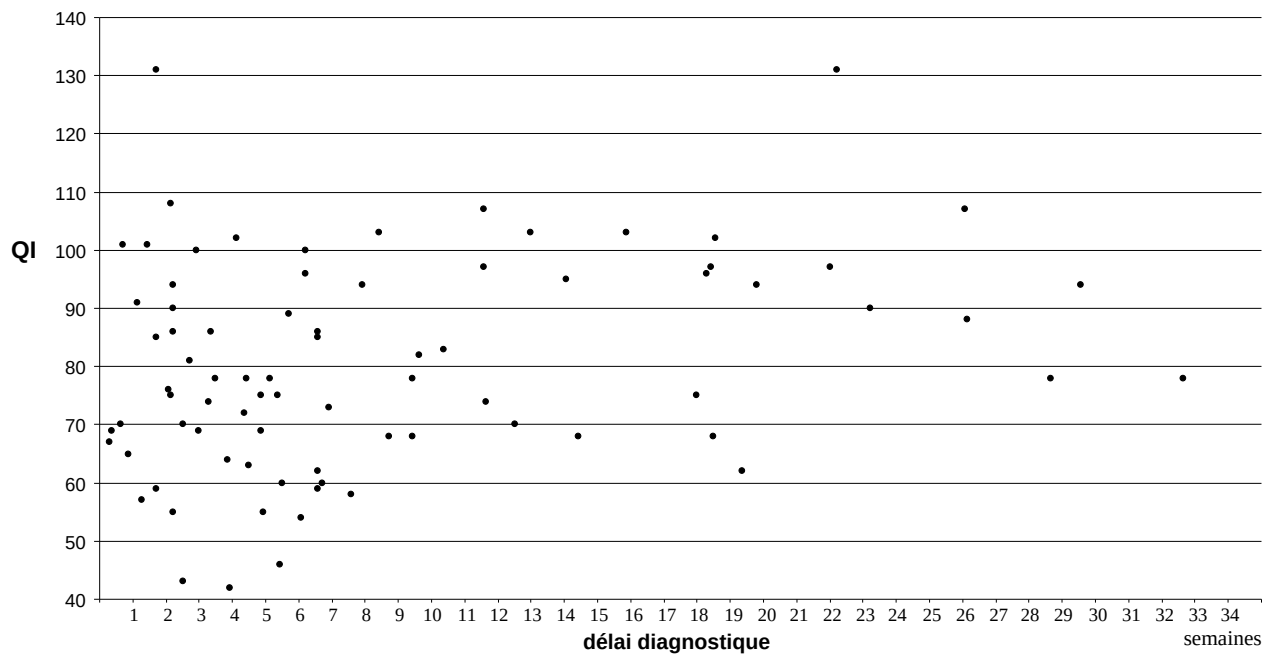
Figure 9 : Quotient Intellectuel en fonction du délai diagnostique ($p < 0,05$).

Tableau 7 : Nature et fréquence des symptômes observés jusqu'au diagnostic, en fonction de l'âge.

Symptômes	Total (n = 166)	Enfants < 3 ans (n = 25)	Enfants ≥ 3 ans (n = 141)	p *
Premier symptôme :				
céphalées	52	0	52	< 0,001
vomissements	47	7	40	0,97
baisse du rendement scolaire	26	10	16	0,001
régression des acquisitions psychomotrices				
ataxie cérébelleuse			13	
autres	24	4	20	0,24
<i>total</i>	166	25	141	
symptôme d'allure psychologique §	19	0	19	0,04
Tous symptômes cumulés jusqu'au diagnostic :				
Neurologiques ou psychologiques				
céphalées	131	8	123	< 10 ⁻⁷
ataxie cérébelleuse	85	15	70	0,34
régression des acquisitions psychomotrices	41	15		< 10 ⁻⁵
baisse du rendement scolaire			26	
diplopie ou strabisme	43	5	38	0,46
torticolis	21	5	16	0,19
troubles du comportement / tristesse	20	5	15	0,16
somnolence	15	5	10	0,05
baisse d'acuité visuelle	14		14	
cervicalgies	12	1	11	0,43
photophobie	8		8	
troubles de déglutition	6	2	4	0,22
symptômes d'allure psychologique §	44	5	39	0,42
Digestifs				
vomissements	146	18	128	0,01
douleurs abdominales	18	0	18	0,04
Association céphalées – vomissements				
céphalées et vomissements	124	8	116	< 10 ⁻⁶
vomissements sans céphalées	22	10	12	< 0,001
céphalées sans vomissements	7	0	7	0,31
ni céphalées ni vomissements	13	7	6	< 0,001
Altération de l'état général				
asthénie	42	6	36	0,87
amaigrissement	28	5	23	0,42
anorexie	25	7	18	0,05
fièvre	8	0	8	0,26

* Degré de significativité du test (χ^2 ou Fisher) de la distribution des symptômes en fonction de l'âge.

§ Un ou plusieurs des signes suivants : baisse du rendement scolaire, troubles du comportement, tristesse, anxiété

Tableau 8 : Résultats de l'examen neurologique en fonction de l'âge (examen réalisé par un pédiatre et par un neurochirurgien pédiatre, le même jour).

Données de l'examen neurologique	Total (n = 166)	Enfants < 3 ans (n = 25)	Enfants ≥ 3 ans (n = 141)	p *
examen normal	44	1	43	0,006
signes cérébelleux	96	15	81	0,81
nystagmus	35	2	33	0,08
paralysie d'un nerf oculomoteur	34	5	29	0,95
hypotonie	14	10	4	< 10 ⁻⁶
signes d'irritation pyramidale (signe de Babinski ou/et de Hoffman sans déficit moteur)	14	1	13	0,34
paralysie faciale	5	3	2	0,02
hémiplégie ou monoplégie	5	2	3	0,16
raideur de nuque	12	0	12	0,13
apathie, somnolence, troubles de conscience	14	3	11	0,35
macrocrânie		13		
fontanelle antérieure bombante		7		
geignements	4	4	0	< 0,001
regard en coucher de soleil	4	3	1	0,01
œdème papillaire au fond d'œil ‡	53	7	46	0,19
signe(s) d'hypertension intracrânienne décompensée (1 ou plusieurs des signes suivants : troubles de conscience, coma, convulsions, regard en coucher de soleil, bradycardie, bradypnée)	28	8	20	0,03

* Degré de significativité du test (χ^2 ou Fisher) de la distribution des signes en fonction de l'âge.

‡ Concernant les 91 enfants ayant eu un fond d'œil (dont 9 enfants de moins de 3 ans et 82 de plus de 3 ans).

Tableau 9 : Relations entre délai diagnostique et caractéristiques cliniques.

Caractéristiques	n	délai médian (jours)	p *
Age			
< 3 ans au moment du 1 ^{er} symptôme	25	68	0,93
> 3 ans	141	65	
Sexe			
garçons	119	69	0,34
filles	47	54	
Symptômes et signes cliniques			
1 ^{er} symptôme = céphalées	52	43	0,0003
1 ^{er} symptôme = autre	114	77	
symptôme d'allure psychologique ☒	44	91	0,001
absence de symptôme d'allure psychologique	122	60	
dont : baisse du rendement scolaire ‡	26	145	< 0,0001
absence de baisse du rendement scolaire	115	57	
signes d'hypertension intracrânienne décompensée	28	46	0,45
pas de signes d'hypertension intracrânienne décompensée	138	68	
examen neurologique normal	44	65	0,48
examen neurologique anormal	122	67	

* Degré de significativité du test non paramétrique (Mann Whitney ou Kruskal Wallis) de la distribution du délai.

☒ Un ou plusieurs des signes suivants : baisse du rendement scolaire, troubles du comportement, tristesse, anxiété.

‡ Concernant les 141 enfants de plus de 3 ans.

Tableau 10 : Relations entre délai diagnostique et caractéristiques cliniques et tumorales.

Caractéristiques	<i>n</i> (total = 166)	délai médian (jours)	<i>p</i> [§]	délai court < 65 jours (n = 83)	délai long > 65 jours (n = 83)	OR [IC 95%]	<i>p</i> [±]	ORa [IC 95%]	<i>p</i> [‡]
Age au diagnostic									
< 5 ans	51	55	0,03	30	21				
> 5 ans	115	77		53	62	1,7 [0,8 - 3,4]	0,13	1,3 [0,6 - 2,7]	0,5
Signes psychologiques : baisse du rendement scolaire, troubles du comportement, tristesse, anxiété									
absent	122	60	0,001	68	54				
présent(s)	44	91		15	29	2,4 [1,1 - 5,3]	0,01	2,5 [1,1 - 5,6]	0,03
Caractéristiques tumorales									
histologie standard	129	61	0,01	70	59				
desmoplasique	36	112		12	24	2,4 [1,03 - 5,5]	0,03	2 [0,8 - 4,7]	0,12
tumeur métastatique	62	31	< 10 ⁻⁴	49	13				
tumeur localisée	103	91		33	70	8 [3,6 - 18]	< 10 ⁻⁶	7,6 [3,6 - 16,4]	< 10 ⁻³
données manquantes *	1			1	0				

§ Degré de significativité du test non paramétrique (Mann Whitney ou Kruskal Wallis) de la distribution du délai diagnostique.

± Degré de significativité du test (χ^2 ou Fisher).

‡ Degré de significativité des coefficients du modèle de régression logistique.

OR Odds ratio [intervalle de confiance à 95%] associé à un délai long.

ORa Odds ratio ajusté [intervalle de confiance à 95%] associé à un délai long.

* Un patient décédé dans les 24 h post-opératoires, avant d'avoir eu l'IRM médullaire du bilan d'extension, manque dans l'analyse.

Tableau 11 : Relations entre délai diagnostique et extension locale.

Extension locale	tous patients			tumeurs métastatiques			tumeurs localisées		
	<i>n</i> (total = 166)	délai médian (jours)	<i>p</i> *	<i>n</i> (total = 62)	délai médian (jours)	<i>p</i> *	<i>n</i> (total = 103)	délai médian (jours)	<i>p</i> *
volume tumoral									
petit (< 1 ^{er} tercile)	55	45	0,002	20	23	0,005	34	71	0,10
intermédiaire (2 ^e à 3 ^e tercile)	55	69		21	33		34	118	
gros (> 3 ^e tercile)	56	86		21	49		35	94	
stade d'extension locale ‡									
T 1 ou T2	49	75	0,35	12	13	0,01	36	139	0,15
T 3 A	25	62		8	27		17	76	
T 3 B	64	61		34	41		30	80	
T 4	28	84		8	45		20	95	
infiltration du plancher du 4^e ventricule									
non envahi	85	68	0,37	20	24	0,006	64	92	0,29
envahi	76	62		38	44		38	87	
pas de chirurgie	5	41		4	29		1	96	
exérèse tumorale									
complète d'après chirurgien et imagerie	86	65	0,43	19	26	0,05	66	92	0,72
incomplète	75	69		39	41		36	89	
non opéré	5	41		4	29		1	96	

* Degré de significativité du test non paramétrique (Mann Whitney ou Kruskal Wallis) de la distribution du délai.

‡ Stades d'extension locale de la classification de Chang-Harisiadis.^{159,160}

Tableau 12 : Survie en fonction de l'âge, des caractéristiques tumorales et du délai diagnostique.

Caractéristiques	<i>n</i> (total = 166)	survie à 10 ans (%)	Risque relatif [IC 95%] analyse univariée	<i>p</i> *	Risque relatif ajusté [IC 95%] analyse multivariée ‡	<i>p</i> *
Délai diagnostique < médiane (65 jours)	83	47	1,8 [1,2 - 2,8]	0,02	1,5 [0,8 - 2,5]	0,17
≥ médiane	83	60				
Age au diagnostic < 5 ans	51	45	1,9 [1,2 - 3,1]	0,007	1,7 [1,0 - 2,8]	0,04
> 5 ans	115	57				
Tumeur métastatique §	62	43	1,8 [1,1 - 2,9]	0,01	1,3 [0,7 - 2,2]	0,4
localisée	103	59				
Histologie standard	130	48	2,1 [1,1 - 4,1]	0,03	1,7 [0,9 - 3,4]	0,12
desmoplasique	36	72				
Exérèse incomplète ou pas d'exérèse	80	44	1,7 [1,1 - 2,7]	0,03	1,6 [0,9 - 2,6]	0,09
complète	86	68				
Volume tumoral > médiane (33 cm ³)	83	53	1,1 [0,7 - 1,8]	0,6	-	-
< médiane	83	54				

* Degré de significativité du test du Logrank (analyse univariée) ou du modèle de Cox (analyse multivariée).

‡ Modèle de Cox avec ajustement sur les covariables suivantes : délai inférieur ou supérieur à la médiane de 65 jours, âge supérieur ou inférieur à 5 ans, histologie standard ou desmoplasique, extension métastatique ou localisée.

§ Un patient décédé dans les 24 h post-opératoires, avant d'avoir eu l'IRM médullaire du bilan d'extension, manque dans l'analyse.

CHAPITRE III : DELAIS DIAGNOSTIQUES DES TUMEURS OSSEUSES : L'EXEMPLE DU SARCOME D'EWING

Ce chapitre a été publié sous la référence suivante :

Brasme JE, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N.
Time to diagnosis of Ewing tumor in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 cases.
Journal of Clinical Oncology, 2014;20:1935-40.

+ lettre à l'Editeur et réponse (*Reply to A Alonso, et al.: in press*)

Introduction

Les sarcomes d'Ewing sont la tumeur osseuse de l'enfant la plus fréquente après l'ostéosarcome.^{2,42} Malgré les progrès réalisés concernant les différentes phases du traitement et leur coordination (chimiothérapie pré-opératoire, chirurgie ou/et radiothérapie, chimiothérapie post-opératoire), le pronostic reste réservé pour les patients atteints de tumeur métastatique ou de tumeur volumineuse et non opérable.^{173,174}

Nous avons vu dans le chapitre I que le délai diagnostique des sarcomes d'Ewing est l'un des plus longs parmi les cancers pédiatriques, avec des médianes rapportées allant de 3 à 6 mois.^{10,33,36,71,109,112,175} L'hypothèse qui vient naturellement à l'esprit est que de longs délais diagnostiques pourraient être associés à une aggravation de l'extension locale et métastatique. Or l'extension de la tumeur est un facteur pronostique majeur.¹⁷³ Le diagnostic précoce de ces tumeurs osseuses pourrait ainsi peut-être améliorer les chances de survie, mais aussi favoriser des traitements de la tumeur primitive moins pourvoyeurs de séquelles : traitement conservateur et non amputation, possibilité de chirurgie carcinologique en termes de marges de résection, dose ou/et volume d'irradiation moins étendus...

Dans le chapitre I de la thèse, nous avons recensé les travaux (n = 7) sur les relations entre délai diagnostique des sarcomes d'Ewing et gravité de la maladie, dont les résultats détaillés sont les suivants. Premièrement, une étude a montré que la présence de métastases était significativement associée, de façon *a priori* paradoxale, à un délai diagnostique plus court (cette étude a donné lieu à trois publications, portant en grande partie sur la même population).^{46,47,110} Elle se base sur l'analyse des données de 873 patients, pris en charge dans un centre de référence des tumeurs osseuses en Italie entre 1972 et 2006.^{46,47,110} Un délai diagnostique de moins de 2 mois était significativement associé à la présence de métastases, y

compris après ajustement ($p < 0,0001$).¹¹⁰ Cette association paradoxale entre délai long et métastases moins fréquentes est probablement due à une confusion résiduelle, par insuffisance d'ajustement, notamment sur les facteurs inhérents à la progression tumorale, comme nous l'avons vu précédemment. En effet, il n'y a pas de causalité plausible entre allongement du délai et amélioration du pronostic. Une autre étude, portant sur 26 cas de sarcomes d'Ewing de localisation costale et pris en charge en Suède entre 1981 et 2000, rapportait une absence d'association entre longueur du délai diagnostique et présence de métastases.¹⁰⁸ Deuxièmement, concernant l'opérabilité, une étude portant sur 50 cas de sarcomes d'Ewing de localisation pelvienne, pris en charge aux USA entre 1993 et 1996, ne retrouvait pas d'association significative dans la longueur du délai diagnostique entre les patients ayant eu une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive et ceux n'ayant pas pu être opérés.¹¹¹ Troisièmement, concernant la survie, trois études ne mettaient pas en évidence d'association statistiquement significative avec la longueur du délai diagnostique.^{71,112,113,175} L'une portait sur 35 patients pris en charge au Royaume-Uni entre 1990 et 2002 ($p = 0,84$).⁷¹ Une autre étude concernait 33 patients ayant un sarcome d'Ewing du bassin et pris en charge en Ecosse entre 1948 et 2004 ($p = 0,31$).¹¹² Enfin, une autre étude, portant sur 36 cas de sarcomes d'Ewing du pied pris en charge en Italie entre 1973 et 2000, retrouvait une survie de 80% pour les patients ayant eu un délai diagnostique supérieur à 6 mois contre 44% pour ceux ayant eu un délai inférieur à 6 mois : mais sans analyse de survie susceptible de montrer si cette différence était significative ou non.¹¹³

Ces études présentent néanmoins plusieurs limites : effectifs faibles ($n < 50$) exposant à un manque de puissance,^{70,71,108,111-113} recrutement monocentrique exposant à un biais de sélection,^{46,47,71,110,111,113} recueil du délai très à distance du diagnostic exposant à un biais de mesure,^{70,71,108,111,112,175} périodes de prise en charge anciennes (partiellement antérieures à 1980 pour la plupart des études^{46,47,111-113}), analyses mélangeant des patients adultes et

enfants^{46,47,70,108,110-113,175} ou mélangeant plusieurs types de tumeurs osseuses,^{70,71} ou restreintes à une localisation tumorale particulière (tumeurs du bassin,^{111,112} des pieds¹¹³ ou des côtes¹⁰⁸) et/ou sans analyses multivariées malgré la présence de facteurs de confusion potentiels.^{46,70,71,108,111-113,175} Enfin, dans toutes les études sur l'association délai - survie,^{71,112,113,175} le délai était analysé comme une variable dichotomisée en 2 ou 3 classes et non comme une variable continue : ce qui est susceptible de biaiser les résultats, comme nous l'avons vu au chapitre I. Compte-tenu de l'ensemble de ces limites méthodologiques, tous ces résultats nécessitaient d'être confirmés. De plus, aucune de ces études n'analysait les relations entre délai diagnostique et autres facteurs pronostiques tels que site des métastases, volume tumoral ou réponse histologique à la chimiothérapie.

Notre objectif était donc d'étudier le délai diagnostique des sarcomes d'Ewing de l'enfant et l'adolescent, en termes de distribution, déterminants potentiels et conséquences éventuelles, en analysant les associations entre délai et caractéristiques cliniques, tumorales, opérabilité et survie : à partir d'effectifs importants et d'un recrutement multicentrique national, avec un recueil de la variable délai au moment du diagnostic et en tenant compte des facteurs de confusion.

Population et Méthodes

Structure générale de l'étude

Nous avons réalisé une étude ancillaire, à partir du regroupement de données issues de deux essais cliniques prospectifs multicentriques de la Société Française des Cancers de l'Enfant : EW 88¹⁷³ et EW 93.¹⁷⁶ Ces études avaient pour but d'évaluer l'efficacité sur la survie

d'un protocole de traitement adapté à la gravité de la maladie. Les patients recevaient une chimiothérapie d'induction, puis un traitement local (exérèse chirurgicale ou/et radiothérapie) et une consolidation par chimiothérapie, adaptés à la réponse à la chimiothérapie en terme de réponse histologique¹⁷³ ou de régression du volume de la tumeur.¹⁷⁶ Les schémas thérapeutiques sont représentés en Figure 10 (page 143). Cette analyse secondaire a été rapportée conformément aux recommandations STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).¹⁷⁷

Critères d'inclusion

Les patients inclus ont été traités en France entre 1988 et 2000.^{173,176} Les patients éligibles avaient une tumeur osseuse primitive de type sarcome d'Ewing histologiquement prouvée (tumeur neuro-ectodermique périphérique,* ou PNET). Le diagnostic était basé sur l'analyse histologique de la biopsie et un panel de pathologistes spécialisés a systématiquement relu l'analyse du matériel de biopsie afin de confirmer le diagnostic.^{173,176} Il n'y avait pas de limite supérieure d'âge pour la participation à cette étude, mais nous avons restreint notre analyse aux patients de moins de 21 ans, limite de l'âge pédiatrique pour l'*American Academy of Pediatrics*.¹⁷⁸

Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies au moment du diagnostic : âge, sexe, région de résidence, symptômes et signes cliniques au moment du diagnostic (masse palpable, douleur, fièvre de plus de 38°C durant plus de 5 jours sans cause identifiée, compression nerveuse périphérique, compression médullaire ou de la queue de cheval), date de début des symptômes, date du diagnostic (c'est-à-dire date de la biopsie, ou date de la chirurgie en cas d'exérèse

initiale), localisation de la tumeur, volume tumoral, présence de métastases et site (poumon, os, moelle osseuse). Les données recueillies après la mise en route du traitement étaient : date du début du traitement (premier jour de chimiothérapie), opérabilité (traitement chirurgical ou non, chirurgie mutilante [amputation ou désarticulation], marges d'exérèse), réponse histologique à la chimiothérapie (pourcentage de cellules résiduelles après chimiothérapie, après analyse de la pièce opératoire¹⁷⁹⁻¹⁸¹) puis survie globale. L'évaluation tumorale pré-thérapeutique standardisée était la suivante : scanner, scintigraphie osseuse au technétium, myélogrammes multiples et biopsies ostéo-médullaires.^{173,176}

Le délai diagnostique, exprimé en jours, était défini comme l'intervalle de temps entre le début des symptômes et la date du diagnostic. Le délai pré-thérapeutique était défini comme l'intervalle de temps entre le début des symptômes et la date du début de la chimiothérapie.

Analyses statistiques

Premièrement, nous avons décrit les caractéristiques démographiques, cliniques et tumorales, et la distribution du délai diagnostique. Deuxièmement, nous avons étudié les associations entre le délai diagnostique, les caractéristiques des patients et les caractéristiques tumorales, par des analyses univariées et multivariées (régression logistique et régression linéaire multiple). Troisièmement, nous avons étudié les associations entre délai diagnostique et survie (méthode de Kaplan-Meier et test du Log rank) : d'abord pour l'ensemble des patients, puis après stratification sur les facteurs pronostiques identifiés et enfin après ajustements sur les cofacteurs d'intérêt dans des modèles de Cox (après vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques). Les cofacteurs d'intérêt étaient inclus s'ils étaient considérés comme pertinents d'après les données de la littérature ou les avis d'oncopédiatres experts (NG, OO). Les analyses multivariées des associations entre délai diagnostique et devenir du patient étaient aussi ajustées en fonction du traitement reçu, c'est-à-dire des groupes

de traitement de chacun des protocoles (cf. Figure 10, page 143). Le délai diagnostique était considéré successivement comme une variable prédite (afin de rechercher les déterminants potentiels des délais diagnostiques longs) puis comme une variable prédictive (afin d'étudier les conséquences éventuelles des délais diagnostiques longs sur les caractéristiques tumorales et sur le devenir du patient). Il était systématiquement traité comme une variable continue. Nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis pour comparer la distribution du délai diagnostique entre plusieurs groupes. Dans les modèles de régression, la variable délai diagnostique a été transformée, en cas de déviance à la linéarité, en polynôme fractionnaire du plus petit degré (en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance, conformément à l'algorithme de sélection des modèles de Royston et al.¹⁸²). Pour aider à la compréhension, les résultats étaient aussi présentés après dichotomisation du délai diagnostique autour de la médiane. De même, les autres variables continues étaient traitées de façon continue et de façon binaire ou ordonnée, après dichotomisation autour de la médiane (12 ans pour l'âge) ou autour de seuils couramment utilisés (12 ans pour l'âge,^{71,110} 100/200 ml pour le volume tumoral,^{173,176} 0/10/30% pour la réponse histologique à la chimiothérapie^{173,176}). Pour l'analyse de la distribution du délai diagnostique selon les différentes régions de France, nous avons regroupés les centres participants en 8 zones démographiques (zones d'étude et d'aménagement du territoire¹⁸³). Les analyses ont été faites sur les logiciels R 2.15.2 (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienne, Autriche) et STATA 9.2 (StataCorp.).

La taille de l'échantillon de l'étude était fixée *a priori* compte-tenu de la méthodologie de l'étude (analyse ancillaire de données issues de 2 essais cliniques). Des calculs *a posteriori* ont indiqué que la taille de l'échantillon donnait lieu à une puissance statistique de 80% (avec un risque alpha à 5% et un test bilatéral) pour détecter une différence de délai d'au moins 43 jours en fonction de la présence ou non de métastases et pour détecter une différence de survie à 10 ans d'au moins 13% en fonction du délai diagnostique dichotomisé à sa médiane.

Aspects éthiques et réglementaires

Les protocoles EW 88¹⁷³ et EW 93¹⁷⁶ ont été approuvés par les comités d'éthique de tous les centres participants, y compris concernant la possibilité d'analyses secondaires. Un consentement éclairé écrit a été obtenu des patients et de leurs parents.

Résultats

Population et distribution du délai diagnostique

Il y avait 455 patients de moins de 21 ans inclus dans les études EW88 et EW93 et ayant été traités en France. Le délai diagnostique avait été mesuré pour 436 d'entre eux (96%). L'âge médian au diagnostic était de 12 ans (EIQ : 9 – 15 ans). Les caractéristiques des patients et les caractéristiques tumorales sont décrites dans les tableaux (Tableau 13 page 147 et Tableau 14 page 148). Le suivi médian était de 8,4 ans (EIQ : 7 - 11 ans). Il n'y avait aucun perdu de vue. La survie à 5 et 10 ans était respectivement de 59% (IC 95% : 55 – 64%) et 54% (IC 95% : 49 – 59%).

Le délai diagnostique médian pour les 436 patients était de 70 jours (EIQ : 27 - 146 jours ; extrêmes de 1 à 1461 jours). Le diagnostic était porté après 1 mois d'évolution des symptômes pour 72% des patients et après 6 mois pour 19% des patients. La durée du délai diagnostique n'était pas significativement différente en fonction du centre d'oncologie pédiatrique ou en fonction des 8 zones du territoire ($p > 0,2$). Nous n'avons pas mis en évidence de diminution significative du délai diagnostique au cours du temps, sur la durée de l'étude ($p > 0,2$; cf. Figure 11, page 144). Le délai pré-thérapeutique médian était de 83 jours (EIQ 38 – 157 jours).

Relations entre délai diagnostique, caractéristiques cliniques et localisation de la tumeur

En analyses univariées, les facteurs significativement associés au délai diagnostique étaient l'âge plus élevé (cf. Figure 12, page 144), la présence de douleurs au moment du diagnostic et la localisation de la tumeur (cf. Tableau 13, page 147). Le délai diagnostique n'était pas associé avec le sexe, la présence d'une masse palpable au moment du diagnostic, la présence de fièvre ou la présence d'une compression nerveuse périphérique ou médullaire ou de la queue de cheval. Des modèles de régression logistique ou de régression linéaire multiple étaient utilisés pour ajuster les associations avec le délai sur les facteurs pertinents et associés en analyse univariée avec un degré de significativité $p < 0,20$: âge, douleurs, compression nerveuse périphérique et localisation de la tumeur. Deux facteurs restaient significativement et indépendamment associés avec un long délai diagnostique (en tant que variable continue ou dichotomisée) : l'âge plus élevé et la localisation de la tumeur. Le délai diagnostique médian des patients de moins de 12 ans était de 45 jours, vs 94 pour ceux de plus de 12 ans ($p < 0,001$). La localisation par longueur croissante du délai diagnostique était : crâne, côtes ou vertèbres, membres, bassin, main ou pied (cf. Tableau 13, page 147).

Relations entre délai diagnostique, caractéristiques de la tumeur et devenir du patient

Le délai diagnostique était significativement associé avec le volume tumoral (en tant que variable continue ou dichotomisée) en analyses univariées : le délai diagnostique médian des patients ayant une tumeur de moins de 200 ml était 64 jours, vs 85 pour ceux ayant une tumeur plus volumineuse ($p = 0,02$). L'association délai - volume n'était plus significative après ajustement sur l'âge et la localisation de la tumeur ($p = 0,63$: cf. Tableau 14, page 148). La présence de douleurs au moment du diagnostic était significativement associée avec le volume tumoral (volume médian 139 ml avec douleurs vs 71 sans, $p = 10^{-4}$). Le délai diagnostique

n'était pas significativement différent ($p > 0,1$) en fonction de la présence de métastases, du site des métastases (poumons, os, moelle osseuse) ou de la possibilité ou non d'un traitement chirurgical (cf. Tableau 14, page 148). Le délai diagnostique n'était pas significativement différent en fonction du type de chirurgie : chirurgie non mutilante vs chirurgie mutilante ou absence de chirurgie (délai médian 62 vs 81 jours, $p = 0,07$; résultats similaires lorsque l'analyse se restreignait aux patients ayant une tumeur des membres). Parmi les 274 patients ayant eu une exérèse chirurgicale, le délai diagnostique n'était pas significativement différent en fonction de la qualité des marges d'exérèse, tant macroscopique (délai médian 60 jours si exérèse macroscopiquement complète vs 93 sinon ; $p > 0,2$) que microscopique (cf. Tableau 14, page 148).

Parmi les 253 patients ayant eu une exérèse chirurgicale et une analyse histologique du pourcentage de cellules viables, la réponse à la chimiothérapie, après dichotomisation autour du seuil de 10%, était meilleure pour les patients ayant eu un délai diagnostique court. Le délai médian pour les patients avec $< 10\%$ vs $\geq 10\%$ de cellules viables était respectivement de 55 vs 82 jours ($p = 0,03$; cf. Tableau 14, page 148). La différence n'était plus statistiquement significative lorsque la réponse histologique était analysée en tant que variable continue (régression linéaire : $p = 0,24$; pas de déviance à la linéarité), en 4 classes (délai diagnostique médian : 54 jours lorsque 0% de cellules viables ; 60 lorsque 1 à 9% ; 81 lorsque 10 à 29% et 82 lorsque $\geq 30\%$; $p = 0,11$), ou dichotomisé entre nécrose complète ou non (54 jours lorsque 0% de cellules viables vs 69 lorsque $\geq 1\%$; $p = 0,08$). Après ajustement sur l'âge, la localisation de la tumeur et le volume tumoral, la réponse histologique à la chimiothérapie n'était pas significativement associée au délai diagnostique aussi bien en tant que variable continue ($p = 0,60$) ou dichotomisée (aOR = 1,3 [IC 95% : 0,75 – 2,4] ; $p = 0,33$) ; seul le volume tumoral restait significativement associé avec la réponse histologique.

En analyse univariée, la survie n'était pas significativement associée avec le délai diagnostique en tant que variable continue, divisée en 5 quintiles (cf. Figure 14, page 146), dichotomisée autour de sa médiane ($p = 0,17$; Figure 13, page 145) ou à son 75^e percentile. Après ajustement dans des modèles de Cox sur toutes les covariables d'intérêt (âge, localisation de la tumeur, métastases, volume tumoral, chirurgie, marges d'exérèse, réponse histologique à la chimiothérapie, traitement reçus), le délai diagnostique n'était pas significativement associé avec la survie ($p > 0,2$). Les analyses des relations entre délai pré-thérapeutique et issue pour le patient (traitement chirurgical, réponse à la chimiothérapie et survie) retrouvaient des résultats similaires.

Discussion

Validité

Nos résultats sont basés sur un effectif important et un recrutement multicentrique, qui nous a permis de nous affranchir des biais de sélection inhérents aux études monocentriques. Nous avons estimé l'incidence des sarcomes d'Ewing en France durant la période d'étude grâce aux données du registre national des cancers l'enfant.² Nous avons ainsi constaté que notre étude recouvrait environ 83% de ces cas et donc pouvait pratiquement être considérée comme une étude nationale en population. Nous avons effectué des analyses multivariées afin de prendre en compte les facteurs de confusion, et nous avons systématiquement traité la variable délai comme une variable continue, et non pas seulement comme une variable dichotomisée. Nos données ont été recueillies prospectivement. La variable délai était manquante pour seulement 4% des patients. Le stade d'extension était déterminé pour tous les

patients et par le moyen de méthodes standardisées. L'analyse de survie bénéficiait d'un recul important. Même si un effectif de patients encore plus important pourrait détecter une différence statistiquement significative de survie, l'existence d'une réelle différence cliniquement significative est improbable.

Résultats principaux

Le délai diagnostique des sarcomes d'Ewing des enfants et adolescents était long, sans amélioration au cours de la période d'étude. Un âge plus élevé et la localisation de la tumeur (bassin, main et pied) étaient les principaux facteurs associés indépendamment avec un long délai diagnostique. L'association entre âge plus élevé et délai plus long, déjà décrite pour d'autres cancers pédiatriques,^{36,67,184} pourrait être due à la tumeur elle-même, dans la mesure où le type de progression tumorale pourrait dépendre de l'âge. Les sarcomes d'Ewing des jeunes enfants pourraient avoir une croissance plus rapide et donner lieu à des signes cliniques plus intenses que celles d'enfants plus âgés, conduisant par conséquent à une consultation et à un diagnostic plus rapide. De plus, les jeunes enfants sont surveillés plus étroitement par leurs parents et par leur médecin, du fait des visites systématiques et des vaccins, alors que les enfants plus âgés ou adolescents peuvent parfois être réticents à exprimer ou prendre en charge leurs symptômes.^{184,185} L'association entre âge plus élevé et délai plus long est retrouvée dans de nombreuses études sur d'autres cancers de l'enfant, comme décrit dans le chapitre I, et pourrait ouvrir la voie à d'autres travaux, évoqués dans la conclusion de cette thèse.

Concernant l'association entre délai diagnostique et localisation de la tumeur, elle pourrait s'expliquer par le type de symptômes et leur interprétation, qui dépendent de la localisation de la tumeur. Par exemple, une tumeur iliaque à développement intra-abdominal pourrait croître avec des symptômes plus discrets qu'une tumeur de la face, et des douleurs abdominales vagues et intermittentes sont des symptômes moins spécifiques qu'une masse

palpable du visage. L'association entre délai diagnostique et localisation de la tumeur pourrait aussi s'expliquer par une évolutivité tumorale différente, qui pourrait dépendre de la localisation de la tumeur.

Il peut paraître surprenant que la présence de douleurs soit associée avec un délai diagnostique plus long, et non plus court. En effet, la présence de douleurs pourrait inciter le patient à consulter plus précocement et le clinicien à prescrire une imagerie plus facilement, ce qui raccourcirait à la fois le délai du patient et le délai du médecin. Cependant, dans notre étude, la présence de douleurs concernait les douleurs présentes *au moment du diagnostic*, et non en tant que premier symptôme. Les douleurs étaient significativement associées avec le volume tumoral, lui-même significativement associé avec le délai diagnostique. Ainsi, les douleurs peuvent probablement être interprétées comme une conséquence de la longueur du délai diagnostique.

Certains marqueurs de la gravité de la maladie étaient associés avec un délai diagnostique long, tels qu'un volume tumoral augmenté et une réponse histologique à la chimiothérapie diminuée, mais nous n'avons pas retrouvé d'association avec la présence d'une compression nerveuse périphérique, médullaire ou de la queue de cheval, ni avec la présence ou le site des métastases, la possibilité de traitement chirurgical, la nécessité d'une chirurgie mutilante, le caractère complet de l'exérèse ou la survie.

L'association entre délai diagnostique et réponse histologique à la chimiothérapie n'était plus significative après ajustement sur le volume tumoral. Ce résultat étaye l'hypothèse que le volume tumoral pourrait être un facteur intermédiaire dans la relation entre délai et réponse histologique : un délai long conduirait à une tumeur plus volumineuse, associée à une augmentation du risque de mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie. Comme nous l'avons vu dans la discussion du chapitre I, l'ajustement sur ce facteur intermédiaire n'est

finalement pas justifié, car ferait disparaître artificiellement une réelle relation entre délai et réponse histologique.

Enfin, nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre délai long et issue défavorable pour le patient, en particulier pour la survie. L'interprétation de ce résultat n'est pas directe. Le délai diagnostique pourrait ne pas être associé avec la sévérité de la maladie, l'association pourrait avoir été atténuée par l'efficacité du traitement, ou l'association pourrait être masquée par la persistance d'une confusion résiduelle liée à un ajustement incomplet, en particulier sur la "biologie" de la tumeur, qui pourrait à la fois être liée au délai diagnostique et au pronostic. Nous rejoignons ici la discussion du chapitre I sur le problème de la confusion résiduelle. Par exemple, si nous imaginions deux sous-types biologiquement différents de sarcome d'Ewing, l'un « standard » et l'autre « agressif », une analyse stratifiée ou ajustée en fonction de ces sous-types pourrait mettre en évidence une association délai - survie.

L'association entre délai diagnostique long et âge plus élevé, tumeur plus volumineuse et tumeur localisée au niveau des extrémités a déjà été précédemment décrite dans une série de 575 patients de moins de 21 ans ayant un sarcome des tissus mous, dont 31 sarcomes d'Ewing extra-osseux.⁶⁷ Dans cette même étude, un délai diagnostique long était associé avec une survie diminuée.⁶⁷ Cette conséquence possible des délais longs, observée pour les sarcomes des tissus mous, pourrait ne pas concerner les sarcomes d'Ewing osseux, comme retrouvé par une autre étude du même centre^{46,110} et confirmé par notre travail.

Limites de notre étude

Les limites de notre étude sont d'abord la mesure potentiellement imprécise du délai diagnostique, car le début des symptômes a pu être vague pour certains patients. Cette imprécision aurait pu donner lieu à un biais de classement non-différentiel dans l'étude des associations avec le délai, et faire perdre de la puissance.

Nos données étaient issues d'essais cliniques, ce qui pourrait avoir conduit à un biais de sélection. Cependant, les critères d'inclusion n'étaient pas restrictifs, ce qui nous a permis d'inclure la majorité (environ 83%) des patients ayant un sarcome d'Ewing en France durant la période d'étude.

Les données étaient issues d'essais cliniques un peu anciens, mais aucun changement majeur n'étant survenu en France ni dans le système de soins ni dans le traitement des sarcomes d'Ewing, nous pouvons présumer que la longueur des délais diagnostiques et les associations retrouvées (ou non) sont probablement les mêmes actuellement. De plus, nous avons vu dans le chapitre I que les délais diagnostiques des tumeurs osseuses de l'enfant n'ont pas diminué significativement au cours du temps durant les dernières décades.

Conclusion

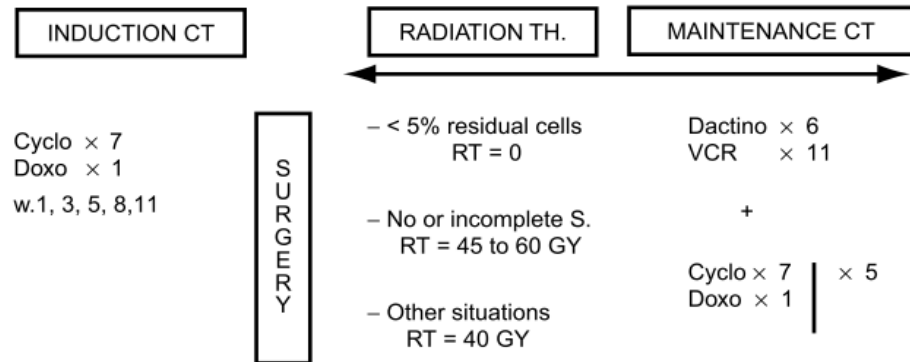
Les délais diagnostiques des sarcomes d'Ewing sont encore longs, en particulier pour les adolescents et pour certaines localisations tumorales. Nous n'avons pas observé de diminution significative du délai diagnostique au cours du temps, malgré l'augmentation de la disponibilité des méthodes d'imagerie moderne, probablement parce que le diagnostic d'une tumeur osseuse chez l'enfant reste encore principalement une démarche clinique. Par conséquent, des progrès sont nécessaires pour réduire ces délais diagnostiques, par des mesures d'informations des parents et des médecins de premier recours, comme cela a été fait dans d'autres pays pour d'autres types de tumeurs pédiatriques.¹⁵² Cependant, notre étude ainsi que d'autres études ne retrouvent pas d'association entre délais diagnostiques longs et métastases, opérabilité ou survie. Cette information ne dispense pas d'essayer de réduire la longueur des délais. Mais le fait qu'un long délai diagnostique ne semble pas influencer sur le

pronostic, en tout cas à un échelon collectif, peut permettre de dédramatiser la perception des conséquences des délais et de déculpabiliser les parents et les médecins de premier recours. Par ailleurs, notre travail pourrait éclairer les conclusions des expertises médico-légales lors des recours judiciaires. Nous rejoignons ici les conclusions du chapitre II concernant le médulloblastome.

Figures et tableaux

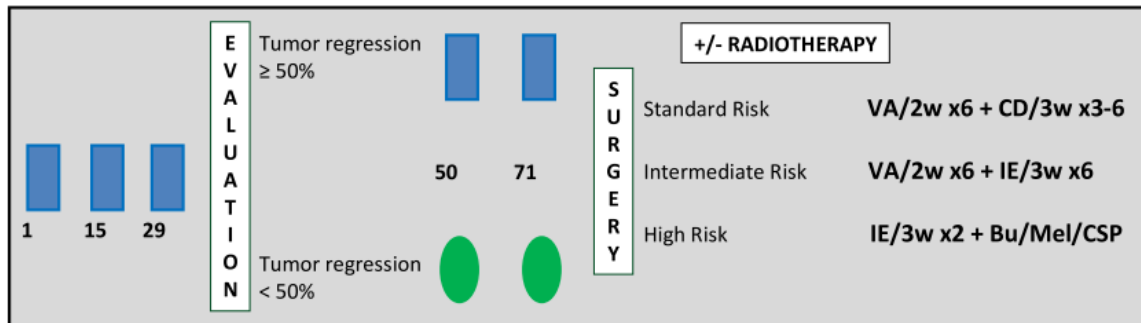
Figure 10 : schémas thérapeutiques des protocoles EW 88¹⁷³ et EW 93.¹⁷⁶

- Protocole EW 88 :



Outline of the treatment schedule. CT = chemotherapy, TH = therapy, S = surgery, RT = radiation therapy, Gy = grays, Cyclo = cyclophosphamide, Doxo = doxorubicin, VCR = vincristine, Dactino = dactinomycin

- Protocole EW 93 :



Risk group	% residual viable after induction	Clinical response and Initial tumor volume (ITV)
Standard risk	< 5%	Responders and low ITV < 100 ml
Intermediate risk	5-29%	Responders and high ITV > 100 ml
High risk	≥30%	Non responders (reduction of initial volume less than 50%)

Chemotherapy					
Blue bar	Cyclophosphamide	150 mg/m ² /day	day 1-7	V = vincristine	1.5 mg/m ² /day (max 2 mg) day 1
	Doxorubicine	35 mg/m ² /day	day 8	A = dactinomycin	1.5 mg/m ² /day (max 2 mg) day 1
Green circle	Etoposide	100 mg/m ² /day	day 1-5	I = ifosfamide	1.5 g/m ² /day day 1-5
	Ifosfamide	1.8 g/m ² /day	day 1-5	E = etoposide	100 mg/m ² /day day 1-5
Bu/Mel/CSP = busulfan 150 mg/m ² /day on days -6, -5, -4, -3, melphalan 140 mg/m ² on day -2 and CSP infusion on day 0					

Radiotherapy	
CR, viable cell <5%	no radiotherapy
Unresectable tumor	50 Gy tumor bearing bone + Boost 10-15 Gy on bony tumor volume
Incomplete resection	50 Gy tumor bearing bone + Boost 10-15 Gy on residual tumor
Other situation	40 Gy

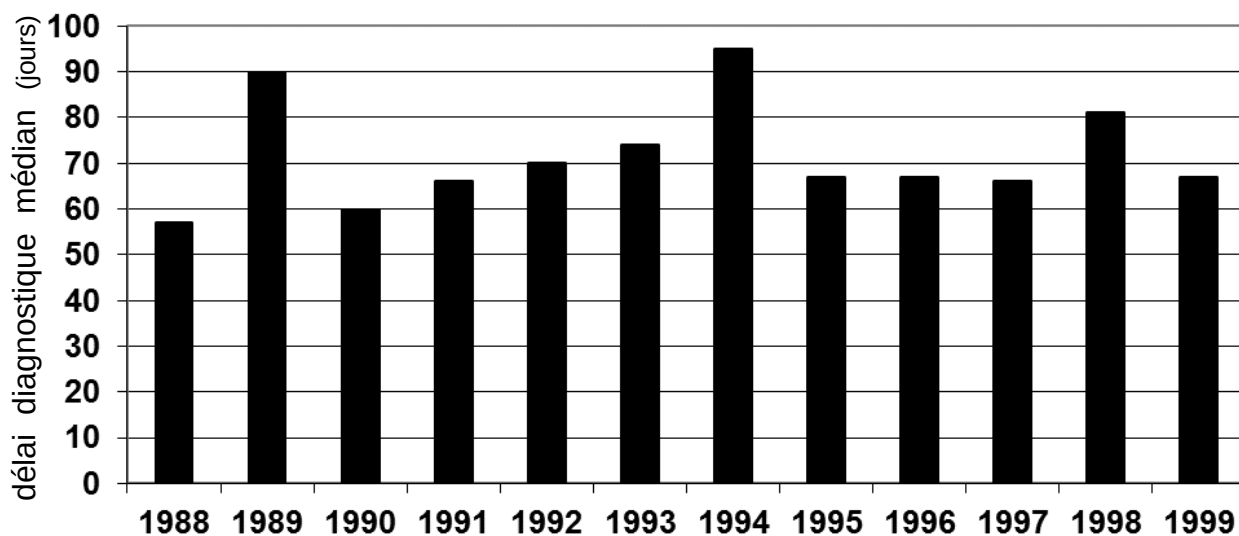
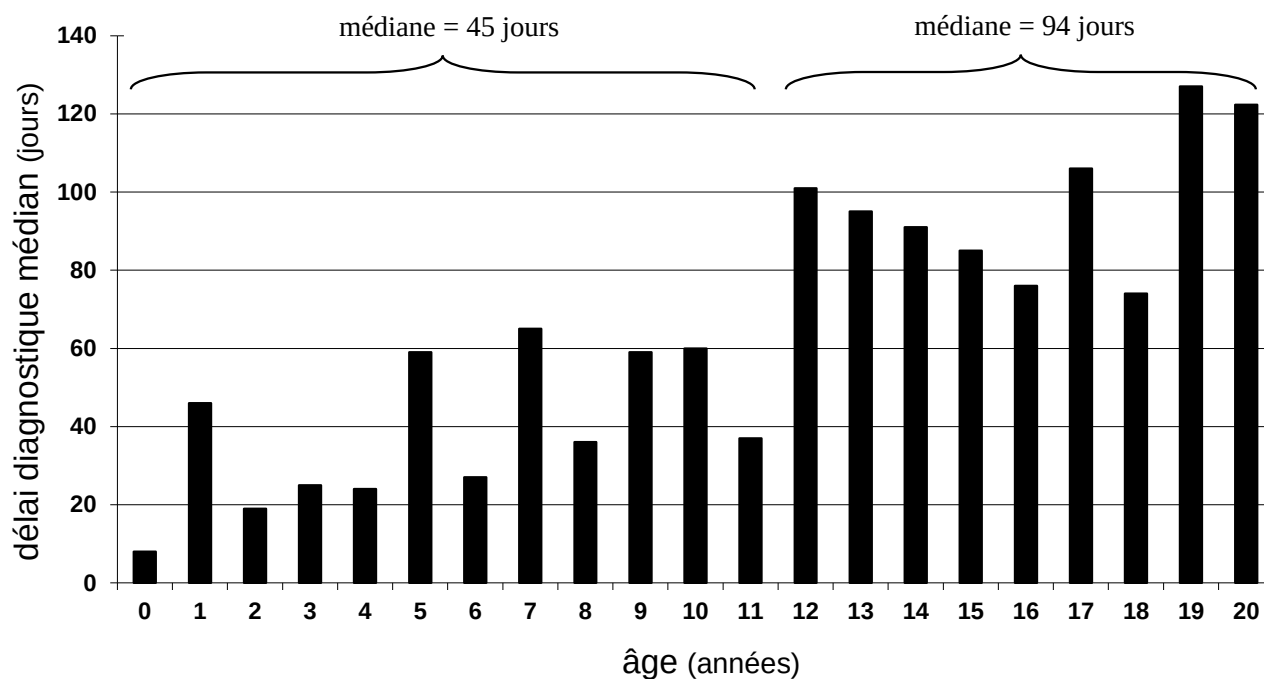
Figure 11 : Evolution de la longueur du délai diagnostique au cours du temps $(p > 0,2)$.**Figure 12 :** Longueur du délai diagnostique en fonction de l'âge ($p < 0,0001$).

Figure 13 : Survie globale en fonction du délai diagnostique :

survie à 10 ans 56% vs 50%, risque relatif 1,22 [0,92 – 1,61], $p = 0,17$. Les analyses retrouvaient des résultats similaires ($p > 0,2$) lorsque le délai diagnostique était traité comme une variable continue, après transformation en polynôme fractionnaire, ou en analyses multivariées (après ajustements sur l'âge, la localisation de la tumeur, la présence de métastases, le volume tumoral, le traitement chirurgical, les marges de résection, la réponse histologique à la chimiothérapie et le traitement reçu).

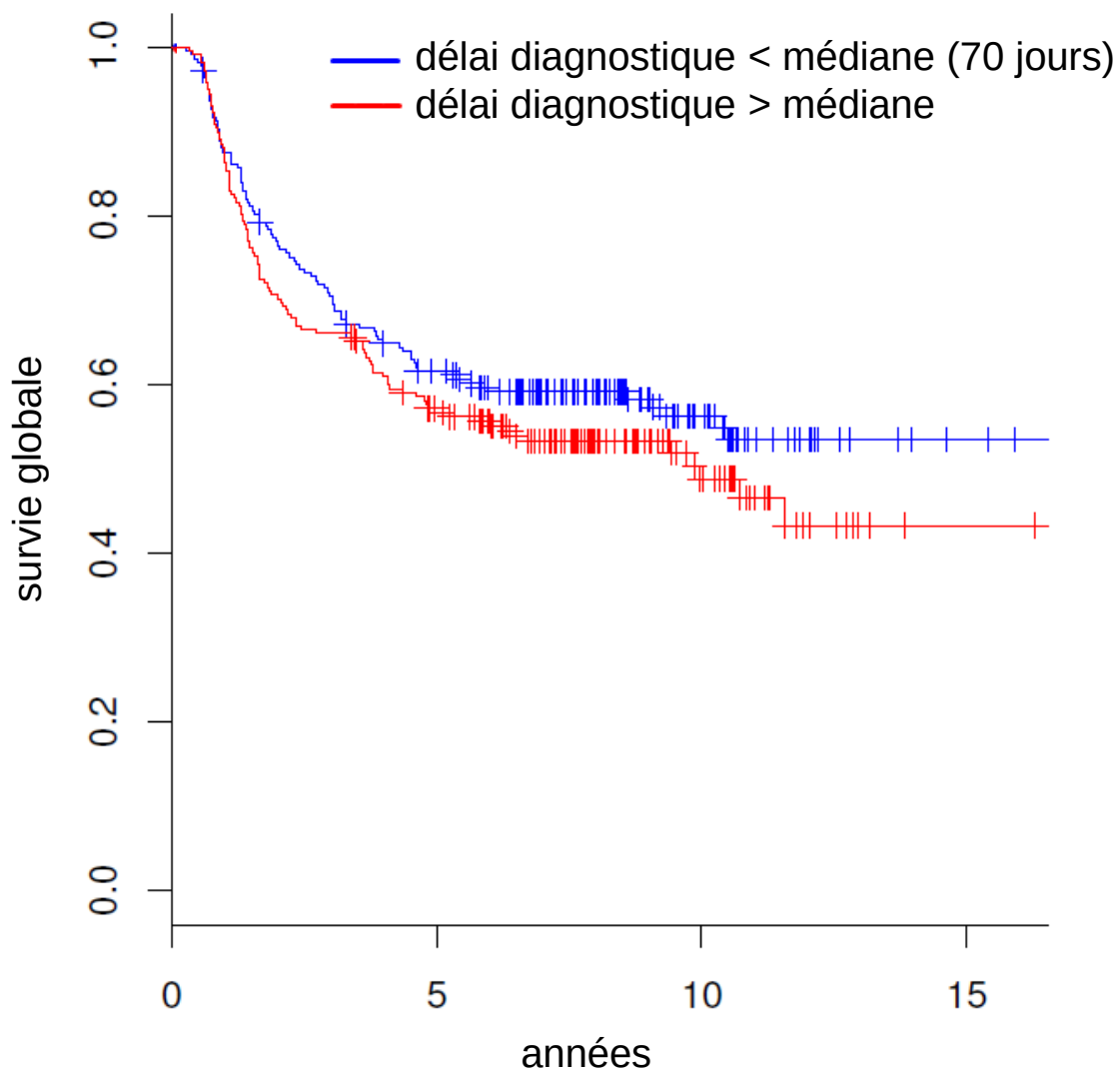


Figure 14 : Odds ratio de la mortalité à 10 ans en fonction du délai diagnostique, divisé en 5 quintiles.

Le point de référence (OR = 1) est placé au niveau de la médiane du délai (« 50 »). Les points « 0 » et « 100 » représentent respectivement les patients ayant les délais les plus courts et les patients ayant les délais les plus longs. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

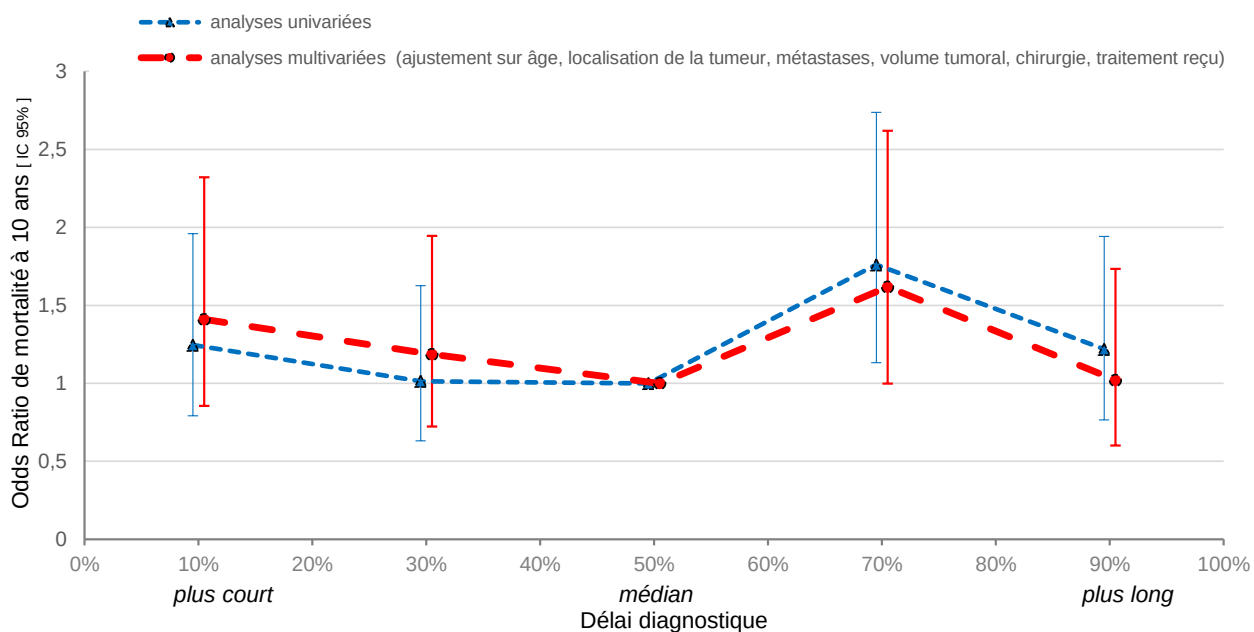


Tableau 13 : Relations entre délai diagnostique, caractéristiques cliniques et localisation de la tumeur.

Caractéristiques	n	(%)	délai médian (jours)	p [□]	Nombre de patients avec		OR	[IC 95%]	p ^{□□}	ORa	[IC 95%]	p ^{□□□}
					délai court ≤ 70 jours (n = 218)	délai long > 70 jours (n = 218)						
Age au diagnostic												
< 12 ans	207	(47%)	45		134	73						
≥ 12 ans	229	(53%)	94	<0,001	84	145	3,2	[2,1 - 4,7]	< 0,001 *	3,1	[2,1 - 4,7]	< 0,001 *
Sexe												
garçons	254	(58%)	69		130	124						
filles	182	(42%)	74	0,28	88	94	1,1	[0,76 - 1,6]	0,56		-	-
Tumeur palpable ^a												
absente	151	(35%)	75		72	79						
présente	282	(65%)	67	0,09	145	137	0,86	[0,58 - 1,3]	0,46		-	-
Douleur												
absente	53	(12%)	46		38	15						
présente	381	(88%)	76	0,001	179	202	2,8	[1,5 - 5,5]	< 0,001	1,9	[0,93 - 4,0]	0,08
Fièvre												
absente	345	(82%)	70		173	172						
présente	76	(18%)	66	0,30	39	37	0,95	[0,58 - 1,6]	0,85		-	-
Compression nerveuse périphérique												
absente	357	(83%)	67		185	172						
présente	73	(17%)	83	0,12	31	42	1,5	[0,88 - 2,4]	0,15	1,2	[0,70 - 2,1]	0,47
Compression médullaire ou de la queue de cheval ^b												
absente	406	(94%)	72		202	204						
présente	28	(6%)	56	0,53	15	13	0,86	[0,39 - 1,9]	0,70		-	-
Localisation de la tumeur												
main, pied	17	(4%)	193	<0,001	3	14	4,8	[1,5 - 22]	0,007	5,0	[1,3 - 19]	0,02
bassin	105	(24%)	95		37	68	2,0	[1,2 - 3,2]	0,007	1,6	[0,96 - 2,7]	0,07
membres	190	(44%)	66		98	92	1			1		
côtes, vertèbres	107	(25%)	53		67	40	0,64	[0,39 - 1,0]	0,07	0,58	[0,35 - 0,97]	0,04
crâne	16	(4%)	31		12	4	0,37	[0,10 - 1,1]	0,11	0,56	[0,15 - 2,0]	0,38

OR Odds ratio [intervalle de confiance à 95%] associé à un délai long.

ORa Odds ratio ajustés [intervalle de confiance à 95%] associé à un délai long.

□ Degré de significativité du test non paramétrique (Mann Whitney ou Kruskal Wallis).

□□ Degré de significativité du test (χ² ou Fisher).

□□□ Degré de significativité en analyse multivariée. Les résultats étaient similaires lorsque le délai diagnostique était traité comme une variable continue dans un modèle de régression linéaire multiple.

* Les associations restaient significatives lorsque l'âge était traité comme une variable continue.

^a L'association était significative concernant les patients ayant une tumeur des membres (délai médian = 60 jours en cas de tumeur palpable vs102 ; p = 0,04).^b Les résultats étaient similaires concernant les patients ayant une tumeur vertébrale.

Tableau 14 : Relations entre délai diagnostique, gravité de la maladie et devenir.

Caractéristiques	n	(%)	délai médian (jours)	p [□]	Nombre de patients avec		OR	[IC 95%]	p ^{□□}	ORa	[IC 95%]	p ^{□□□}
					délai court ≤ 70 jours	délai long > 70 jours						
Tous patients (n = 436, dont 218 avec un délai court et 218 avec un délai long) :												
Volume tumoral*												
< 200 ml	262	(62%)	64		142	120						
≥ 200 ml	160	(38%)	85	0,02	70	90	1,5	[1,0 - 2,3]	0,04	1,1	[0,72 - 1,7]	0,63 ^a
Métastases [†]												
absence	327	(75%)	66		172	155						
présence	109	(25%)	86	0,14	46	63	1,5	[0,98 - 2,4]	0,06	1,3	[0,79 - 2,1]	0,31 ^b
Chirurgie												
patient opéré	274	(63%)	63		147	127						
patient non opéré	162	(37%)	81	0,11	71	91	1,5	[1,0 - 2,2]	0,047	0,80	[0,51 - 1,3]	0,34 ^b
Type de résection												
non-mutilante	264	(61%)	62		143	121						
mutilante ou non opéré	172	(39%)	81	0,07	75	97	1,5	[1,0 - 2,3]	0,03	1,3	[0,82 - 2,0]	0,27 ^b
Patients ayant eu une exérèse chirurgicale (n = 274, dont 147 avec un délai court et 127 et avec un délai long) :												
Résection macroscopique												
complète	253	(93%)	60		140	113						
incomplète	18	(7%)	93	0,36	7	11	1,9	[0,73 - 5,5]	0,18		-	-
Marges de résection												
R0 : pas de résidu microscopique	207	(78%)	60		113	94						
R1 : résidu microscopique	41	(15%)	61		25	16	0,77	[0,39 - 1,5]	0,45		-	-
R2 : résidu macroscopique	18	(7%)	93	0,60	7	11	1,9	[0,70 - 5,1]	0,21		-	-
Réponse histologique à la chimiothérapie (% cellules viables)												
0% (nécrose complète)	98	(39%)	54	0,11	57	41	1					
1 - 9%	69	(27%)	60		38	31	1,1	[0,61 - 2,1]	0,69		-	-
10 - 29%	34	(13%)	81		15	19	1,7	[0,79 - 3,9]	0,16		-	-
≥ 30%	52	(21%)	82		25	27	1,5	[0,76 - 3,0]	0,24		-	-
bonne (< 10%)	167	(66%)	55		95	72						
mauvaise (≥ 10%)	86	(34%)	82	0,03	40	46	1,5	[0,90 - 2,6]	0,12	1,3	[0,75 – 2,4]	0,33 ^b
0% (nécrose complète)	98	37%	54		57	41						
≥ 1%	165	63%	69	0,08	83	82	1,4	[0,83 - 2,3]	0,22		-	-
OR	Odds ratio [intervalle de confiance à 95%].											
ORa	Odds ratio ajustés [intervalle de confiance à 95%].											
□	Degré de significativité du test non paramétrique (Mann Whitney ou Kruskal Wallis).											
□□	Degré de significativité du test (χ2 ou Fisher).											
□□□	Degré de significativité en analyse multivariée, après ajustement sur l'âge ^{a,b} , la localisation de la tumeur ^{a,b} et le volume. ^b Les résultats étaient similaires lorsque le délai diagnostique était traité comme une variable continue dans un modèle de régression linéaire multiple.											
*	Les associations restaient significatives lorsque le volume tumoral était traité comme une variable continue.											
†	Les analyses pour chaque site de métastases (poumon, os, moelle osseuse) ne retrouvaient pas d'association significative avec le délai diagnostique (p > 0,1).											

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Résultats principaux

Dans le chapitre I, nous avons montré par le moyen d'une revue de la littérature que les principaux déterminants des délais diagnostiques étaient l'âge, le type histologique de la tumeur, sa localisation, la non-spécificité des symptômes initiaux et la spécialisation du premier médecin consulté. Les délais diagnostiques étaient longs pour les tumeurs d'évolutivité lente comme les astrocytomes de bas grade ou les sarcomes d'Ewing, courts pour les tumeurs d'évolutivité rapide comme le néphroblastome, les leucémies aiguës ou les lymphomes non-Hodgkiniens. Un délai diagnostique long n'était pas associé à une gravité accrue de la maladie pour la plupart des tumeurs cérébrales et osseuses, voire était associé à une relation inverse, probablement du fait d'une confusion résiduelle sur les facteurs inhérents à l'agressivité biologique de la tumeur. A l'inverse, une relation entre délai diagnostique et gravité était bien établie pour le rétinoblastome, et probable pour les leucémies, le néphroblastome et le rhabdomyosarcome. Concernant le lymphome de Hodgkin, le neuroblastome et les sarcomes des tissus mous, il n'était pas retrouvé d'association entre délai diagnostique et gravité de la maladie, sous réserve que les études étaient peu nombreuses pour ces tumeurs. Seul un tiers des conclusions des expertises judiciaires étaient concordantes avec les données de la littérature.

Dans le chapitre II, nous avons montré par une étude *ad hoc* en population en Ile-de-France que les délais diagnostiques du médulloblastome de l'enfant étaient longs et multifactoriels. Les déterminants potentiels en étaient la non spécificité des symptômes, la fréquence des signes d'allure psychologique et le caractère inconstant ou tardif des signes fonctionnels classiques ou des anomalies neurologiques. Une courte durée des symptômes avant diagnostic apparaissait comme un marqueur pronostique d'une maladie plus grave

(tumeur plus souvent métastatique) et n'était pas associée à la survie ou à des séquelles aggravées en analyse multivariée.

Dans le chapitre III, nous avons montré à partir d'un effectif important et national que le délai diagnostique des sarcomes d'Ewing était long et associé indépendamment à l'âge et à la localisation de la tumeur. Nous n'avons pas retrouvé d'association avec la gravité de la maladie en termes de présentation clinique (compression nerveuse périphérique, médullaire ou de la queue de cheval), d'extension métastatique, de possibilités chirurgicales ou de survie.

Par rapport aux études réalisées précédemment par d'autres auteurs, nos travaux sur le médulloblastome et le sarcome d'Ewing ont permis de préciser les déterminants potentiels de leurs délais diagnostiques, de confirmer certains résultats *a priori* étonnants comme l'association paradoxale entre délai long et métastases moins fréquentes, de confirmer l'absence d'association significative avec la survie avec une méthodologie plus rigoureuse et d'apporter de nouveaux éléments concernant l'absence d'association avec les séquelles.

Les délais diagnostiques des cancers de l'enfant n'ont pas diminué significativement au cours de la période de plus de 40 ans couverte par les études incluses dans notre revue, ni au cours de la période de 15 ans couverte par notre étude sur le médulloblastome, ni au cours de la période de 12 ans couverte par notre étude sur le sarcome d'Ewing. L'amélioration de la disponibilité et de la qualité des techniques d'imagerie ou des tests biologiques n'a donc pas été suivie d'une réduction mesurable de ces délais diagnostiques, ce qui suggère que le diagnostic des tumeurs pédiatriques reste un processus principalement clinique. Les progrès importants réalisés au cours des dernières décennies dans les taux de guérison des cancers de l'enfant⁴² ne sont pas associés à des progrès dans la précocité du diagnostic, mais bien aux progrès dans la prise en charge thérapeutique. Ce constat permet de comprendre pourquoi certaines associations de parents placent comme objectif premier le développement de

recherches pour réduire ces délais diagnostiques, et ce devant l'accessibilité au traitement et la prise en charge de la douleur.²⁰

Adolescence et cancer : une période à risque de retard au diagnostic ?

Les délais diagnostiques étaient significativement plus longs pour les enfants plus âgés dans la plupart des études de la revue de la littérature. Nos études sur le médulloblastome et le sarcome d'Ewing nous ont permis de travailler sur deux populations d'âges différents - nourrissons et jeunes enfants pour le médulloblastome, enfants et adolescents pour le sarcome d'Ewing. Dans chacune de ces études, nous avons également retrouvé des délais plus longs pour les enfants plus âgés, de façon particulièrement nette pour le sarcome d'Ewing.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, cette relation délai - âge pourrait être liée aux types histologiques de la tumeur, qui diffèrent selon l'âge. Cependant, cette relation est également mise en évidence à l'intérieur d'un même type histologique, comme montré par les études que nous avons conduites sur le médulloblastome et sur le sarcome d'Ewing et par plusieurs études de la revue de la littérature. Cette relation pourrait donc s'expliquer par plusieurs hypothèses, autres que le seul type histologique : surveillance plus attentive des jeunes enfants par leurs parents, consultations plus régulières par leur médecin du fait des visites systématiques et des vaccins, et/ou réticence de certains adolescents à prendre en charge leurs symptômes.¹⁸⁴ L'adolescence a en effet déjà été identifiée comme une période à risque de soins suboptimaux, notamment diagnostiques, dans plusieurs autres affections : maladies sexuellement transmissibles, grossesses non désirées, dépression...^{185,186} Ce constat est présumé dû au fait que la plupart des adolescents ne bénéficient pas suffisamment de consultations ayant pour objet de les informer, de dépister ou de prévenir des conduites à risque, ou que la communication avec eux est parfois délicate lors d'une consultation en présence des parents.¹⁸⁵

L'adolescence serait ainsi une période à risque de retard au diagnostic de cancers. Une revue systématique avec méta-analyse en données individuelles de toutes les études sur ces délais diagnostiques pourrait apporter des précisions supplémentaires. Elle permettrait d'abord d'approfondir l'analyse de la distribution des délais en fonction de l'âge : la relation est-elle d'allure linéaire, ou y a-t-il peut-être un effet seuil avec une augmentation franche du délai à partir de telle tranche d'âge, par exemple celle de l'entrée au collège ? L'objectif principal serait ensuite de confirmer ou non l'existence d'un sur-risque de délais diagnostiques longs dans cette population, indépendamment des facteurs de confusion comme le type de tumeur. De plus, si les données le permettent, les parts respectives du délai du patient (retard de consultation) et du délai du médecin (retard de diagnostic) pourraient être analysées, pour mieux comprendre les déterminants de ces délais et amener à des mesures visant à les réduire. Enfin, la relation délai - survie pourrait être étudiée avec une forte puissance et par classes d'âge.

La gravité est liée davantage à la biologie de la tumeur qu'au délai diagnostique : une information importante pour les parents et les médecins de premier recours

L'idée reçue selon laquelle un long délai diagnostique conduit à une aggravation du pronostic des cancers de l'enfant est parfois fausse : pour plusieurs de ces cancers, comme la plupart des tumeurs cérébrales et osseuses, une courte durée des symptômes avant diagnostic est le marqueur d'une maladie plus rapidement évolutive, donc plus grave. La longueur du délai diagnostique de ces cancers dépendrait donc surtout de la nature évolutive inhérente à la biologie de la tumeur plutôt que d'un retard dû à une suboptimalité de la prise en charge médicale ou parentale.

La connaissance du fait qu'un long délai diagnostique ne semble pas influencer sur le pronostic pour la plupart des tumeurs pédiatriques, en tout cas à un échelon collectif, et du fait

que ce délai dépend principalement des caractéristiques de la tumeur, peut permettre de dédramatiser la perception de ces délais et de déculpabiliser les parents et les médecins de premier recours. Mon expérience clinique personnelle m'a montré que la question des conséquences du délai diagnostique est posée quasi-systématiquement lors de l'annonce du diagnostic de cancer. Les parents, dans leur quête de l'origine de la maladie, éprouvent le remord d'avoir négligé les symptômes initiaux, surtout lorsque l'issue de la maladie semble défavorable :¹⁸ « si j'avais consulté le médecin plus tôt, mon enfant aurait eu plus de chance ». Quant au délai du médecin, il est à l'origine d'un remord douloureux - le « major chagrin » des anglo-saxons¹⁸⁷ - voire de poursuites judiciaires : notre travail pourrait éclairer les conclusions des expertises médico-légales lors des recours judiciaires.

Faut-il essayer de réduire les délais diagnostiques des cancers de l'enfant ?

Les conclusions tirées des observations d'une cohorte de patients peuvent ne pas être applicable aux conséquences individuelles d'un retard au diagnostic pour un patient donné. Ainsi, même si la longueur du délai diagnostique n'est souvent pas associée, à l'échelon collectif, à un pronostic péjoratif, il est possible qu'à l'échelon individuel, un long délai puisse conduire à une maladie plus grave, nécessitant des traitements plus intensifs, avec des chances de survie diminuées et un risque de séquelles augmenté.

De plus, une orientation rapide en milieu spécialisé permettrait d'atténuer les conséquences psychologiques des retards au diagnostic et au traitement, en évitant l'amertume que peut entraîner une longue période d'errance diagnostique aboutissant au diagnostic d'une maladie grave.¹⁸

La relation apparemment paradoxale que l'on retrouve dans plusieurs études entre délai long et maladie moins grave ne doit donc pas conduire à sous-estimer l'importance d'un diagnostic précoce, et ne dispense pas d'améliorer la précocité du diagnostic. Une vigilance

toute particulière doit être accordée aux symptômes rapportés par les parents lorsqu'ils sont persistants ou mal élucidés, et des investigations paracliniques doivent être conduites en cas de signes cliniques inexpliqués.

Difficultés dues à la rareté des cancers de l'enfant et à la non-spécificité des signes

Poser le diagnostic de cancer chez un enfant est une éventualité rare à l'échelle d'un pédiatre ou d'un médecin généraliste : on estime qu'un médecin de premier recours en rencontrera dans sa carrière en moyenne trois cas – soit potentiellement un diagnostic de leucémie, un diagnostic de tumeur cérébrale et un diagnostic d'un autre type de tumeur.^{18,188} Cependant, les signes d'appel initiaux sont souvent non spécifiques : asthénie, céphalées, vomissements, douleurs abdominales, douleurs des membres, fièvre... Plusieurs études s'appuyant sur des bases de données automatisées montrent une augmentation significative du nombre de consultations des enfants^{151,189,190} ou des adolescents^{188,191} dans la période qui précède le diagnostic de cancer. Il existe donc des opportunités diagnostiques ratées, probablement du fait de la non spécificité des signes. Par exemple, une étude cas-témoins portant sur 195 enfants atteints de tumeurs cérébrales au Royaume-Uni, appariés par âge, sexe et région avec 285 enfants sains, montre que le nombre de consultations avant diagnostic pour signes non spécifiques est plus important chez les enfants atteints.¹⁵¹ De façon similaire, une étude cas-témoins menée au Royaume-Uni sur 1267 enfants de 0 à 14 ans ayant un diagnostic de cancer, appariés avec 15 318 enfants sains, analyse la fréquence, dans les 3 mois précédant le diagnostic, des « symptômes d'alerte de cancer » tels que référencés dans le *NICE referral guidance for childhood cancer*.¹⁹⁰ La valeur prédictive positive de ces symptômes vis-à-vis du diagnostic de cancer était très faible : pour 10 000 enfants ayant un de ces symptômes, on estime qu'environ 6 d'entre eux auront effectivement un diagnostic de cancer dans les 3 mois qui suivent.¹⁹⁰ La compréhension mutuelle des difficultés au diagnostic pourrait aider à

désamorcer les conflits et initier, entre parents et médecins de premier recours, un dialogue autre que procédurier autour du problème des délais diagnostiques.

Comment raccourcir les délais diagnostiques des cancers de l'enfant ?

Compte-tenu de la rareté relative des cancers de l'enfant et de la non-spécificité de beaucoup des symptômes, la difficulté principale réside dans la façon d'identifier les enfants qui nécessitent des investigations paracliniques, en s'aidant d'un cortège de signes même non spécifiques et d'un examen clinique approfondi. Ainsi, des algorithmes de décisions cliniques pourraient être proposés afin de raccourcir les délais diagnostiques. Ces recommandations de pratique clinique sont toutefois rares et n'ont pas été mises à l'épreuve d'une mesure de performance ou d'une validation externe. Par exemple, des recommandations britanniques ont été émises par le *Children's Brain Tumour Research Centre*,¹⁵² dans l'objectif de réduire les délais diagnostiques des tumeurs cérébrales. Elles sont basées sur une revue systématique de la littérature et une étude de cohorte, suivies d'un atelier multidisciplinaire avec consensus obtenus par une méthode Delphi. Ces recommandations proposent, pour chaque symptôme potentiel, les caractéristiques devant faire pratiquer une imagerie cérébrale. Par exemple, cette imagerie serait indiquée devant des céphalées de novo en cas de persistance plus de 4 semaines chez un enfant de moins de 4 ans ou de survenue nocturne ou au réveil ; ou devant des nausées ou vomissements survenant au réveil et persistants plus de 2 semaines ; ou devant des signes d'appel neurologiques tel que l'ataxie.¹⁵² La sensibilité et la spécificité de ces recommandations n'ont toutefois jamais été évaluées. Nous envisageons d'évaluer la réduction potentielle maximale de délai diagnostique qu'aurait entraînée l'application de ces recommandations à la population des 166 enfants atteints de médulloblastome décrits dans le chapitre II.

D'autres mesures plus générales pourraient contribuer à réduire ces délais diagnostiques : information des parents sur la nécessité d'examens médicaux réguliers pour leurs enfants, formation médicale continue incluant la séméiologie des cancers de l'enfant, organisation et accessibilité optimale du système de soins. Enfin, rappelons que l'écoute attentive des symptômes rapportés par les parents est un élément simple et important d'aide à la conduite du diagnostic. Dixon-Wood écrit ainsi, dans son étude sur les témoignages de parents concernant le retard au diagnostic de cancer de leur enfant : « *Parents might be better than professionals at identification of some disabilities, and their knowledge might be more useful to health professionals than checklists of signs and symptoms* ». ¹⁸ Dans une autre situation clinique grave et rare, le sepsis sévère de l'enfant, il a été montré que les intuitions (« *guts feelings* ») des parents étaient d'excellents prédicteurs cliniques : ¹⁹² comme pour ceux des enfants atteints de cancer, ¹⁸ les parents avaient « senti » qu'il y avait quelque chose de grave, voire avaient eux-mêmes supposé le diagnostic.

Déterminants des procédures judiciaires pour retard au diagnostic de cancer de l'enfant

Les retards au diagnostic de cancer chez l'enfant constituent la première cause de poursuites judiciaires pour erreur diagnostique en pédiatrie en France. ²² Lors de notre analyse des plaintes dans le chapitre I, nous nous sommes posé la question des déterminants de ces plaintes. Ceux-ci sont probablement multiples : déterminants liés à la maladie, suboptimalité des procédures diagnostiques, comportement des médecins avant et après le diagnostic...

Les déterminants liés à la tumeur pourraient être explorés par une étude comparant la distribution des caractéristiques des tumeurs entre d'une part les patients ayant fait l'objet d'une procédure judiciaire ou ordinale dans 2 pays (France et Canada), et d'autre part celles observées dans l'épidémiologie des cancers de l'enfant. Des hypothèses pourraient ainsi être soulevées quant aux déterminants de ces plaintes, à partir des différences identifiées en termes

de longueur du délai diagnostique total, longueur du délai du médecin, âge de l'enfant, type histologique de la tumeur, gravité initiale, lourdeur du traitement (dont chirurgie mutilante), mortalité, séquelles... Par exemple, les tumeurs faisant l'objet d'une procédure sont-elles celles présentant un délai diagnostique particulièrement long ? Ou celles dont le traitement expose à des séquelles immédiates (énucléation, orchidectomie...) ? Ou encore celles présentant des éléments de gravité particuliers (métastases, ...) ?

Ces déterminants tumoraux des procédures pour retard au diagnostic des cancers de l'enfant ne peuvent probablement pas expliquer à eux seuls l'ensemble des plaintes. La suboptimalité des procédures diagnostiques pourrait être un déterminant majeur de ces plaintes. Cette hypothèse pourrait être testée par une étude cas - témoins, comparant l'optimalité de la procédure diagnostique des cas ayant abouti à une plainte, à l'optimalité de la procédure diagnostique chez des témoins (enfants atteints du même type de tumeur mais pour lesquels il n'y a pas de plainte pour retard au diagnostic). Ces témoins seraient choisis parmi les patients d'un ou plusieurs service(s) d'onco-pédiatrie, après appariement sur les principaux facteurs de confusion identifiés dans la revue systématique. L'histoire clinique de chaque patient serait soumise, à l'aveugle de l'issue médicale et judiciaire, à un médecin généraliste et un pédiatre urgentiste (comme cela a déjà été réalisé dans notre unité de recherche au sujet des sepsis sévères¹⁹³). La conclusion de leurs expertises sur l'optimalité de la procédure diagnostique serait comparée à la survenue d'une procédure judiciaire ou ordinaire. Cette étude pourrait permettre de montrer que les soins suboptimaux sont une cause majeure de plaintes et que celles-ci pourraient être moins fréquentes par une meilleure formation des médecins. A l'inverse, si les soins suboptimaux ne sont pas seuls en cause dans les déterminants des plaintes, d'autres hypothèses pourraient être proposées quant aux autres déterminants médicaux (par exemple difficultés relationnelles entre patient et médecin).

Conséquences psychologiques des délais diagnostiques

Si les délais diagnostiques de certains types de cancers de l'enfant n'ont pas de conséquences majeures sur la gravité de la maladie, il n'en est probablement pas de même de leurs conséquences psychologiques. Une longue période d'évolution de symptômes souvent peu spécifiques, attribués à une origine psychosomatique ou à une cause bénigne et aboutissant finalement au diagnostic d'une maladie grave, a sans doute un impact important sur l'équilibre de la vie psychique des enfants et des adolescents atteints, de leurs parents et, dans une autre mesure, des médecins de premier recours impliqués dans la démarche diagnostique.^{18,19} L'impact psychologique de ces délais diagnostiques pourrait donc constituer leur effet le plus néfaste : remord douloureux pour les parents et les médecins et parfois perte de confiance dans le système de soins, voire conflits.

Notre revue systématique de la littérature n'avait identifié que deux études sur la question spécifique des conséquences psychologiques.^{18,19} Elles se basaient sur des interviews semi-structurées de parents ayant eu un enfant atteint de cancer, au Royaume-Uni¹⁸ ou au Canada.¹⁹ Ces études rapportaient que le déroulement des symptômes dans la période précédant le diagnostic représentait pour les parents un parcours difficile et douloureusement vécu, et montraient à quel point la gestion de la période précédant le diagnostic de cancer chez l'enfant pouvait avoir des répercussions prolongées sur l'adaptation des parents à l'annonce du diagnostic et leur confiance envers le système de soins. Ces répercussions étaient particulièrement douloureuses dans les cas où l'enfant décédait de sa maladie. Une étude similaire, elle aussi basée sur des interviews, a été récemment menée auprès d'adolescents et jeunes adultes (16 à 24 ans) atteints de cancer : elle rapportait elle aussi, en prenant le point de vue des patients eux-mêmes, les conséquences psychologiques des difficultés et des retards au diagnostic.¹⁹⁴

Cependant, l'intérêt de ces études est limité par le faible nombre de participants ($n = 20$,¹⁸ $n = 29$ ¹⁹ et $n = 24$ ¹⁹⁴), le recrutement monocentrique hospitalier¹⁸ exposant à un biais de recrutement, l'absence de méthodologie spécifique d'analyse du verbatim des personnes interrogées¹⁹ et/ou un mauvais contrôle des biais^{18,19,194} liés à l'évolution de l'état de santé de l'enfant et à l'état thymique des parents. Enfin, une seule étude existe sur le ressenti des patients eux-mêmes (enfants et adolescents malades)¹⁹⁴ et aucune concernant celui des médecins de premier recours (généralistes, pédiatres) ayant pris en charge ces patients durant la période pré-diagnostique.

Nous avons donc pour projet d'explorer la question du délai diagnostique des cancers de l'enfant et de l'adolescent, à travers les témoignages d'enfants et d'adolescents atteints de cancer, de parents et de médecins de premier recours, afin notamment d'identifier et d'analyser l'impact psychologique de ces délais, et de mieux comprendre leurs causes. L'impact de ce projet serait (1) de mieux comprendre et donc mieux prendre en charge la souffrance et la culpabilité liées au délai diagnostique des cancers de l'enfant, en inscrivant les équipes de soins dans une démarche de plus grande vigilance sur ce sujet en particulier lors du traumatisme de l'annonce diagnostique, puis au long de la prise en charge, (2) d'améliorer les délais diagnostiques par une meilleure compréhension des mécanismes qui aboutissent à un retard, et (3) de préparer des actions de sensibilisation du corps médical pour la diminution de ces délais, comme déjà fait dans d'autres pays.^{30,152} Ce projet, dont le protocole figure en annexe, vient de recevoir de l'Institut National du Cancer un financement de 99316 €, dans le cadre de l'appel à projets de recherche 2014 en Sciences Humaines et Sociales, Epidémiologie et Santé Publique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:173-181
2. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, de Lumley L, Demeocq F, Freycon F, Gembara P, Goubin A, Le Gall E, Pillon P, Sommelet D, Tron I, Lacour B. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:749-757
3. Oeffinger KC, Hudson MM, Landier W. Survivorship: childhood cancer survivors. *Prim Care* 2009;36:743-780
4. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, Skinner R, Stevens MC, Hawkins MM. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010;304:172-179
5. Haut comité de santé publique E. Santé des enfants, santé des jeunes - Rapport adressé à la Conférence Nationale de santé 1997 et au Parlement. *Ecole Nationale de Santé Publique (ENSP)* 1997
6. Lyons RA, Brophy S. The epidemiology of childhood mortality in the European Union. *Current Paediatrics* 2005;15:151-162
7. Loh AH, Ha C, Chua JH, Seow WT, Chan MY, Tan AM, Chui CH. Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:734-738
8. Klein-Geltink JE, Pogany LM, Barr RD, Greenberg ML, Mery LS. Waiting times for cancer care in Canadian children: impact of distance, clinical, and demographic factors. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:318-327
9. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 2007;110:703-713
10. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:37-48
11. Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 1993;68:771-774
12. Martin S, Ulrich C, Munsell M, Taylor S, Lange G, Bleyer A. Delays in cancer diagnosis in underinsured young adults and older adolescents. *Oncologist* 2007;12:816-824
13. Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-Mex AM, Mejia-Arangure JM, Rendon-Macias ME, Martinez-Garcia Mdel C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:25-31

14. Pratt CB, Smith JW, Woerner S, Mauer AM, Hustu HO, Johnson WW, Shanks EC. Factors leading to delay in the diagnosis and affecting survival of children with head and neck rhabdomyosarcoma. *Pediatrics* 1978;61:30-34
15. Ingraham FD, Matson DD. Neurosurgery of infancy and childhood. *Charles C Thomas Publisher* 1954
16. Gjerris F. Clinical aspects and long-term prognosis of intracranial tumours in infancy and childhood. *Dev Med Child Neurol* 1976;18:145-159
17. Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K, Ravindranath Y, Severson RK. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:343-347
18. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001;357:670-674
19. Clarke JN, Fletcher PC. Parents as advocates: stories of surplus suffering when a child is diagnosed and treated for cancer. *Soc Work Health Care* 2004;39:107-127
20. International Confederation of Childhood Cancer Parent Organizations. 2013;http://cms.onlinebase.nl/userfiles/c1icccpo/file/WHO_leaflet.pdf
21. Les AMIS : Associations et Médecins Impliqués dans la recherche sur les tumeurs du Système nerveux. Projet PICRI, Partenariat institutions-citoyens pour la recherche et l'innovation, Région Ile-de-France. 2011;<http://www.iledefrance.fr/recherche-innovation/dialogue-science-societe/partenariats-institutions-citoyens-picri/projets-2011/tumeurs-du-systeme-nerveux-central/>
22. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Pruvost I, Bons-Letouzey C, Amalberti R, Martinot A. Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France. *Arch Dis Child* 2010;96:127-130
23. Christensen JF, Levinson W, Dunn PM. The heart of darkness: the impact of perceived mistakes on physicians. *J Gen Intern Med* 1992;7:424-431
24. Galam E. L'erreur médicale, le burn-out et le soignant : de la seconde victime au premier acteur. *Editions Springer* 2012
25. Newman MC. The emotional impact of mistakes on family physicians. *Arch Fam Med* 1996;5:71-75
26. Waterman AD, Garbutt J, Hazel E, Dunagan WC, Levinson W, Fraser VJ, Gallagher TH. The emotional impact of medical errors on practicing physicians in the United States and Canada. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33:467-476
27. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999;353:1119-1126

28. 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* 2013;2187-2198
29. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer* 2009;101 Suppl 2:S5-8
30. Richards MA. The National Awareness and Early Diagnosis Initiative in England: assembling the evidence. *Br J Cancer* 2009;101 Suppl 2:S1-4
31. Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, Campbell C, Andersen RS, Hamilton W, Olesen F, Rose P, Nafees S, van Rijswijk E, Hiom S, Muth C, Beyer M, Neal RD. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2012;106:1262-1267
32. Launay E, Morfouace M, Deneux-Tharaux C, Gras le-Guen C, Ravaud P, Chalumeau M. Quality of reporting of studies evaluating time to diagnosis: a systematic review in paediatrics. *Arch Dis Child* 2013;99:244-250
33. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 1991;119:725-732
34. Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, Casagrande L, De Lumley L, Freycon F, Goubin A, Le Gall E, Sommelet D, Lacour B, Clavel J. Childhood cancer survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer* 2008;44:205-215
35. Haimi M, Perez-Nahum M, Stein N, Ben Arush MW. The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. *Cancer Epidemiol* 2011;35:83-89
36. Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 2012;13:e445-e459
37. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-1900
38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097
39. van Breest Smalenburg V, Setz-Pels W, Groenewoud JH, Voogd AC, Jansen FH, Louwman MW, Tielbeek AV, Duijm LE. Malpractice claims following screening mammography in The Netherlands. *Int J Cancer* 2012;131:1360-1366

40. Rousset G. Judicialisation et juridicisation de la santé: entre mythe et réalité. http://www.unige.ch/ses/socio/carnets-de-bord/revue/pdf/16_164pdf 2009
41. Bouvier R, Sawaya Z. Les médecins et la réforme du système de santé. Rapport d'études - partie 2. *Enquête médecins TNS - Sofres* 2012; <http://www.tns-sofres.com/assets/files/2012.2007.2005-fhf.pdf>
42. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:277-285
43. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York Publishing Services 2009; University of York, York; http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf
44. Boluyt N, Tjosvold L, Lefebvre C, Klassen TP, Offringa M. Usefulness of systematic review search strategies in finding child health systematic reviews in MEDLINE. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:111-116
45. International Monetary Fund Research Dept. World economic and financial surveys: World Economic Outlook. <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2010/01/weodata/groups.htm#oem> 2010
46. Bacci G, Di Fiore M, Rimondini S, Baldini N. Delayed diagnosis and tumor stage in Ewing's sarcoma. *Oncol Rep* 1999;6:465-466
47. Ferrari S, Bertonni F, Mercuri M, Sottili S, Versari M, Bacci G. Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep* 2001;8:553-556
48. Klein-Geltink J, Pogany L, Mery LS, Barr RD, Greenberg ML. Impact of age and diagnosis on waiting times between important healthcare events among children 0 to 19 years cared for in pediatric units: the Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:433-439
49. Halperin EC, Friedman HS. Is there a correlation between duration of presenting symptoms and stage of medulloblastoma at the time of diagnosis? *Cancer* 1996;78:874-880
50. Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 2001;91:1444-1450
51. Hoppe-Hirsch E, Hirsch JF. [Malignant tumors of the cerebral hemisphere in children. A series of 64 cases]. *Arch Fr Pediatr* 1993;50:403-407
52. Hoppe-Hirsch E, Hirsch JF, Lellouch-Tubiana A, Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C, Renier D. Malignant hemispheric tumors in childhood. *Childs Nerv Syst* 1993;9:131-135
53. Ilgren EB, Stiller CA, Hughes JT, Silberman D, Steckel N, Kaye A. Ependymomas: a clinical and pathologic study. Part I. Biologic features. *Clin Neuropathol* 1984;3:113-121

54. Ilgren EB, Stiller CA, Hughes JT, Silberman D, Steckel N, Kaye A. Ependymomas: a clinical and pathologic study. Part II. Survival features. *Clin Neuropathol* 1984;3:122-127
55. Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Sainte-Rose C, Puget S, Grill J. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 2012;171:25-32
56. Brasme JF, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Puget S, Chalumeau M. Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS One* 2012;7:e33415
57. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, Greenberg ML, Franco EL. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:468-474
58. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, Greenberg ML, Franco EL. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. *Int J Cancer* 2010;126:1936-1943
59. Loh AH, Aung L, Ha C, Tan AM, Quah TC, Chui CH. Diagnostic delay in pediatric solid tumors: a population based study on determinants and impact on outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2011;58:561-565
60. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005;103:1457-1467
61. Adamsbaum C, Grabar S, Mejean N, Rey-Salmon C. Abusive head trauma: judicial admissions highlight violent and repetitive shaking. *Pediatrics* 2010;126:546-555
62. Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA, Grotzer MA. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 2009;168:303-310
63. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002;161:663-667
64. Wallach M, Balmer A, Munier F, Houghton S, Pampallona S, von der Weid N, Beck-Popovic M. Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics* 2006;118:e1493-1498
65. Keene DL, Hsu E, Ventureyra E. Brain tumors in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1999;20:198-203
66. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlermann G. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol* 2008;23:178-183

67. Ferrari A, Miceli R, Casanova M, Meazza C, Favini F, Luksch R, Catania S, Fiore M, Morosi C, Mariani L. The symptom interval in children and adolescents with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2010;116:177-183
68. Chotel F, Unnithan A, Chandrasekar CR, Parot R, Jeys L, Grimer RJ. Variability in the presentation of synovial sarcoma in children: a plea for greater awareness. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:1090-1096
69. Thulesius H, Pola J, Hakansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies--a population-based study. *Acta Oncol* 2000;39:873-876
70. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:667-674
71. Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2280-2286
72. Flores LE, Williams DL, Bell BA, O'Brien M, Ragab AH. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Am J Dis Child* 1986;140:684-686
73. Dorner L, Fritsch MJ, Stark AM, Mehdorn HM. Posterior fossa tumors in children: how long does it take to establish the diagnosis? *Childs Nerv Syst* 2007;23:887-890
74. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006;91:502-506
75. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1320-1323
76. Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, Treulieb W, Deinlein F, Benesch M, Zwiener I, Soerensen N, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Mittler U, Kuehl J, Kortmann RD, Grotzer MA, Rutkowski S. A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 2012; Epub 2011 Dec 6;48:2028-2036
77. Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 2002;51:365-372; discussion 372-363
78. Ilgren EB, Stiller CA. Cerebellar astrocytomas. Clinical characteristics and prognostic indices. *J Neurooncol* 1987;4:293-308
79. Crawford JR, Zaninovic A, Santi M, Rushing EJ, Olsen CH, Keating RF, Vezina G, Kadom N, Packer RJ. Primary spinal cord tumors of childhood: effects of clinical presentation, radiographic features, and pathology on survival. *J Neurooncol* 2009;95:259-269

80. Shay V, Fattal-Valevski A, Beni-Adani L, Constantini S. Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. *Childs Nerv Syst* 2011;28:93-100
81. Yang JY, Cheng FW, Wong KC, Lee V, Leung WK, Shing MM, Kumta SM, Li CK. Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. *Hong Kong Med J* 2009;15:434-439
82. Klitbo DM, Nielsen R, Illum NO, Wehner PS, Carlsen N. Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. *Dan Med Bull* 2011;58:A4285
83. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M. Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 1996;74:148-151
84. Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, Fukazawa T, Natsume J, Kubota T, Kojima S. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Dev* 2009;32:636-641
85. Sala F, Colarusso E, Mazza C, Talacchi A, Bricolo A. Brain tumors in children under 3 years of age. Recent experience (1987-1997) in 39 patients. *Pediatr Neurosurg* 1999;31:16-26
86. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:685-695
87. Crawford JR, Santi MR, Vezina G, Myseros JS, Keating RF, LaFond DA, Rood BR, MacDonald TJ, Packer RJ. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis. *Neurology* 2007;68:1668-1673
88. Auberge C, Ponsot G, Lemerle J, Lyon G, Aicardi J, Arthuis M. [Intramedullary tumors in children. Apropos of 30 cases]. *Arch Fr Pediatr* 1979;36:1024-1039
89. Bouffet E, Pierre-Kahn A, Marchal JC, Jouvett A, Kalifa C, Choux M, Dhellemmes P, Guerin J, Tremoulet M, Mottolese C. Prognostic factors in pediatric spinal cord astrocytoma. *Cancer* 1998;83:2391-2399
90. Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL, Janosky J, Deutsch M. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995;37:655-666; discussion 666-657
91. Kaplan AM, Albright AL, Zimmerman RA, Rorke LB, Li H, Boyett JM, Finlay JL, Wara WM, Packer RJ. Brainstem gliomas in children. A Children's Cancer Group review of 119 cases. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:185-192
92. Panitch HS, Berg BO. Brain stem tumors of childhood and adolescence. *Am J Dis Child* 1970;119:465-472

93. Cervoni L, Cantore G. Medulloblastoma in pediatric age: a single-institution review of prognostic factors. *Childs Nerv Syst* 1995;11:80-84; discussion 85
94. Hardison HH, Packer RJ, Rorke LB, Schut L, Sutton LN, Bruce DA. Outcome of children with primary intramedullary spinal cord tumors. *Childs Nerv Syst* 1987;3:89-92
95. Berger C, Thiesse P, Lellouch-Tubiana A, Kalifa C, Pierre-Kahn A, Bouffet E. Choroid plexus carcinomas in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery* 1998;42:470-475
96. Urberuaga A, Navajas A, Burgos J, Pijoan JI. A review of clinical and histological features of Spanish paediatric medulloblastomas during the last 21 years. *Childs Nerv Syst* 2006;22:466-474
97. Yule SM, Hide TA, Cranney M, Simpson E, Barrett A. Low grade astrocytomas in the West of Scotland 1987-96: treatment, outcome, and cognitive functioning. *Arch Dis Child* 2001;84:61-64
98. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990;117:233-237
99. Reinhardt D, Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children--update and review. *Leuk Lymphoma* 2002;43:565-574
100. Baker J. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin disease: a population-based study. *Graduate department of health policy, management and evaluation; University of Toronto, Toronto* 2010;https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/24535/24531/Baker_Jillian_M_201006_MSc_sis.pdf
101. Olah E, Balogh E, Pajor L, Jakab Z. Ten-year experiences on initial genetic examination in childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary (1993-2002). Technical approaches and clinical implementation. *Pathol Oncol Res* 2011;17:81-90
102. Carlsen NL, Schroeder H, Christensen IJ, Bro PV, Hesselbjerg U, Jensen KB, Nielsen OH. Signs, symptoms, metastatic spread and metabolic behavior of neuroblastomas treated in Denmark during the period 1943-1980. *Anticancer Res* 1987;7:465-473
103. Angelini P, Plantaz D, De Bernardi B, Passagia JG, Rubie H, Pastore G. Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:473-480
104. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Lewis ME, Fraser J. Wilms' tumour in New Zealand 1960-1986. *Br J Urol* 1992;70:663-668
105. Ilaslan H, Sundaram M, Unni KK, Dekutoski MB. Primary Ewing's sarcoma of the vertebral column. *Skeletal Radiol* 2004;33:506-513

106. Marcove RC, Mike V, Hajek JV, Levin AG, Hutter RV. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of one hundred and forty-five operative cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970;52:411-423
107. Larsson SE, Lorentzon R, Wedren H, Boquist L. The prognosis in osteosarcoma. *Int Orthop* 1981;5:305-310
108. Widhe B, Widhe T, Bauer HC. Ewing sarcoma of the rib--initial symptoms and clinical features: tumor missed at the first visit in 21 of 26 patients. *Acta Orthop* 2007;78:840-844
109. Venkateswaran L, Rodriguez-Galindo C, Merchant TE, Poquette CA, Rao BN, Pappo AS. Primary Ewing tumor of the vertebrae: clinical characteristics, prognostic factors, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:30-35
110. Bacci G, Balladelli A, Forni C, Longhi A, Serra M, Fabbri N, Alberghini M, Ferrari S, Benassi MS, Picci P. Ewing's sarcoma family tumours. Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:1229-1233
111. Sucato DJ, Rougraff B, McGrath BE, Sizinski J, Davis M, Papandonatos G, Green D, Szarzanowicz T, Mindell ER. Ewing's sarcoma of the pelvis. Long-term survival and functional outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2000;373:193-201
112. Bhagat S, Sharma H, Pillai DS, Jane MJ. Pelvic Ewing's sarcoma: a review from Scottish Bone Tumour Registry. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:333-338
113. Casadei R, Magnani M, Biagini R, Mercuri M. Prognostic factors in Ewing's sarcoma of the foot. *Clin Orthop Relat Res* 2004;420:230-238
114. Bisogno G, Compostella A, Ferrari A, Pastore G, Cecchetto G, Garaventa A, Indolfi P, De Sio L, Carli M. Rhabdomyosarcoma in adolescents: a report from the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer* 2011;118:821-827
115. DerKinderen DJ, Kotev JW, Van Romunde LK, Nagelkerke NJ, Tan KE, Beemer FA, Den Otter W. Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer* 1989;44:35-39
116. Haik BG, Siedlecki A, Ellsworth RM, Sturgis-Buckhout L. Documented delays in the diagnosis of retinoblastoma. *Ann Ophthalmol* 1985;17:731-732
117. Barry G, Mullaney J. Retinoblastoma in the Republic of Ireland. (1955-70). *Trans Ophthalmol Soc U K* 1971;91:839-855
118. Chang CY, Chiou TJ, Hwang B, Bai LY, Hsu WM, Hsieh YL. Retinoblastoma in Taiwan: survival rate and prognostic factors. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:242-249

119. Sethi RV, Marino R, Niemierko A, Tarbell NJ, Yock TI, MacDonald SM. Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors. *J Pediatr* 2013;163:1448-1453
120. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 2003;33:49-54
121. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006;25:127-141
122. Norton ML. The physician expert witness and the U.S. Supreme court--an epidemiologic approach. *Med Law* 2002;21:435-449
123. Nussenbaum M. Les critères Daubert : implications pour la procédure judiciaire en France. *Conférence CEACC* 2010; http://www.experts-cassation.org/documents/uploads/107_Daubert_proc_jud.pdf:43-48
124. Kozlowski K, Azouz EM, Campbell J, Marton D, Morris L, Padovani J, Sprague P, Beluffi G, Berzero GF, Cherubino P. Primary bone tumours of the hand. Report of 21 cases. *Pediatr Radiol* 1988;18:140-148
125. Ibrahim K, Appleton R. Seizures as the presenting symptom of brain tumours in children. *Seizure* 2004;13:108-112
126. Sjors K, Blennow G, Lantz G. Seizures as the presenting symptom of brain tumors in children. *Acta Paediatr* 1993;82:66-70
127. Behnke J, Christen HJ, Bruck W, Markakis E. Intra-axial endophytic tumors in the pons and/or medulla oblongata. I. Symptoms, neuroradiological findings, and histopathology in 30 children. *Childs Nerv Syst* 1997;13:122-134
128. Martinez-Lage JF, Perez-Espejo MA, Esteban JA, Poza M. Thalamic tumors: clinical presentation. *Childs Nerv Syst* 2002;18:405-411
129. Johnson JH, Jr., Hariharan S, Berman J, Sutton LN, Rorke LB, Molloy P, Phillips PC. Clinical outcome of pediatric gangliogliomas: ninety-nine cases over 20 years. *Pediatr Neurosurg* 1997;27:203-207
130. Im SH, Chung CK, Cho BK, Wang KC, Yu IK, Song IC, Cheon GJ, Lee DS, Kim NR, Chi JG. Intracranial ganglioglioma: preoperative characteristics and oncologic outcome after surgery. *J Neurooncol* 2002;59:173-183
131. Villani R, Gaini SM, Tomei G. Follow-up study of brain stem tumors in children. *Childs Brain* 1975;1:126-135
132. Chitnavis B, Phipps K, Harkness W, Hayward R. Intrinsic brainstem tumours in childhood: a report of 35 children followed for a minimum of 5 years. *Br J Neurosurg* 1997;11:206-209

133. Coulon RA, Till K. Intracranial ependymomas in children: a review of 43 cases. *Childs Brain* 1977;3:154-168
134. Comi AM, Backstrom JW, Burger PC, Duffner PK. Clinical and neuroradiologic findings in infants with intracranial ependymomas. Pediatric Oncology Group. *Pediatr Neurol* 1998;18:23-29
135. Ghanem I, Zeller R, Dubousset J. [Extra osseous tumors of the spine in children and adolescents. Spinal complications]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1996;82:313-320
136. Zawitkowska-Klaczynska J, Drabko K, Katski K, Wozniak M, Kowalczyk JR. Outcome of Ewing sarcoma in children and adolescents with Ewing sarcoma: a five-year survival from a single institution. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:627-633
137. Balmer A, Gailloud C. [Treatment of retinoblastomas, Clinique de Lausanne, 1944--1978]. *Ophthalmologica* 1979;178:5-11
138. Wirix M, Parys-Vanginderdeuren R, Casteels I, Uyttendaele A. Delayed diagnosis of retinoblastoma. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2000;278:37-41
139. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics* 2002;109:E45
140. Mandel M, Toren A, Findler G, Neumann Y, Kende G, Faibel M, Tadmor R, Brenner H, Sahar A, Ramot B, et al. The management of pediatric brain tumors in a tertiary center. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1992;9:159-164
141. Balestrini MR, Micheli R, Giordano L, Lasio G, Giombini S. Brain tumors with symptomatic onset in the first two years of life. *Childs Nerv Syst* 1994;10:104-110
142. Nomura S, Nishizaki T, Yamashita K, Ito H. Pediatric brain tumors in a 10-year period from 1986 to 1995 in Yamaguchi prefecture: epidemiology and comparison with adult brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1998;28:130-134
143. Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, Tubiana AL, Kalifa C, Pichon F, Frappaz D, Chastagner P, Pagnier A, Bertozzi AI, Gentet JC, Sariban E, Rialland X, Edan C, Bours D, Zerah M, Le Gales C, Alapetite C, Doz F. Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: a SFOP study. *Eur J Cancer* 2006;42:3004-3014
144. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D, Doz F, Rialland X, Pichon F, Bertozzi AI, Chastagner P, Couanet D, Habrand JL, Raquin MA, Le Deley MC, Kalifa C. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005;6:573-580

145. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C, Chastagner P, Sariban E, Pagnier A, Babin A, Pichon F, Neuenschwander S, Vinchon M, Bours D, Mosseri V, Le Gales C, Ruchoux M, Carrie C, Doz F. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4726-4734
146. Grill J, Renaux VK, Bulteau C, Viguiet D, Levy-Piebois C, Sainte-Rose C, Dellatolas G, Raquin MA, Jambaque I, Kalifa C. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:137-145
147. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, Merchant TE, Mulhern RK. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:2302-2308
148. Frange P, Alapetite C, Gaboriaud G, Bours D, Zucker JM, Zerah M, Brisse H, Chevignard M, Mosseri V, Bouffet E, Doz F. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980-2000). *J Neurooncol* 2009;95:271-279
149. Lal P, Nagar YS, Kumar S, Singh S, Maria Das KJ, Narayan SL, Kumar R, Jain VK, Ayyagari S. Medulloblastomas: clinical profile, treatment techniques and outcome - an institutional experience. *Indian J Cancer* 2002;39:97-105
150. Gordon GS, Wallace SJ, Neal JW. Intracranial tumours during the first two years of life: presenting features. *Arch Dis Child* 1995;73:345-347
151. Ansell P, Johnston T, Simpson J, Crouch S, Roman E, Picton S. Brain tumor signs and symptoms: analysis of primary health care records from the UKCCS. *Pediatrics* 2009;125:112-119
152. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 2010;95:534-539
153. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, Phillips A, Neidhardt MK. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:166-178
154. Sommelet D, Clavel J, Lacour B. [Contribution of national paediatric cancer registries to survey and research]. *Arch Pediatr* 2005;12:814-816
155. Marcoux KK. Management of increased intracranial pressure in the critically ill child with an acute neurological injury. *AACN Clin Issues* 2005;16:212-231; quiz 270-211

156. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255-268
157. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer* 2000;88:2887
158. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109
159. Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969;93:1351-1359
160. Harisiadis L, Chang CH. Medulloblastoma in children: a correlation between staging and results of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:833-841
161. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer & Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Standard, options et recommandations: médulloblastome de l'enfant. <http://www.sor-cancer.fr> 1997
162. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, Massimino M, Benesch M, Faldum A, Clifford S, Pietsch T, Kortmann R-D. HIT - SIOP PNET4- A randomised multicentre study of hyperfractionated versus standard radiotherapy in children with standard risk medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:(abstract O78)
163. Dufour C, Couanet D, Figarella-Branger D, Carrie C, Doz F, Frappaz D, Gentet JC, Leblond P, Chastagner P, Sainte-Rose C, Raquin MA, Grill J, Kalifa C. Sequential high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Neuro-Oncology* 2008;10:488 (abstract)
164. Dufour C, Couanet D, Figarella-Branger D, Carrie C, Doz F, Sainte-Rose C, Raquin M, Laplanche A, Grill J, Kalifa C. Sequential high-dose chemotherapy and reduced craniospinal irradiation in young children with metastatic medulloblastoma. *Neuro-Oncology* 2008;10:423 (abstract)
165. D'Agostino RB, Jr. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation* 2007;115:2340-2343
166. Ramaswamy V, Remke M, Shih D, Wang X, Northcott PA, Faria CC, Raybaud C, Tabori U, Hawkins C, Rutka J, Taylor MD, Bouffet E. Duration of the pre-diagnostic interval in medulloblastoma is subgroup dependent. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1190-1194
167. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, Bouffet E, Clifford SC, Hawkins CE, French P, Rutka JT, Pfister S, Taylor MD. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2010;29:1408-1414
168. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, Cho YJ, Koster J, Schouten-van Meeteren A, van Vuurden D, Clifford SC, Pietsch T, von Bueren AO, Rutkowski S, McCabe M,

- Collins VP, Backlund ML, Haberler C, Bourdeaut F, Delattre O, Doz F, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012;123:473-484
169. Alston RD, Newton R, Kelsey A, Newbould MJ, Birch JM, Lawson B, McNally RJ. Childhood medulloblastoma in northwest England 1954 to 1997: incidence and survival. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:308-314
 170. Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE. Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the hospital for sick children, Toronto, 1950-1980. *J Neurosurg* 1983;58:543-552
 171. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:1088-1097
 172. Medina LS, Kuntz KM, Pomeroy S. Children with headache suspected of having a brain tumor: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *Pediatrics* 2001;108:255-263
 173. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, Gentet JC, Philip T, Terrier P, Carrie C, Mechinaud F, Schmitt C, Babin-Boilletot A, Michon J. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 2001;85:1646-1654
 174. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, van den Berg H, Dirksen U, Hjorth L, Michon J, Lewis I, Craft A, Jurgens H. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3284-3291
 175. Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, Pearson D. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. *Eur J Cancer* 1997;33:1061-1069
 176. Gaspar N, Rey A, Berard PM, Michon J, Gentet JC, Tabone MD, Roche H, Defachelles AS, Lejars O, Plouvier E, Schmitt C, Bui B, Boutard P, Taque S, Munzer M, Vannier JP, Plantaz D, Enz-Werle N, Oberlin O. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study. *Eur J Cancer* 2012;48:1376-1385
 177. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-349
 178. American Academy of Pediatrics Council on Child and Adolescent Health: Age limits of pediatrics. *Pediatrics* 1988;81:736

179. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101:14-18
180. Picci P, Bohling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, Ruggieri P, Manfrini M, Ferraro A, Casadei R, Benassi MS, Mancini AF, Rosito P, Cazzola A, Barbieri E, Tienghi A, Brach del Prever A, Comandone A, Bacchini P, Bertoni F. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997;15:1553-1559
181. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1020-1033
182. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999;28:964-974
183. Ministère de la jeunesse de l'éducation nationale et de la recherche. Les huit zones d'études et d'aménagement du territoire. *Economie et statistique* 1969;5:45-48
184. Veneroni L, Mariani L, Lo Vullo S, Favini F, Catania S, Vajna de Pava M, Massimino M, Ferrari A. Symptom interval in pediatric patients with solid tumors: adolescents are at greater risk of late diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012;60:605-610
185. Ham P, Allen C. Adolescent health screening and counseling. *Am Fam Physician* 2013;86:1109-1116
186. Aratani Y, Schwarz SW, Skinner C. The economic impact of adolescent health promotion policies and programs. *Adolesc Med State Art Rev* 2011;22:367-386, ix
187. Feinstein AR. The 'chagrin factor' and qualitative decision analysis. *Arch Intern Med* 1985;145:1257-1259
188. Fern LA, Campbell C, Eden TO, Grant R, Lewis I, Macleod U, Weller D, Whelan J. How frequently do young people with potential cancer symptoms present in primary care? *Br J Gen Pract* 2011;61:e223-230
189. Ahrensberg JM, Fenger-Gron M, Vedsted P. Use of primary care during the year before childhood cancer diagnosis: a nationwide population-based matched comparative study. *PLoS One* 2013;8:e59098
190. Dommert RM, Redaniel MT, Stevens MC, Hamilton W, Martin RM. Features of childhood cancer in primary care: a population-based nested case-control study. *Br J Cancer* 2012;106:982-987
191. Dommert RM, Redaniel MT, Stevens MC, Hamilton W, Martin RM. Features of cancer in teenagers and young adults in primary care: a population-based nested case-control study. *Br J Cancer* 2013;108:2329-2333

192. Thompson M, Mayon-White R, Harnden A, Perera R, McLeod D, Mant D. Using vital signs to assess children with acute infections: a survey of current practice. *Br J Gen Pract* 2008;58:236-241
193. Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, Assathiany R, Blanchais T, Mourdi N, Aouba A, Bouvier-Colle MH, Roze JC, Chalumeau M. Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: a population-based confidential inquiry. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:469-474
194. Gibson F, Pearce S, Eden T, Glaser A, Hooker L, Whelan J, Kelly D. Young people describe their prediagnosis cancer experience. *Psychooncology* 2013;22:2585-2592

ANNEXES

Annexe 1 : articles issus du chapitre I (Revue de la littérature)

Annexe 2 : articles issus du chapitre II (Délais diagnostiques des médulloblastomes)

Annexe 3 : article + lettre à l'éditeur et réponse, issus du chapitre III (Délais diagnostiques des sarcomes d'Ewing)

Annexe 4 : articles de synthèse en français

Annexe 5 : protocole de l'étude DIASTEM (délais DIAgnoStiques des cancers de l'enfant : TEMoignagnes des patients, des parents et des médecins)

Annexe 1 : articles issus du chapitre I (Revue de la littérature)

**Annexe 2 : articles issus du chapitre II (Délais diagnostiques des
médulloblastomes)**

**Annexe 3 : article + lettre à l'éditeur et réponse issus du chapitre III
(Délais diagnostiques des sarcomes d'Ewing)**

Annexe 4 : articles de synthèse en français

**Annexe 5 : protocole de l'étude DIASTEM (délais DIAgnoStiques des
cancers de l'enfant : TEMoignagnes des patients, des parents et des
médecins)**

Annexe 1 : articles issus du chapitre I (Revue de la littérature)

Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits

Jean-François Brasme*, Michèle Morfouace*, Jacques Grill, Alain Martinot, René Amalberti, Catherine Bons-Letouzey, Martin Chalumeau

Delayed diagnosis of paediatric cancers is reported regularly and is a source of remorse for physicians and parents and a leading cause of malpractice claims. We did a systematic review of information about the distribution, determinants, and consequences of time to diagnosis of paediatric malignancies and compared these findings with those of court-appointed expert witnesses in malpractice claims in Canada and France. Time to diagnosis varied widely between tumour types in the 98 relevant studies (medians ranged from 2–260 weeks) without any significant decrease with time. Determinants of a long delay in diagnosis included older age, qualification of the first physician contacted, non-specific symptoms, histological type, and tumour localisation. Delayed diagnosis was associated with poor outcome for retinoblastoma and possibly for leukaemia, neuroblastoma, and rhabdomyosarcoma (data were insufficient for definitive conclusions). It was not associated with an adverse outcome for most CNS tumours, osteosarcoma or Ewing's sarcoma, and, paradoxically, was frequently associated with better outcomes than was short time to diagnosis in these cancers. A third of the court-appointed experts provided testimony concordant with the medical literature. The relations between delay in diagnosis and outcome are complex and probably depend more on tumour biology than on parental or medical factors.

Introduction

In high-income countries, about one child per 440 will develop cancer before the age of 15 years.^{1,2} Cancer accounts for 19% of deaths in children older than 1 year in Europe.³ Delayed diagnosis of paediatric tumours has been reported regularly for more than 50 years⁴ and leads to feelings of remorse or guilt for parents and physicians, loss of confidence, and sometimes conflicts.^{5,6} In some countries, more malpractice claims related to diagnostic errors are associated with cancer than with any other disease in children.⁷

The only review⁸ of delayed diagnosis in paediatric cancer so far (published in 2007) stated that “the impact of diagnostic delays on the prognosis of children with cancer is still unknown” and that “more studies are needed to investigate this potential impact”. However, this review did not follow specific methods, pooled studies from developing and developed countries, and did not include all papers published before 2007 (the authors selected only 21 of the 64 eligible studies published in English from developed countries). Since 2007, more research has been published, including that about the consequences of delayed diagnosis.

We aimed to do a systematic review of available information about the distribution, determinants, and consequences of time to diagnosis of paediatric cancers and thus to identify tumours for which long time to diagnosis is not associated with adverse outcome (information that could reduce guilt in parents and physicians about the consequences of these delays and improve the quality of the reports of court-appointed experts in malpractice claims) or more research is needed. Our secondary objective was to compare available information about the consequences of long time to diagnosis with the conclusions of court-appointed experts in malpractice claims.

Methods

Search strategy and selection criteria

We systematically reviewed studies until Dec 31, 2011 (inclusive) about the distribution, determinants, and consequences of time to diagnosis of paediatric cancers—specifically, leukaemias, lymphomas, brain tumours, neuroblastomas, kidney tumours, bone tumours, soft-tissue sarcomas, germ-cell tumours, and retinoblastomas. We excluded rare malignancies—ie, those accounting for less than 1·5% of the total incidence of childhood cancers (eg, hepatic tumours, malignant epithelial neoplasms, and malignant melanomas).² We followed the Centre for Reviews and Dissemination (University of York, 2008) guidance for reviews in health care⁹ and reported the results according to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) guidelines.¹⁰

We used the following search strategy for our PubMed search: (((pitfalls[Title/Abstract] OR waiting time*[Title/Abstract] OR latency[Title/Abstract] OR late[Title/Abstract] OR lateness[Title/Abstract] OR interval*[Title/Abstract] OR delay*[Title/Abstract] OR timeliness[Title/Abstract] OR barrier*[Title/Abstract]) AND diagnosis*[Title/Abstract]) AND neoplasm [MeSH]) NOT (((((((gene[Title/Abstract]) OR chromosome[Title/Abstract]) OR antenatal[Title/Abstract]) OR prenatal[Title/Abstract]) OR review [Publication Type]) OR case reports [publication type]) OR editorial[publication type]) OR comment[publication type]) OR letter[publication type]). We added a search filter for “pediatrics”, as suggested by Boluyt and colleagues.¹¹ MM and J-FB independently searched for titles and abstracts to identify potentially relevant articles. We obtained full text versions of these articles. MC resolved discrepancies about inclusion. We also searched Embase, Science Citation Index, and Google Scholar for studies citing relevant studies and looked at the first 50 related articles of relevant studies in

Lancet Oncol 2012; 13: e445–59

*These authors contributed equally

Inserm U953, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, France (J-F Brasme MD, M Morfouace, Prof M Chalumeau MD); Department of Paediatric and Adolescent Oncology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France (J-F Brasme, J Grill PhD); Université Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, Paris, France (J-F Brasme, J Grill); Department of Paediatrics, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France (J-F Brasme, M Chalumeau); Université Paris Descartes, Paris, France (J-F Brasme, M Chalumeau); Department of Paediatrics, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, Lille, France (Prof A Martinot MD); Université Lille-Nord-de-France, Lille, France (A Martinot); EA2694, Public Health, Epidemiology and Quality of Care, Faculté de Médecine, Pôle Recherche, Lille, France (A Martinot); and Le Sou Médical-Groupe MACSF, Paris, France (Prof R Amalberti MD, C Bons-Letouzey MD)

Correspondence to: Dr Jean-François Brasme, Inserm U953, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82 avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France jfbrasme@gmail.com

PubMed. We manually examined the reference lists of the studies we included. Finally, we searched for unpublished studies with Google Scholar and questioned several personal contacts.

Studies published in languages other than English or French were identified but excluded.⁹ We included French reports because conclusions of court-appointed experts in France and Canada about the consequences of delayed diagnosis might have been based on French published work. Studies from developing countries¹² were identified but not used for analysis because the distribution and causes of delay in such settings are probably different to those in developed countries. We arbitrarily excluded studies that included fewer than 20 patients and histological subgroups of fewer than 20 patients in larger studies. We included only studies reporting original data. When more than one study used the same population database, we grouped the results together as one study.^{13–30} We included studies of paediatric and adult patients in which at least 70% (an arbitrary cutoff) of the study population was in the paediatric group and those which gave results for each age group separately (in which case only the paediatric patients were included).

Data extraction and analysis

MM and J-FB independently extracted data for the distribution, determinants, and consequences of time to diagnosis (MC resolved discrepancies). Time to diagnosis (which we converted to weeks for our analysis) was defined in all studies as the interval between the first symptom attributable to the disease and final diagnosis. In some studies, it was separated into patient-associated delay (ie, the interval between onset of symptoms and first medical consultation) and doctor-associated delay (ie, the interval between first medical consultation and final diagnosis).

In view of the absence of standards such as quality assessment of diagnostic accuracy studies (QUADAS)³¹ for assessment of the risk of bias in studies of diagnostic delay, we judged that the results of studies that included multivariate analyses to adjust for potential confounders in the relations between time to diagnosis and outcome were less exposed to bias than were those of crude relations. This assumption depends, however, on the specific variables included in the multivariate analyses. The median times to diagnosis during studies were analysed with a quantile regression model that applied an analytical weight for the number of patients in each study and was stratified by tumour subgroup when this information was available for at least five (an arbitrary cutoff) different studies. We used Stata 11 for the analysis. We analysed the non-specific determinants of time to diagnosis for all tumour types together.

We then analysed the distribution of time to diagnosis for each tumour type according to the international classification of childhood cancer.³² We pooled studies

reporting a median time to diagnosis by taking the mean of the different medians, which we weighted on the basis of sample size. Studies reporting a mean time to diagnosis were pooled by calculating the mean of the means (again weighted for sample size). We pooled the proportion of patients diagnosed at 1 and 6 months, respectively, by taking the mean of these percentages, weighted for sample size. We chose these specific times because they were used most frequently in the medical literature. For studies in which doctor-associated delay was investigated, we calculated proportions by dividing the median doctor-associated delay by the median total time to diagnosis. These results were pooled by taking the mean of these percentages (weighted for sample size). We analysed potential consequences (initial tumour extension, tumour nodes metastasis [TNM] stage, survival, and sequelae) of time to diagnosis for each tumour type.

Comparison with malpractice claims

We did a retrospective, descriptive analysis of two nationwide databases of paediatric malpractice claims—namely, the Canadian Medical Protective Association (in Canada) and Le Sou Médical-Groupe MACSF (in France). The Canadian Medical Protective Association covers about 95% of physicians working in Canada, whereas the Sou Médical-Groupe MACSF covers about 60% of physicians working in France. We identified (from lists of diagnostic codes or through searches for words—specifically, the types of tumours included in this review—in the files' summaries) and extracted all claims implicating children younger than 21 years at time of cancer diagnosis and filed between Jan 1, 1995, and March 31, 2011. We included only claims alleging a delay in diagnosis (or specific negligence or error causing a delay) that affected outcome. We examined French claim files at the insurance company office and Canadian files at the office of the Canadian Medical Protective Association. For each case, we extracted anonymised data for demographic characteristics, cancer type, the diagnostic process, the alleged medical error, and the patient's outcome. We extracted expert opinions about the length and consequences of delayed diagnosis, anonymised them, and compared them with the conclusions of our systematic review.

Results

Clinical data

We identified 6412 studies; we assessed the full texts of 378 for eligibility and included 98 in our final analysis (appendix). 56% of the studies were published during or after 2000. The total sample was 22 619 patients.

Four of the ten studies in which investigators looked at time to diagnosis during the studies showed a significant decrease (brain tumours,^{33,34} retinoblastoma,³⁵ and all tumours pooled²⁷) in the overall time to diagnosis or doctor's delay. Conversely, no significant differences with

See Online for appendix

time were noted in the other six studies (for brain tumours,^{25,36,37} sarcomas,³⁸ synovial sarcomas,³⁹ and all tumours pooled³⁰). The studies that showed a decrease in time to diagnosis were older (by a mean of 4 years), covered a longer study period (mean 24 years *vs* 19 years), and included a larger sample size (mean 851 *vs* 471) than did those that did not record such a decrease; however, these differences were not significant ($p=0.38$, 0.39 , and 0.54 , respectively).

A quantile regression model did not identify any significant decreases in time to diagnosis during the studies when we grouped tumours in the following ways: all tumour types, pooled brain tumours, pooled abdominal tumours, pooled lymphomas, pooled bone tumours, and pooled soft-tissue sarcomas ($p>0.10$ for all).

23 studies^{15–18,20,25,27,28,30,33,34,37,38,40–49} had data for the relation between age of patients and time to diagnosis. In 19 of these studies^{15–18,20,25,27,28,30,33,34,38,40–46} time to diagnosis was longer for older children than for younger children for both pooled and individual types of tumours. Doctor-associated delay,^{16–18,28,30,33,50,51} patient-associated delay,^{18,28,33,50,51} and total time to diagnosis^{15,16,27–30,33,34,38,40,41,44,45,50–54} were each significantly associated with histological tumour type or subtype in all studies. Time to diagnosis was short for leukaemias, kidney tumours, neuroblastomas, and non-Hodgkin lymphomas; intermediate for Hodgkin's lymphomas, rhabdomyosarcomas, germ-cell tumours and retinoblastomas; and long for brain tumours, bone tumours and soft-tissue sarcomas (table 1). Of the studies^{15,17,20,25,28,30,33,34,37,38,41,44,46,47,49,51–53,74} investigating the relation between time to diagnosis and sex, only three^{20,49,51} showed a significant relation (longer delay for male patients).

Time to diagnosis was significantly longer when the first physician contacted was a general practitioner than when they were a paediatrician^{15,16,29,30} or emergency specialist,^{18,28,40} a health visitor (ie, visiting nurse) than when they were a general practitioner,⁴³ or, in Hong Kong, a bonesetter than when they were a registered practitioner.⁷⁵ The results of only one study³⁷ (of brain tumours in Germany) showed that time to diagnosis did not differ significantly according to the specialty of the first doctor consulted. 70% of teenagers consulted their general practitioners at least once before diagnosis, but potential oncological alert symptoms were uncommon and generally occurred in isolation.⁷⁶

No clear relation was noted between either parental profession or family income and time to diagnosis in univariate^{29,30} or multivariate analyses,^{15,28,53} except in one North American study, in which time to diagnosis for patients older than 15 years was longer in those with public or no health insurance than in those with private insurance.⁵³ Time to diagnosis did not differ significantly between urban and rural areas^{28,53,74} or by distance to the treating paediatric oncology centre (in Canada);¹⁸ similarly, no significant difference by Parisian district was noted in a study of medulloblastoma.²⁵ Time to

diagnosis was longer in children who complained of pain than in children with other symptoms or children without pain.^{15,16}

For CNS tumours, time to diagnosis between the different types of CNS tumours varied widely; it was long for gangliogliomas (median 260 weeks) and short for ependymomas and choroid plexus carcinomas (4 weeks; table 1). The median time to diagnosis for CNS tumours was 7 weeks (appendix) and was stable with time ($p=0.25$). Doctor-associated delay accounted for 34% of the pooled total time to diagnosis (appendix). Time to diagnosis was significantly longer for supratentorial than for infratentorial tumours in five studies.^{33,42,45,52,77} Seven other studies did not show a significant relation.^{34,37,47,74,78–80}

Causes of increased time to diagnosis of CNS tumours differed between locations and histological types, both of which can affect clinical presentation.^{77,81} Patients with headaches^{25,42,69} or signs or symptoms of increased intracranial pressure had short times to diagnosis,³⁴ whereas presentation with seizures,^{42,52} enuresis, growth or endocrine dysfunction,^{42,69,74} or psychological symptoms^{25,52,69,78} was associated with delayed diagnosis. Other suggested causes of delay were: inconsistent or late combination of headaches and vomiting,^{25,74,78} spontaneous symptom remission,^{25,78} misinterpretation of less specific signs such as torticollis or diplopia,^{54,74} no or late neurological signs, and normal results on neurological examinations.^{25,42,74} A 1979 study⁷¹ of spinal tumours showed that an increased time to cancer diagnosis seemed to be associated with scoliosis and a shorter time with sudden paraplegia or stiff neck; however, Crawford and colleagues⁴⁹ noted no relations between time to diagnosis and symptoms or tumour location in their 2009 study. Several studies showed that a long time to diagnosis of CNS tumours was significantly associated with favourable tumour characteristics—eg, low-grade tumour or favourable histological subtype^{26,37,42,49,52} and absence of metastases (table 2).^{20,26,46} A longer time to diagnosis was also significantly associated with better survival than was a shorter time to diagnosis^{26,33,52,62,64,67,73} in some studies and was not significantly associated with survival in others.^{24,33,46,48,49,60,61,69,70,80,82} Two studies looked at intelligence quotient scores and showed a significant relation between high scores and shorter time to diagnosis for low-grade astrocytoma (without adjustment for potential confounders)⁵⁷ and between high scores and a longer time to diagnosis for medulloblastoma (with adjustment).²⁶

Median time to diagnosis was less than 3 weeks for acute leukaemia, was consistent between studies (table 3), and did not seem to decrease with time (no test done). Doctor-associated delay accounted for 14% of the pooled total time to diagnosis. Time to diagnosis was shorter for lymphoid leukaemia than for myeloid leukaemia (table 3).

Jonsson and coworkers¹⁰⁵ reported that children with acute lymphoblastic leukaemia who had had prominent bone pain before diagnosis frequently had nearly normal

	n	Total time to diagnosis (weeks)		Doctor-associated delay (weeks)			Diagnosed (%)	
		Mean	Median	Mean	Median	% of time to diagnosis	<1 month	<6 months
Glioma, astrocytoma (high-grade and low-grade pooled)								
Ilgren et al, ⁴⁸ 1987*	112	..	..	..	..	..	10	38
Behnke et al, ⁵⁵ 1997*	22	50.5	21.7	..	..	..	32	59
Mehta et al, ⁴⁷ 2002	39	38.7	13.0	..	..	..	..	..
Martinez-Lage et al, ⁵⁶ 2002*	20	6.5	..	..	..	..	35	..
Pooled	193	34.0	16.1	..	..	..	16	41
High-grade glioma, malignant astrocytoma								
Kukal et al, ³³ 2009	40	..	7.0	..	1.9	27	..	..
Low-grade glioma, benign astrocytoma								
Flores et al, ⁴⁵ 1986	21	..	..	..	..	..	33	62
Yule et al, ⁵⁷ 2001	30	..	17.4	..	..	..	..	..
Kukal et al, ³³ 2009	77	..	20.3	..	5.4	27	..	64
Pooled	128	..	19.5	..	5.4	27	33	64
Ganglioglioma								
Johnson et al, ⁵⁸ 1997	99	106.1	260.0	..	..	..	..	..
Im et al, ⁵⁹ 2002	34	220.0	104.0	..	..	..	6	24
Pooled	133	135.2	220.1	..	..	..	6	24
Medulloblastoma								
Cervoni et al, ⁶⁰ 1995	35	13.5	..	..	..	..	..	.
Halperin et al, ²⁰ 2001	108	14.3	..	..	..	..	..	..
Mehta et al, ⁴⁷ 2002	23	16.4	8.7	..	..	..	..	..
Urberuaga et al, ⁶¹ 2006	75	9.2	4.3	..	..	..	57	..
Kukal et al, ³³ 2009	57	..	5.1	..	0.9	18	..	93
Gerber et al, ⁴⁶ 2011	224	..	8.7	..	..	..	25	..
Brasme et al, ²⁵ 2012	166	..	9.3	..	..	..	25	..
Pooled	688	12.8	7.9	..	0.9	18	30	93
Brainstem tumours								
Panitch et al, ⁶² 1970	40	46.1	17.4	..	..	..	10	75
Villani et al, ⁶³ 1975	70	..	..	..	..	..	17	74
Kaplan et al, ⁶⁴ 1996	119	..	..	..	..	..	55	94
Chitnavis et al, ⁶⁵ 1997	35	21.7	..	..	..	..	..	..
Pooled	264	34.7	17.4	..	..	..	36	85
Ependymoma								
Coulon et al, ⁶⁶ 1977	43	..	..	..	..	..	..	79
Ilgren et al, ²³ 1984	31	..	..	..	..	..	..	65
Pollack et al, ⁶⁷ 1995	37	..	..	..	..	..	27	..
Comi et al, ⁶⁸ 1998	37	7.1	4.3	..	..	..	50	..
Kukal et al, ³³ 2009	20	..	4.3	..	0.7	16	50	..
Pooled	168	7.1	4.3	..	0.7	16	41	73
Intracranial germ-cell tumours								
Crawford et al, ⁶⁹ 2007	30	36.9	19.6	..	..	..	33	70
Choroid plexus carcinoma								
Berger et al, ⁷⁰ 1998	22	..	4.3	..	..	..	50	..
Spine tumours								
Auberge et al, ⁷¹ 1979	29	..	..	..	..	..	45	69
Ghanem et al, ⁷² 1996	40	..	..	39.0	..	..	..	..
Bouffet et al, ⁷³ 1998	73	..	8.7	..	..	..	..	..
Crawford et al, ⁴⁹ 2009	25	33.9	17.4	..	..	..	40	64
Pooled	167	33.9	10.9	39.0	..	..	43	67
*Specific localisation studied (eg, cerebellar tumours).								
Table 1: Distribution of time to diagnosis reported in studies of paediatric CNS tumours								

haematological test results, which might have contributed to a delay in diagnosis (before diagnosis, they had symptoms for a median of more than 2 weeks longer than did those without such pain; $p=0.001$).

In terms of prognosis, neither hyperleucocytosis^{41,84} nor anaemia⁸⁴ was significantly associated with time to

diagnosis of leukaemia (table 4). We noted no data about other prognostic factors, such as CNS involvement; morphological, immunological, or genetic subtypes; or response to initial treatment. The results of one unpublished study⁸³ of lymphoid leukaemia showed in both crude and multivariate analyses that overall and

	n	Delay cutoff	Prognostic factors	Survival	Sequelae
Pooled CNS tumours					
Gjerris et al, ⁵² 1976	316	6 months	Better (low-grade tumours)	Better ($p<0.005$)	..
Sala et al, ⁸⁰ 1999	39	2 months		NS ($p>0.05$)	..
Wilne et al, ⁴² 2006	164	Continuous data	Better (low-grade tumours)*	..	..
Reulecke et al, ³⁷ 2008	245	Continuous data	Better (low-grade tumours)*	..	..
Kukal et al, ³³ 2009	315	6 months	..	Better ($p<0.001$)	..
Low-grade glioma and benign astrocytoma					
Ilgren et al, ⁴⁸ 1987	112	Not specified	..	NS ($p=0.41$)	..
Yule et al, ⁵⁷ 2001†	30	4 months	..	..	Intelligence quotients†
Kukal et al, ³³ 2009	77	20, 60, or 180 days	..	NS ($p=0.48$)	..
High-grade glioma and malignant astrocytoma					
Kukal et al, ³³ 2009	40	20, 60, or 180 days	..	NS (no details available)	..
Medulloblastoma					
Cervoni et al, ⁶⁰ 1995	29	Not specified	..	NS (no details available)	..
Halperin et al, ⁷⁰ 2001	108	Continuous data	Better (no metastasis)*	..	..
Urbervaga et al, ⁶¹ 2006	75	30 days	..	NS (10 year survival 36% vs 48%, $p=0.63$)	..
Kukal et al, ³³ 2009	57	20, 60, or 180 days	..	NS ($p=0.77$)	..
Gerber et al, ⁴⁶ 2011	224	1, 2, or 4 months	Better (no metastasis); no relation to histological subtype or expression of cMYC (HUGO name MYC) or TrkC (HUGO name NTRK3); completeness of resection	NS ($p=0.24$)*	..
Brasme et al, ²⁶ 2012‡	166	65 days	Better (no metastasis*, desmoplastic type)	Better for univariate analysis (10 year survival 47% vs 60%, $p=0.02$); NS for multivariate analysis ($p=0.17$)*	Intelligence quotients, no more sequelae‡
Brainstem tumours					
Panitch et al, ⁶² 1970	40	Not specified	..	Better (no details available)	..
Kaplan et al, ⁶⁴ 1996	119	1 month	..	Better ($p=0.0006$)	..
Ependymoma					
Ilgren et al, ^{23,24} 1984	102	6 months (infratentorial); 2 years (cauda equina)	No relation to mitotic index	NS (infratentorial $p=0.06$; cauda equina $p=0.17$)	..
Pollack et al, ⁶⁷ 1995	37	1 month	..	Better (5 year survival 64% vs 33%, $p=0.02$)*	..
Kukal et al, ³³ 2009	20	20, 60, or 180 days	..	NS (no details available)	..
Intracranial germ-cell tumours					
Crawford et al, ⁶⁹ 2007	30	6 months	..	NS (5 year survival 75% vs 100%, $p=0.83$)	..
Kukal et al, ³³ 2009	18	20, 60, or 180 days	..	NS (no details available)	..
Choroid plexus carcinoma					
Berger et al, ⁷⁰ 1998	22	Not specified	..	NS (no details available)	..
Spine tumours					
Hardison et al, ⁸² 1987	26	Not specified	..	NS (no details available)	..
Bouffet et al, ⁷³ 1998	70	2 months	..	Better (10 year survival 90% vs 34%, $p=0.0003$)*	..
Crawford et al, ⁴⁹ 2009	25	6 months	Better (low-grade tumours)	NS ($p=0.91$)	..

NS=not significant. *After adjustment for potential confounders by multivariate analysis. †Long time to diagnosis was associated with lower intelligence quotients than was short time to diagnosis. ‡Higher intelligence quotient; no difference for other sequelae.

Table 2: Consequences of a long time to diagnosis reported in studies of paediatric CNS tumours

	n	Total time to diagnosis (weeks)		Doctor-associated delay (weeks)			Diagnosed (%)	
		Mean	Median	Mean	Median	% of time to diagnosis	<1 month	<6 months
Leukaemia (pooled)								
Flores et al, ⁴⁵ 1986	123	4.5	..	..	..	..	80	..
Saha et al, ⁴¹ 1993	65	5.0	3.0	..	..	..	..	..
Thulesius et al, ⁵⁰ 2000	25	3.8	3.0	..	0.0	0	76	..
Klein-Geltink et al, ¹⁷ 2006	944	..	..	..	0.1	..	..	..
Martin et al, ⁵³ 2007	50	2.6	..	..	..	..	..	..
Dang-Tan et al, ^{27,28} 2010	963	..	2.7	..	0.4	15	..	..
Pooled	2170	4.2	2.7	..	0.2	14	79	..
Lymphoid leukaemia								
Dang-Tan et al, ²⁸ 2010	791	..	..	2.5	0.9	..	..	..
Baker et al, ⁸³ 2010	342	..	..	..	1.9	..	20	..
Pooled	1133	..	..	2.5	1.2	..	20	..
Non-lymphoid leukaemia								
Reinhardt et al, ⁸⁴ 2002*	37	8.0	..	..	13.0	..	..	..
Dang-Tan et al, ²⁸ 2010	170	..	..	4.0	1.1	..	..	..
Pooled	207	8.0	..	4.0	0.9	..	..	..
Hodgkin's lymphoma								
Pollock et al, ⁴⁴ 1991	187	14.0	7.0	..	..	..	..	..
Haimi et al, ^{15,16} 2004	37	9.2	5.0	4.7	2.0	40	..	..
Klein-Geltink et al, ¹⁷ 2006	162	..	..	..	0.3	..	..	..
Martin et al, ⁵³ 2007	48	9.0	..	..	..	..	..	..
Baker et al, ⁸³ 2010	62	..	..	..	6.4	..	..	..
Dang-Tan et al, ²⁸ 2010	200	..	..	10.9	5.4	..	..	..
Pooled	696	12.5	6.7	9.9	3.5	40	..	..
Non-Hodgkin lymphoma								
Pollock et al, ⁴⁴ 1991	710	7.1	3.7	..	..	..	..	..
Haimi et al, ^{15,16} 2004	30	12.5	6.0	9.9	4.0	67	..	..
Klein-Geltink et al, ¹⁷ 2006	164	..	..	..	0.1	..	..	..
Dang-Tan et al, ²⁸ 2010	177	..	..	4.9	2.6	..	..	..
Pooled	1081	7.3	3.8	5.6	1.6	67	..	..
Neuroblastoma and sympathetic system tumours								
Pollock et al, ⁴⁴ 1991	860	5.4	3.0	..	..	..	..	..
Klein-Geltink et al, ¹⁷ 2006	192	..	..	..	0.6	..	..	..
Dang-Tan et al, ²⁷ 2008	195	..	4.1	..	1.4	34	..	..
Loh et al, ³⁰ 2009	37	9.2	..	5.5	..	..	..	..
Haimi et al, ^{15,16} 2010	27	16.5	6.3	9.0	5.0	79	..	..
Angelini et al, ⁸⁵ 2011†‡	90	..	3.3	..	..	..	51	..
Pooled	1401	5.9	3.3	7.0	1.3	40	51	..
Kidney tumours								
Flores et al, ⁴⁵ 1986	45	2.8	..	..	..	..	84	..
Delahunt et al, ⁸⁶ 1992	177	8.7	..	..	..	..	41	..
Klein-Geltink et al, ¹⁸ 2005	157	..	..	..	0.3	..	..	..
Dang-Tan et al, ²⁷ 2008	170	..	2.0	..	0.9	45	..	..
Loh et al, ³⁰ 2009	20	5.7	..	2.7	..	..	..	..
Pooled	569	7.4	2.0	2.7	0.6	45	50	..
Osteosarcoma								
Marcove et al, ⁸⁷ 1970	145	..	..	..	..	..	..	91
Larsson et al, ⁸⁸ 1981‡	87	..	..	..	..	..	37	..
Pollock et al, ⁴⁴ 1991	350	11.6	8.0	..	..	..	..	..
Widhe et al, ⁵¹ 2000	102	15.0	..	9.0	..	..	..	..
Goyal et al, ⁴⁰ 2004	68	..	14.8	..	..	..	..	77

(Continues on next page)

(Continues on next page)

	n	Total time to diagnosis (weeks)		Doctor-associated delay (weeks)			Diagnosed (%)	
		Mean	Median	Mean	Median	% of time to diagnosis	<1 month	<6 months
(Continued from previous page)								
Yang et al, ⁷⁵ 2009	51	..	8.7	5.1	3.0	34	..	..
Pooled	803	12.4	9.1	7.7	3.0	34	37	87
Ewing's sarcoma								
Pollock et al, ⁴⁴ 1991	178	20.9	10.3	..	..	..	..	..
Bacci et al, ¹³ 1999	618	18.0	..	4.0	..	..	..	..
Sucato et al, ⁸⁹ 2000‡	50	17.4	..	..	..	..	..	..
Widhe et al, ⁵¹ 2000‡	47	34.0	..	19.0	..	..	..	..
Venkateswaran et al, ⁹⁰ 2001‡	33	..	13.0	..	..	..	..	..
Casadei et al, ⁹¹ 2004‡	36	34.3	26.0	..	..	..	3	50
Goyal et al, ⁴⁰ 2004	35	..	24.8	..	..	..	..	55
Ilaslan et al, ⁹² 2004‡	53	30.4	..	..	..	..	..	..
Zawitkowska et al, ⁹³ 2004	26	26.1	..	..	..	..	..	..
Widhe et al, ⁹⁴ 2007‡	26	..	..	..	13.0	..	..	..
Bhagat et al, ⁹⁵ 2008‡	33	19.3	13.0	..	..	..	36	76
Haimi et al, ^{35,16} 2010	21	24.3	12.0	21.7	8.0	67	..	..
Pooled	1156	20.7	14.1	5.6	10.8	67	19	60
Rhabdomyosarcoma								
Pratt et al, ⁹⁶ 1978‡	45	..	6.5	..	..	..	..	..
Saha et al, ⁴¹ 1993	20	6.7	4.0	..	..	..	..	..
Ferrari et al, ³⁸ 2010	363	7.2	8.7	..	..	..	12	89
Bisogno et al, ⁹⁷ 2011	580	..	5	..	..	..	..	..
Pooled	1008	7.2	6.4	..	..	..	12	89
Soft-tissue sarcoma (excluding rhabdomyosarcoma)								
Chotel et al, ³⁹ 2008§	35	98.0	..	50.0	..	..	..	..
Ferrari et al, ³⁸ 2010	212	14.2	13.0	..	..	..	8	68
Pooled	247	26.1	13.0	50.0	..	..	8	68
Abdominal germ-cell and gonadal tumours								
Klein-Geltink et al, ¹⁷ 2006	107	..	..	..	0.3	..	..	..
Dang-Tan et al, ²⁷ 2008	117	..	5.9	..	1.3	22	..	..
Loh et al, ³⁰ 2009	21	9.9	..	1.1	..	..	..	..
Pooled	245	9.9	5.9	1.1	0.8	22	..	..
Retinoblastoma								
Barry et al, ⁹⁸ 1971	34	..	..	..	..	..	24	74
Balmer et al, ⁹⁹ 1979	52	24.0	..	..	..	..	..	..
Haik et al, ¹⁰⁰ 1985	250	16.4¶	..	8.6	..	..	..	..
DerKinderen et al, ¹⁰¹ 1989	110	..	..	..	10.9	..	..	..
Goddard et al, ⁴³ 1999	100	..	8.0	..	2.0	25	..	..
Wirix et al, ¹⁰² 2000	33	13.9	8.7	..	..	..	..	..
Butros et al, ¹⁰³ 2002	57	..	..**	..	..	..	..	..
Wallach et al, ³⁵ 2006	139	16.3	..	..	..	..	37	82
Chang et al, ¹⁰⁴ 2006	44	12.9	..	..	..	..	..	..
Dang-Tan et al, ²⁷ 2008	54	..	8.3	..	1.7	20	..	..
Pooled	873	16.7	8.0	8.6	5.6	23	34	80

*Myeloid sarcoma. †With epidural compression. ‡Only a specific localisation studied (eg, Ewing's tumours of the vertebrae). §Synovial sarcoma. ¶17-4 weeks for sporadic cases and 8-7 weeks for familial cases. ||Nine weeks for sporadic cases and five weeks for familial cases. **6-5 weeks for unilateral, 9-7 weeks for bilateral.

Table 3: Distribution of time to diagnosis reported in studies of paediatric non-CNS tumours

Table 3: Distribution of time to diagnosis reported in studies of paediatric non-CNS tumours

event-free survival for patients decreased significantly with a treatment delay of more than 3 days after diagnosis (the relation with time to diagnosis was not

analysed). Similarly, in a study¹⁰⁶ of lymphoid leukaemia, a delay in or refusal of treatment was an independent negative prognostic factor; however the authors did not

elaborate further. In a study⁸⁴ of isolated myelosarcoma (M2 subtype), relapse was more common, and, consequently, 5 year overall, event-free, and disease-free survivals were significantly lower in cases of treatment delay (of more than 12 weeks) than in cases when treatment was not delayed.

For lymphoma, the median time to diagnosis for all lymphomas was 5.5 weeks and did not change significantly with time ($p=0.14$). Time to diagnosis for non-Hodgkin lymphoma was shorter (median 3.8 weeks) than for Hodgkin's lymphoma (6.7 weeks). Doctor-associated delay accounted for 29–67% of the pooled time to diagnosis (table 3, appendix). Pollock and colleagues⁴⁴ reported significantly shorter time to diagnosis of non-Hodgkin lymphoma if the patient had an abdominal mass or breathing difficulties than in cases where these symptoms were absent and no significant differences in time to diagnosis irrespective of presenting symptoms in Hodgkin's lymphoma. In an unpublished study⁸³ of Hodgkin's lymphoma, event-free (but not overall) survival was significantly higher in both crude and multivariate analyses for patients whose treatment was delayed for more than 7 days after diagnosis than in those whose treatment was not delayed (the relation to time to diagnosis was not analysed).

For neuroblastoma, the median time to diagnosis was 3.3 weeks (table 3) and did not seem to decrease with time (no test done). Doctor-associated delay accounted for a mean of 40% of the pooled total time to diagnosis (table 3). We noted no data about the time to diagnosis for metastatic versus localised disease or infants versus children. Symptoms were often non-specific.¹⁰⁷ In one study,⁴⁴ the presence of an abdominal mass significantly shortened time to diagnosis. Another study showed no significant relation with survival.¹⁰⁷ A 2011 study⁸⁵ of localised neuroblastoma with symptomatic epidural compression at diagnosis showed no significant association between time to diagnosis and treatment choice (ie, chemotherapy, neurosurgical decompression, or radiotherapy) or late sequelae (ie, spine deformities, motor impairment, or sphincter dysfunction).

For kidney tumours, the distribution of time to diagnosis differed between studies but was often short (median 2 weeks; table 3) and did not seem to decrease with time (no test done). Doctor-associated delay accounted for 45% of the pooled total time to diagnosis. We did not identify any studies about the determinants of time to diagnosis for kidney tumours. The results of a study of nephroblastoma showed that a long time to diagnosis significantly reduced the likelihood of survival in both crude and multivariate analyses.⁸⁶

For bone tumours, the reported distribution of total time to diagnosis and doctor-associated delay varied widely between studies of bone tumours (appendix); time to diagnosis did not lessen significantly with time ($p=0.57$). Doctor-associated delay accounted for 24% of the pooled time to diagnosis. Patient-associated delay,

doctor-associated delay, and total time to diagnosis were significantly longer for Ewing's sarcoma than for osteosarcoma.^{44,51} A history of initial trauma was associated with a shorter total time to diagnosis^{51,92} and patient-associated delay⁷⁵ than was no history of trauma. Meanwhile, axial location,⁴⁰ the absence of a palpable mass,⁵¹ not ordering a radiograph, and a normal first radiograph⁵¹ were each associated with increased doctor-associated delay. Widhe and Widhe⁵¹ reported that the clinical course of osteosarcoma—and particularly Ewing's sarcoma—was not steadily progressive but intermittent, often causing doctors to mistakenly diagnose a benign disorder. Tendinitis was the most common misdiagnosis. Palpable masses were noted at the first visit in only 39% of the patients with osteosarcoma and 34% of those with Ewing's sarcoma.⁵¹

For osteosarcoma, the median time to diagnosis was 9 weeks (table 3). The studies that analysed the consequences of delay on outcome (table 4) showed no significant relation between time to diagnosis and presence of metastasis,⁷⁵ response to chemotherapy (degree of chemonecrosis),⁷⁵ limb salvage,⁷⁵ relapse, or survival.^{40,75,87,88}

For Ewing's sarcoma, the median time to diagnosis was 14 weeks; doctor-associated delay accounted for a mean of 67% of the total time (table 3). The presence of fever was significantly associated with reduced doctor-associated delay,⁹⁴ and axial location⁴⁰ with an increased time to diagnosis. In Widhe and colleagues' study,⁹⁴ 42% of tumours of the rib were initially misdiagnosed as pleurisy. In another, sacral localisation of Ewing's tumours was associated with longer time to diagnosis than were other vertebral localisations.⁹⁰ Pain and swelling in Ewing's sarcoma were not associated with time to diagnosis.⁴⁴ Of the studies assessing the consequences of time to diagnosis on outcome, three (two based on the same study population) showed that metastasis was significantly associated with a shorter time to diagnosis than was the absence of metastases^{13,14,108} and none showed a significant association with either operability⁸⁹ or survival (table 4).^{40,91,95}

For soft-tissue sarcomas, the median pooled time to diagnosis was 8 weeks (appendix) and did not change significantly with time ($p=0.17$). Doctor-associated delay accounted for a mean of 31% of the total time to diagnosis. Only one study³⁸ (by Ferrari and coworkers) examined the determinants of time to diagnosis. Its investigators reported that time to diagnosis differed significantly on the basis of anatomical localisations (with the longest time to diagnosis for tumours of the extremities), but also that neither swelling nor specific symptoms had a significant effect. Ferrari and colleagues also assessed the consequences of long time to diagnosis and reported that a shorter time to diagnosis was associated with a significantly smaller tumour size and better survival for patients than was longer time to diagnosis. They did not, however, note a significant relation between time to diagnosis and nodal status or disease stage (Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies stage).³⁸

	n	Delay cutoff	Prognosis factors	Survival	Sequelae
Acute leukaemia					
Saha et al, ⁴¹ 1993*	65	Continuous data	No relation to hyperleucocytosis	..	..
Reinhardt et al, ⁸⁴ 2002†	37	12 weeks (treatment delay)	No relation to hyperleucocytosis	Worse (5 year EFS 20% vs 51%, p=0.02; 5 year overall survival 41% vs 73%, p=0.03)	..
Baker et al, ⁸³ 2010‡	1000	3 days (treatment delay)	..	Worse (5 year survival 74% vs 92%, p<0.001; adjusted HR=2.49; p=0.002)§	..
Olah et al, ¹⁰⁶ 2011‡	588	Not specified (treatment delay)	..	Worse (no details available)§	..
Hodgkin's lymphoma					
Baker et al, ⁸³ 2010	261	7 days (treatment delay)	..	Better (5 year EFS 92% vs 77%, p<0.001; adjusted HR=0.37; p=0.008)§	..
Neuroblastoma					
Carlsen et al, ¹⁰⁷ 1987	253	Not specified	..	NS (p=0.09)§	..
Angelini et al, ⁸⁵ 2011¶	90	1 or 4 weeks	..	..	No relation with motor, sphincter, or orthopaedic sequelae
Nephroblastoma					
Delahunt et al, ⁸⁶ 1992	177	Continuous data	..	Worse (p=0.01)§	..
Osteosarcoma					
Marcove et al, ⁸⁷ 1970	145	2 months	..	NS (no details available)	No relation with limb salvage
Larsson et al, ⁸⁸ 1981	87	1, 2, 3, 4, 5, or 6 months	..	NS (5 year survival)	
Goyal et al, ⁴⁰ 2004	64	3 or 6 months	..	NS (p=0.99)	
Yang et al, ⁷⁵ 2009	51	30 or 60 days	No relation with metastasis	NS (21% death if time to diagnosis <30 days vs 35% if time to diagnosis >30 days; p=0.3)	
Ewing's sarcoma					
Sucato et al, ⁸⁹ 2000	50	Continuous data	No relation with operability	..	..
Bacci et al, ¹³ 1999	618	3 months	Better (no metastases)§	..	..
Casadei et al, ⁹¹ 2004	36	6 months	..	NS (80% overall survival with pain >6 months vs 44% with pain <6 months)	..
Goyal et al, ⁴⁰ 2004	31	3 or 6 months	..	NS (p=0.84)	..
Widhe et al, ⁹⁴ 2007	26	Continuous data	No relation with metastasis	..	..
Bacci et al, ¹⁰⁸ 2007	873	2 months	Better (no metastasis)§	..	..
Bhagat et al, ⁹⁵ 2008	33	6 months	..	NS (p=0.31)	..
Soft-tissue tumours (pooled)					
Ferrari et al, ³⁸ 2010	575	1, 3, 6, or 12 months	Smaller tumour size; no relation with nodal status or IRS disease stage	Worse (p=0.002)§	..
Rhabdomyosarcoma					
Ferrari et al, ³⁸ 2010	363	Continuous data	..	Worse (5 year survival, p=0.018)§	..
Soft-tissue sarcoma (excluding rhabdomyosarcoma)					
Chotel et al, ³⁹ 2008	35	Continuous data	No relation with tumour size	NS (Mean time to diagnosis 45 weeks in patients who died vs 105 weeks in survivors)	..
Ferrari et al, ³⁸ 2010	212	Continuous data	..	Complex relation (U-shape)§	..
Retinoblastoma					
Barry et al, ⁹⁸ 1971	34	6 months	..	Worse (five patients who died had delays >6 months)	..
DerKinderen et al, ¹⁰¹ 1989	130	1 month (doctor-associated delay)	..	Worse (p<0.05)§	Blindness
Goddard et al, ⁴³ 1999	100	Continuous data	Worse (local invasion)	NS (no deaths)	No relation to enucleation
Butros et al, ¹⁰³ 2002	57	Continuous data	No relation with local invasion or metastasis	NS (no deaths)	..
Chang et al, ¹⁰⁴ 2006	53	5 months (treatment delay)	..	Worse (univariate analysis, p<0.001); NS (adjusted for extent, p=0.5)§	..
Wallach et al, ³⁵ 2006	120	1, 3, or 6 months	Worse (local invasion)§	..	..

EFS=event-free survival. NS=not significant. HR=hazard ratio. IRS=Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies. *Pooled leukaemias. †Myelosarcoma. ‡Lymphoid leukaemia. §After adjustment for potential confounders by multivariate analysis. ¶With epidural compression. ||Ferrari et al's 2001 study³⁴ used the same population.

Table 4: Consequences of long time to diagnosis reported in studies of paediatric non-CNS tumours

The median time to diagnosis of rhabdomyosarcoma was 6 weeks (table 3) and was significantly shorter for children younger than 15 years (median 5 weeks) than for adolescents aged 15–19 years (8 weeks).⁹⁷ It did not seem to decrease with time (no test done). No investigators examined doctor-associated delay or tried to identify significant determinants of long time to diagnosis, although initial suspicion of tissue infection seemed to delay diagnosis (descriptive analysis, no statistical test done) in a 1978 report⁹⁶ about rhabdomyosarcoma of the head and neck. Ferrari and colleagues investigated the consequences of a long time to diagnosis and noted a significant relation with worse survival.³⁸

The median time to diagnosis of soft-tissue sarcomas (excluding rhabdomyosarcomas) was 13 weeks (table 3). A study³⁹ of 35 cases of synovial sarcoma showed that long time to diagnosis was associated with localisation around the knee or elbow, periarticular lumps, or joint contracture. No relation existed between duration of symptoms and tumour size. Furthermore, time to diagnosis was twice as long for survivors as for those who died, but this finding was not significant.³⁹ Ferrari and co-workers³⁸ reported a more complex relation. Risk of death from soft-tissue sarcomas increased with the length of time to diagnosis to a peak of roughly 10 months and then dropped off slightly.

For abdominal germ-cell tumours, the median time to diagnosis was 6 weeks. Doctor-associated delay accounted for 22% of the total (table 3). We identified no data for the causes or consequences of the time to diagnosis of abdominal germ-cell tumours.

For retinoblastoma, the distribution of time to diagnosis varied little between studies (median 8 weeks) and did not seem to decrease with time (no test done). Median doctor-associated delay ranged from 2 to 11 weeks and accounted for 23% of the pooled total time to diagnosis (table 3). Patient-associated delay was significantly longer when the first symptom was leucocoria¹⁰¹ and doctor-associated delay when the presenting symptom was squint compared with other initial symptoms.^{43,101} Time to diagnosis was significantly longer in younger patients than in older patients⁴³ and in patients without a family history than in those with a family history of retinoblastoma.^{35,100} Several studies of the consequences of long time to diagnosis showed a significant and strong (odds ratio >3) association^{35,43,98,101,104} between time to diagnosis and adverse outcome—eg, local invasion,^{35,43} blindness,¹⁰¹ or death (table 4).^{98,101,104}

Malpractice claims

In the 81 lawsuits alleging delayed diagnosis of childhood cancer, a court-appointed expert submitted a report about the length of the delay in 59 cases and about the consequences of this delay in 56 (appendix). In these 59 cases including information about delay, 14 of the children had brain tumours, 12 had bone tumours, seven had retinoblastomas, seven had Hodgkin's lymphomas,

four had non-Hodgkin lymphomas, four had leukaemias, four had soft-tissue sarcomas, three had neuroblastomas, three had dysgerminoma of the testis, and one had a Wilms's tumour. Median age was 10 years and median time to diagnosis was 6 months (range 2 days to 8 years). Data about outcomes were available in 58 cases. 16 (28%) patients had died, including 5 (9%) early deaths before or just after cancer treatment. 42 (72%) patients were alive, including 26 (45%) with sequelae (appendix).

Reports about the consequences of delayed diagnosis were concordant with the medical literature available at the time of expert assessment in 18 cases (32%), discordant in 14 (25%), and not supported by published work in 24 (43%). We noted no significant difference between cases in Canada and those in France. In 17 (30%) cases, the expert concluded that the delay had no consequences even though the medical literature showed either a significant relation between time to diagnosis and worse outcome (four cases) or had no data for the consequences of long time to diagnosis (13 cases). In 21 (38%) cases, the expert concluded that the delay had negative consequences, even though published evidence showed either no relation or an inverse relation between time to diagnosis and consequences (10 cases) or did not have data about consequences (11 cases). Of the 12 claims related to bone tumours, the experts in six concluded that the delay in diagnosis had negative consequences on tumour size, metastasis, survival, or sequelae, even though several studies have shown no significant relation, or even an inverse relation, between time to diagnosis and outcome (appendix).

Discussion

We conclude, based on our review, that no adverse association and sometimes even a paradoxical positive relation exists between a long time to diagnosis and outcome for most types of CNS tumours (the extent of initial tumour invasion and survival) and osteosarcoma and Ewing's sarcoma (initial invasion and possibly survival). The relation between time to diagnosis and poor outcome for retinoblastoma (initial invasion, survival, and blindness) is well established. Because data are few and from single centres, it is difficult to be sure of the apparent adverse relation between time to diagnosis and survival for leukaemia, nephroblastoma, and rhabdomyosarcoma. Data for Hodgkin's lymphomas, neuroblastomas, and soft-tissue sarcomas (excluding rhabdomyosarcoma) are insufficient to confirm that a long time to diagnosis is not significantly related to outcome. Similarly, too few data are available to make conclusions about the consequences of long delays in diagnosis for outcomes of intracranial germ-cell tumours and non-Hodgkin lymphomas. The apparent contradiction of the association between later diagnosis and better outcomes could be explained by the specific type of tumour biology and progression. Rapidly growing and metastatic tumours might produce swift and intense clinical signs, leading to rapid consultation and

diagnosis of a very advanced tumour. Analysis of the primary tumour at diagnosis has shown that a metastatic gene expression signature exists from the outset, enabling the prediction of an occult metastatic risk eventually.¹⁰⁹ Conversely, local tumours that grow slowly might cause mild and very progressive clinical signs and have a long period of development before diagnosis.^{16,26} For example, desmoplastic medulloblastomas have a good prognosis compared with standard medulloblastoma;¹¹⁰ their course may be indolent for several months,²⁶ and they metastasise less frequently than do classic medulloblastomas (independent of the length of presentation).

Of the investigations of the consequences of time to diagnosis, only a third took into consideration important covariables—eg, extension of the primary tumour, metastasis, histological subtype, or biological factors. Our assessment of the risk of bias (mainly based on the use of multivariate analyses) probably oversimplified the complex problem of covariables, which can act as confounders or intermediate factors. If we assume that these covariables act as intermediate factors, the absence of adjustment cannot be deemed a flaw; the effect of delay on survival is mediated by a causal intermediate factor and adjustment would make a real relation with delay disappear. However, if we assume that these covariables are confounders, then the absence of adjustment is a potential source of bias, since outcome probably depends on many things besides time to diagnosis. For example, in a study²⁶ of medulloblastoma, the univariate analysis showed that long time to diagnosis was associated with a lower frequency of metastasis, a desmoplastic (favourable) histology, and better survival than was short time to diagnosis. The authors postulated that both metastasis and histological subtype might act as confounders and concluded on the basis of multivariate analysis that time to diagnosis did not have an independent role in survival. Accordingly, adjustment for histological subtype—which is more than likely a confounding factor—might reduce the risk of bias, but perhaps metastasis should be judged an intermediate factor for which adjustment would be inappropriate.

Residual confounding due to incomplete adjustment in studies is another potential issue with our methods, and is highly suspected in studies in which a paradoxical association between long time to diagnosis and better outcomes persists after adjustment, because no possible causal links exist. However, the proportion of unadjusted studies (five of 35 [14%]) showing a significant association between long time to diagnosis and better outcome was lower than that of studies with adjustment (eight of 20 [40%]; $p=0.04$).

Many of the studies of consequences of time to diagnosis that did not show any significant relations had very small sample sizes unjustified by statistical considerations. Larger populations are needed to study with high statistical power these associations.

More outcome data are needed for all tumour types, including data for medical sequelae and psychological

sequelae for children and their parents. Because highly effective treatments might limit or eliminate the effect of time to diagnosis on survival, analyses should not be based only on survival, but also on initial markers of severity affecting the type of treatment (eg, the extent of local invasion, metastasis) and sequelae. Two studies^{5,6} included semi-structured interviews with parents whose children had a confirmed diagnosis of cancer to establish how parents felt about the process. Time to diagnosis was very important for parents, irrespective of the time between diagnosis and the interview. Parents' experiences during this time might affect their reaction to the diagnosis of cancer, subsequent adjustment, and confidence in the health-care system. Diagnosis of childhood cancer has longstanding effects on the parents of these children, which might be especially important for parents whose children die.^{5,6}

Court-appointed experts' conclusions about the effects of a delayed diagnosis are often discordant with or not supported by medical literature. This result raises questions about the scientific evidence that supports expert testimony and reports. In the USA, Canada,¹¹¹ and France,¹¹² experts are recommended to base their conclusions on evidence (ie, to adhere to the Daubert criteria), but they can also develop theories based on their experiences. We do not intend to question the validity of expert witness testimony by comparing these data with published work. Complaints filed for delayed diagnosis might have additional issues (eg, alleged negligence by the treating doctor). Furthermore, conclusions about the individual consequences of a specific delay in diagnosis might differ from those drawn from the analysis of a cohort of patients. For example, the 18th patient listed in the second table in the appendix died of intracranial hypertension before a biopsy of a third ventricle tumour was taken and treatment started. The medical expert in the case concluded that the diagnosis could have been made 2 months earlier and that this delay was the cause of death. The conclusions of the studies that showed no or an inverse relation between time to diagnosis and survival are probably not applicable to this case. Similarly, data for functional consequences and sequelae are very scarce. The risk that prolonged intracranial pressure in CNS tumours is associated with poor visual and intellectual outcome could be high. Furthermore, measurement of intelligence quotient is probably not a sufficient criterion for assessment of late effects in children with CNS tumours.

Median time to diagnosis did not decrease significantly during the 40 years of published papers that we reviewed, which suggests that the diagnosis of tumours in children is still mainly a clinical process and the availability of improved imaging techniques and laboratory tests has not reduced length. The substantial advances in survival in the past few decades² are probably not because of earlier diagnosis, but rather are associated with improved

treatments and more randomised controlled trials, which provide the best context for supportive care, access to the best multimodal treatments, and meticulous surveillance of relapses. The principal determinants of time to diagnosis were older age, tumour type and histology, anatomical site, non-specific presenting symptoms, and qualification of the first physician contacted.

Time to diagnosis differed substantially between different tumour types and also between different studies of a single tumour type. The longest times were for tumours with slow development patterns, such as low-grade astrocytomas, gangliogliomas, or localised Ewing's sarcomas, whereas aggressive fast-growing tumours such as nephroblastomas, leukaemias, or non-Hodgkin lymphomas were diagnosed more quickly. Within tumour groups, location accounted for some variations in reported time to diagnosis. Of the CNS tumours, the shortest times to diagnosis were reported for ependymomas and choroid plexus carcinomas, which develop in the ventricles and then quickly block the circulation of cerebrospinal fluid. Doctor-associated delay accounted for a mean of 28% of the total reported time to diagnosis, but varied between tumour types and was highest (67%) for Ewing's sarcomas.

Time to diagnosis was significantly longer in older than in younger children in most studies in which age was investigated. Researchers most often offered the following explanations for this relation: young children are watched more closely by parents and physicians than are older children; some older children might be reluctant to disclose symptoms; and tumour types and characteristics differ between age groups. For example, slow-growing tumours, such as ganglioglioma or localised Ewing's sarcomas, are more prevalent in older children than are fast-growing cancers such as nephroblastomas, leukaemias, or choroid plexus carcinomas, which are more common in younger children.

Our study has some limitations, we included only studies published in English or French, which might have introduced bias. Indeed, studies with significant results are more likely to be published in large, English-language journals than in journals published in other languages.⁹ Our results for unpublished studies are probably not exhaustive (we identified one unpublished doctoral dissertation with Google Scholar⁴³ and one study through a personal contact).⁴⁶

We arbitrarily decided to exclude 20 studies of fewer than 20 patients. These studies had a total of 244 patients—ie, roughly 1% of the total sample of included studies. Therefore, these studies could not have significantly modified our calculation of the weighted mean of the medians, and none identified factors significantly associated with time to diagnosis. Furthermore, most of these studies were case series of very specific subgroups or diagnostic patterns of patients, such as Ewing's tumours of the hand¹¹³ or brain tumours discovered after seizures.^{114,115}

All the studies included in our Review are retrospective, which might introduce recall bias to studies that used parental interviews. More importantly, to assess retrospectively the exact interval from the first symptoms attributable to the disease to the time of final diagnosis is difficult. With regard to outcomes, this imprecision results in a non-differential bias and thus little statistical power, which, together with small sample size, might explain the many non-significant results reported in the included studies.

Incidentally discovered tumours, especially neuroblastomas, might have biased the results of some of the studies we included. However, this bias is probably small in view the low frequency¹⁰⁷ of such cases.

The legal data we used were not exhaustive. Selection bias was a possibility, especially in France, where the insurance company covers only roughly 60% of all physicians. However, we used the testimony of court-appointed experts, which should not be affected by the insurance company or medical defence organisation involved.

Conclusion

The general belief that a long delay before diagnosis of paediatric cancers leads to worse prognosis is often untrue. For most paediatric cancers, time to diagnosis probably depends most on the tumour's biology.^{8,16,20,26,33,42,108}

The apparently contradictory relation between a long time to diagnosis and better outcomes that is noted in some studies does not mean that diagnosis should be delayed on purpose. Early referral to specialists could help with anxiety and distress in patients and their families even though delayed diagnosis does not seem to affect outcome for most paediatric tumours. That long diagnostic delay depends mainly on tumour characteristics and is not necessarily associated with adverse outcomes might be of comfort for both parents and physicians. Nonetheless, focus on ways to achieve early diagnosis, including taking into account what parents mention, paying attention to persisting symptoms, and investigation of signs or symptoms that are not understood is important.

Contributors

J-FB and MM contributed equally to this work. They did the search of published work, and had roles in study design, data collection, analysis, and interpretation; and writing of the manuscript. JG and AM were involved in study design, data interpretation, and writing of the manuscript. RA and CB-L helped with study design, data collection, data interpretation, and writing of the manuscript. MC conceived the study and had roles in study design, data collection, analysis, and interpretation; and writing of the manuscript. J-FB had access to all data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Conflicts of interest

We declare that we have no conflicts of interest.

Acknowledgments

J-FB was financially supported by the Paris-Sud (Paris 11) University (educational grant of Ecole Doctorale 420). We thank Elise Amyot and Diane LeBlanc at the Canadian Medical Protective Association for providing data and help with the discussion for this paper.

References

- 1 Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010; **19**: 173-81.
- 2 Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; **36**: 277-85.
- 3 Lyons RA, Brophy S. The epidemiology of childhood mortality in the European Union. *Curr Paediatr* 2005; **15**: 151-62.
- 4 Ingraham FD, Matson DD. Neurosurgery of infancy and childhood. Springfield: Charles C Thomas, 1954.
- 5 Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001; **357**: 670-74.
- 6 Clarke JN, Fletcher PC. Parents as advocates: stories of surplus suffering when a child is diagnosed and treated for cancer. *Soc Work Health Care* 2004; **39**: 107-27.
- 7 Najaf-Zadeh A, Dubos F, Pruvost I, Bons-Letouzey C, Amalberti R, Martinot A. Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France. *Arch Dis Child* 2010; **96**: 127-30.
- 8 Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 2007; **110**: 703-13.
- 9 Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. 2009 http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf (accessed March 16, 2012).
- 10 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000097.
- 11 Boluyt N, Tjosvold L, Lefebvre C, Klassen TP, Offringa M. Usefulness of systematic review search strategies in finding child health systematic reviews in Medline. *Arch Paediatr Adolesc Med* 2008; **162**: 111-16.
- 12 International Monetary Fund Research Dept. World economic and financial surveys: world economic outlook. <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2010/01/weodata/groups.htm#oem> 2010 (accessed March 16, 2012).
- 13 Bacci G, Di Fiore M, Rimondini S, Baldini N. Delayed diagnosis and tumor stage in Ewing's sarcoma. *Oncol Rep* 1999; **6**: 465-66.
- 14 Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Sottili S, Versari M, Bacci G. Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep* 2001; **8**: 553-56.
- 15 Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; **21**: 37-48.
- 16 Haimi M, Perez-Nahum M, Stein N, Ben Arush MW. The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. *Cancer Epidemiol* 2011; **35**: 83-89.
- 17 Klein-Geltink J, Pogany L, Mery LS, Barr RD, Greenberg ML. Impact of age and diagnosis on waiting times between important healthcare events among children 0 to 19 years cared for in pediatric units: the Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; **28**: 433-39.
- 18 Klein-Geltink JE, Pogany LM, Barr RD, Greenberg ML, Mery LS. Waiting times for cancer care in Canadian children: impact of distance, clinical, and demographic factors. *Pediatr Blood Cancer* 2005; **44**: 318-27.
- 19 Halperin EC, Friedman HS. Is there a correlation between duration of presenting symptoms and stage of medulloblastoma at the time of diagnosis? *Cancer* 1996; **78**: 874-80.
- 20 Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 2001; **91**: 1444-50.
- 21 Hoppe-Hirsch E, Hirsch JF. Malignant tumours of the cerebral hemisphere in children. A series of 64 cases. *Arch Fr Pediatr* 1993; **50**: 403-07 (in French).
- 22 Hoppe-Hirsch E, Hirsch JF, Lellouch-Tubiana A, Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C, Renier D. Malignant hemispheric tumors in childhood. *Childs Nerv Syst* 1993; **9**: 131-35.
- 23 Ilgren EB, Stiller CA, Hughes JT, Silberman D, Steckel N, Kaye A. Ependymomas: a clinical and pathologic study. Part I. Biologic features. *Clin Neuropathol* 1984; **3**: 113-21.
- 24 Ilgren EB, Stiller CA, Hughes JT, Silberman D, Steckel N, Kaye A. Ependymomas: a clinical and pathologic study. Part II. Survival features. *Clin Neuropathol* 1984; **3**: 122-27.
- 25 Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 2012; **171**: 25-32.
- 26 Brasme JF, Grill J, Doz F, et al. Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS One* 2012; **7**: e33415.
- 27 Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2008; **51**: 468-74.
- 28 Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, et al. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. *Int J Cancer* 2010; **126**: 1936-43.
- 29 Loh AH, Aung L, Ha C, Tan AM, Quah TC, Chui CH. Diagnostic delay in pediatric solid tumors: a population based study on determinants and impact on outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2011; **58**: 561-65.
- 30 Loh AH, Ha C, Chua JH, et al. Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; **31**: 734-38.
- 31 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; **155**: 529-36.
- 32 Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005; **103**: 1457-67.
- 33 Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA, Grotzer MA. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 2009; **168**: 303-10.
- 34 Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002; **161**: 663-67.
- 35 Wallach M, Balmer A, Munier F, et al. Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics* 2006; **118**: e1493-98.
- 36 Keene DL, Hsu E, Ventureyra E. Brain tumors in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1999; **20**: 198-203.
- 37 Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlmann G. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol* 2008; **23**: 178-83.
- 38 Ferrari A, Miceli R, Casanova M, et al. The symptom interval in children and adolescents with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2010; **116**: 177-83.
- 39 Chotel F, Unnithan A, Chandrasekar CR, Parot R, Jeys L, Grimer RJ. Variability in the presentation of synovial sarcoma in children: a plea for greater awareness. *J Bone Joint Surg Br* 2008; **90**: 1090-96.
- 40 Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 2280-86.
- 41 Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eyraud P, MacKinlay G. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 1993; **68**: 771-74.
- 42 Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006; **91**: 502-06.
- 43 Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999; **83**: 1320-23.
- 44 Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 1991; **119**: 725-32.
- 45 Flores LE, Williams DL, Bell BA, O'Brien M, Ragab AH. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Am J Dis Child* 1986; **140**: 684-86.
- 46 Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, et al. A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 2012; **48**: 2028-36.
- 47 Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 2002; **51**: 365-73.

- 48 Ilgren EB, Stiller CA. Cerebellar astrocytomas. Clinical characteristics and prognostic indices. *J Neurooncol* 1987; 4: 293–308.
- 49 Crawford JR, Zaninovic A, Santi M, et al. Primary spinal cord tumors of childhood: effects of clinical presentation, radiographic features, and pathology on survival. *J Neurooncol* 2009; 95: 259–69.
- 50 Thulesius H, Pola J, Hakansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies—a population-based study. *Acta Oncol* 2000; 39: 873–76.
- 51 Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 667–74.
- 52 Gjerris F. Clinical aspects and long-term prognosis of intracranial tumours in infancy and childhood. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18: 145–59.
- 53 Martin S, Ulrich C, Munsell M, Taylor S, Lange G, Bleyer A. Delays in cancer diagnosis in underinsured young adults and older adolescents. *Oncologist* 2007; 12: 816–24.
- 54 Dorner L, Fritsch MJ, Stark AM, Mehdorn HM. Posterior fossa tumors in children: how long does it take to establish the diagnosis? *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 887–90.
- 55 Behnke J, Christen HJ, Bruck W, Markakis E. Intra-axial endophytic tumors in the pons and/or medulla oblongata. Symptoms, neuroradiological findings, and histopathology in 30 children. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 122–34.
- 56 Martinez-Lage JF, Perez-Espejo MA, Esteban JA, Poza M. Thalamic tumors: clinical presentation. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 405–11.
- 57 Yule SM, Hide TA, Cranney M, Simpson E, Barrett A. Low grade astrocytomas in the west of Scotland 1987–96: treatment, outcome, and cognitive functioning. *Arch Dis Child* 2001; 84: 61–64.
- 58 Johnson JH Jr, Hariharan S, Berman J, et al. Clinical outcome of pediatric gangliogliomas: ninety-nine cases over 20 years. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27: 203–07.
- 59 Im SH, Chung CK, Cho BK, et al. Intracranial ganglioglioma: preoperative characteristics and oncologic outcome after surgery. *J Neurooncol* 2002; 59: 173–83.
- 60 Cervoni L, Cantore G. Medulloblastoma in pediatric age: a single-institution review of prognostic factors. *Childs Nerv Syst* 1995; 11: 80–85.
- 61 Urberuaga A, Navajas A, Burgos J, Pijoan JI. A review of clinical and histological features of Spanish paediatric medulloblastomas during the last 21 years. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 466–74.
- 62 Panitch HS, Berg BO. Brain stem tumors of childhood and adolescence. *Am J Dis Child* 1970; 119: 465–72.
- 63 Villani R, Gaini SM, Tomei G. Follow-up study of brain stem tumors in children. *Childs Brain* 1975; 1: 126–35.
- 64 Kaplan AM, Albright AL, Zimmerman RA, et al. Brainstem gliomas in children. A Children's Cancer Group review of 119 cases. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 185–92.
- 65 Chitnavis B, Phipps K, Harkness W, Hayward R. Intrinsic brainstem tumours in childhood: a report of 35 children followed for a minimum of 5 years. *Br J Neurosurg* 1997; 11: 206–09.
- 66 Coulon RA, Till K. Intracranial ependymomas in children: a review of 43 cases. *Childs Brain* 1977; 3: 154–68.
- 67 Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, et al. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995; 37: 655–67.
- 68 Comi AM, Backstrom JW, Burger PC, Duffner PK. Clinical and neuroradiological findings in infants with intracranial ependymomas. Pediatric Oncology Group. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 23–29.
- 69 Crawford JR, Santi MR, Vezina G, et al. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis. *Neurology* 2007; 68: 1668–73.
- 70 Berger C, Thiesse P, Lellouch-Tubiana A, Kalifa C, Pierre-Kahn A, Bouffet E. Choroid plexus carcinomas in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery* 1998; 42: 470–75.
- 71 Auberge C, Ponsot G, Lemerle J, Lyon G, Aicardi J, Arthuis M. Intramedullary tumors in children. Apropos of 30 cases. *Arch Fr Pediatr* 1979; 36: 1024–39 (in French).
- 72 Ghanem I, Zeller R, Dubousset J. Extra osseous tumors of the spine in children and adolescents. Spinal complications. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1996; 82: 313–20 (in French).
- 73 Bouffet E, Pierre-Kahn A, Marchal JC, et al. Prognostic factors in pediatric spinal cord astrocytoma. *Cancer* 1998; 83: 2391–99.
- 74 Shay V, Fattal-Valevski A, Beni-Adani L, Constantini S. Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. *Childs Nerv Syst* 2011; 28: 93–100.
- 75 Yang JY, Cheng FW, Wong KC, et al. Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. *Hong Kong Med J* 2009; 15: 434–39.
- 76 Fern LA, Campbell C, Eden TO, et al. How frequently do young people with potential cancer symptoms present in primary care? *Br J Gen Pract* 2011; 61: e223–30.
- 77 Klitbo DM, Nielsen R, Illum NO, Wehner PS, Carlsen N. Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4285.
- 78 Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M. Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 1996; 74: 148–51.
- 79 Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, et al. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Dev* 2009; 32: 636–41.
- 80 Sala F, Colarusso E, Mazza C, Talacchi A, Bricolo A. Brain tumors in children under 3 years of age. Recent experience (1987–1997) in 39 patients. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31: 16–26.
- 81 Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 685–95.
- 82 Hardison HH, Packer RJ, Rorke LB, Schut L, Sutton LN, Bruce DA. Outcome of children with primary intramedullary spinal cord tumors. *Childs Nerv Syst* 1987; 3: 89–92.
- 83 Baker J. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia and hodgkin disease: a population-based study. 2010. https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/24535/1/Baker_Jillian_M_201006_MSc_thesis.pdf (accessed March 16, 2012).
- 84 Reinhardt D, Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children—update and review. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 565–74.
- 85 Angelini P, Plantaz D, De Bernardi B, Passagia JG, Rubie H, Pastore G. Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 473–80.
- 86 Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Lewis ME, Fraser J. Wilms' tumour in New Zealand 1960–1986. *Br J Urol* 1992; 70: 663–68.
- 87 Marcove RC, Mike V, Hajek JV, Levin AG, Hutter RV. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of one hundred and forty-five operative cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 411–23.
- 88 Larsson SE, Lorentzon R, Wedren H, Boquist L. The prognosis in osteosarcoma. *Int Orthop* 1981; 5: 305–10.
- 89 Sucato DJ, Rougraff B, McGrath BE, et al. Ewing's sarcoma of the pelvis. Long-term survival and functional outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 373: 193–201.
- 90 Venkateswaran L, Rodriguez-Galindo C, Merchant TE, Poquette CA, Rao BN, Pappo AS. Primary Ewing tumor of the vertebrae: clinical characteristics, prognostic factors, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 30–35.
- 91 Casadei R, Magnani M, Biagini R, Mercuri M. Prognostic factors in Ewing's sarcoma of the foot. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 420: 230–38.
- 92 Ilaslan H, Sundaram M, Unni KK, Dekutoski MB. Primary Ewing's sarcoma of the vertebral column. *Skeletal Radiol* 2004; 33: 506–13.
- 93 Zawitkowska-Klaczynska J, Drabko K, Katski K, Wozniak M, Kowalczyk JR. Outcome of Ewing sarcoma in children and adolescents with Ewing sarcoma: a five-year survival from a single institution. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 627–33.
- 94 Widhe B, Widhe T, Bauer HC. Ewing sarcoma of the rib—initial symptoms and clinical features: tumor missed at the first visit in 21 of 26 patients. *Acta Orthop* 2007; 78: 840–44.
- 95 Bhagat S, Sharma H, Pillai DS, Jane MJ. Pelvic Ewing's sarcoma: a review from Scottish Bone Tumour Registry. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008; 16: 333–38.
- 96 Pratt CB, Smith JW, Woerner S, et al. Factors leading to delay in the diagnosis and affecting survival of children with head and neck rhabdomyosarcoma. *Pediatrics* 1978; 61: 30–34.
- 97 Bisogno G, Compostella A, Ferrari A, et al. Rhabdomyosarcoma in adolescents: a report from the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer* 2011; 118: 821–27.

- 98 Barry G, Mullaney J. Retinoblastoma in the Republic of Ireland (1955–70). *Trans Ophthalmol Soc U K* 1971; **91**: 839–55.
- 99 Balmer A, Gailloud C. Treatment of retinoblastomas, Clinique de Lausanne, 1944–1978. *Ophthalmologica* 1979; **178**: 5–11 (in French).
- 100 Haik BG, Siedlecki A, Ellsworth RM, Sturgis-Buckhout L. Documented delays in the diagnosis of retinoblastoma. *Ann Ophthalmol* 1985; **17**: 731–32.
- 101 DerKinderen DJ, Koter JW, Van Romunde LK, et al. Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer* 1989; **44**: 35–39.
- 102 Wirix M, Parys-Vanginderdeuren R, Casteels I, Uyttebrouck A. Delayed diagnosis of retinoblastoma. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2000; **278**: 37–41.
- 103 Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics* 2002; **109**: E45.
- 104 Chang CY, Chiou TJ, Hwang B, Bai LY, Hsu WM, Hsieh YL. Retinoblastoma in Taiwan: survival rate and prognostic factors. *Jpn J Ophthalmol* 2006; **50**: 242–49.
- 105 Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990; **117**: 233–37.
- 106 Olah E, Balogh E, Pajor L, Jakab Z. Ten-year experiences on initial genetic examination in childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary (1993–2002). Technical approaches and clinical implementation. *Pathol Oncol Res* 2011; **17**: 81–90.
- 107 Carlsen NL, Schroeder H, Christensen IJ, et al. Signs, symptoms, metastatic spread and metabolic behavior of neuroblastomas treated in Denmark during the period 1943–1980. *Anticancer Res* 1987; **7**: 465–73.
- 108 Bacci G, Balladelli A, Forni C, et al. Ewing's sarcoma family tumours. Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2007; **89**: 1229–33.
- 109 Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 2003; **33**: 49–54.
- 110 Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, group 3, and group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; **123**: 473–84.
- 111 Norton ML. The physician expert witness and the US Supreme court—an epidemiologic approach. *Med Law* 2002; **21**: 435–49.
- 112 Nussenbaum M. Les critères Daubert: implications pour la procédure judiciaire en France. http://www.experts-cassation.org/documents/uploads/107_Daubert_proc_jud.pdf (accessed March 16, 2012).
- 113 Kozłowski K, Azouz EM, Campbell J, et al. Primary bone tumours of the hand. Report of 21 cases. *Pediatr Radiol* 1988; **18**: 140–48.
- 114 Ibrahim K, Appleton R. Seizures as the presenting symptom of brain tumours in children. *Seizure* 2004; **13**: 108–12.
- 115 Sjörs K, Blennow G, Lantz G. Seizures as the presenting symptom of brain tumors in children. *Acta Paediatr* 1993; **82**: 66–70.

Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed.
We post it as supplied by the authors.

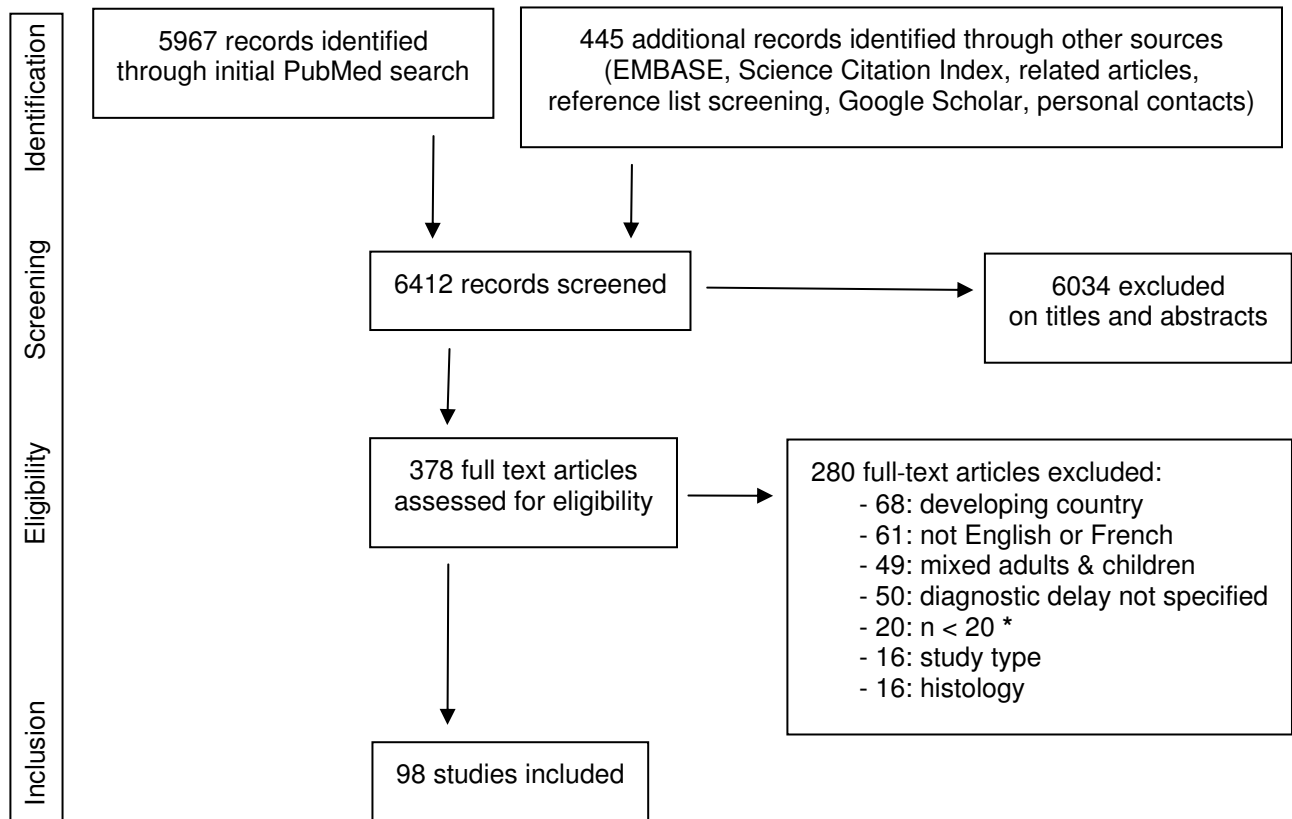
Supplement to: Brasme J-F, Morfouace M, Grill J, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits.
Lancet Oncol 2012; **13**: e445–59.

Supplementary Appendixes

These appendixes have been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Appendix 1. Flowchart

(from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement¹)



* These 20 studies included a total of 244 patients, that is, 1% of the total sample of the studies we included (22 619 patients).

Appendix 2. Distribution of time to diagnosis reported in studies of paediatric “pooled” tumours

Tumour type Author	Year	n	Time to diagnosis (weeks)					% Diagnosed	
			Total time to diagnosis (TtD)		Doctor delay				
			Mean	Median	Mean	Median	(% / TtD)	< 1 month	< 6 months
Pooled CNS tumours									
Gjerris ²	1976	316							50
Flores ³	1986	79	26.0	6.0				38	73
Pollock ⁴	1991	380	9.4	4.4					
Mandel ⁵	1992	120	26.1						
Hoppe-Hirsch ^{6,7}	1993	63							79
Saha ⁸	1993	28	13.3	7.0					
Balesterini ⁹	1994	80		13.0					61
Edgeworth ¹⁰	1996	74	20.0		16.0			32	80
Nomura ¹¹	1998	83							81
Sala ¹²	1999	39	22.6						
Thulesius ¹³	2000	22	19.8	9.0		3.0	(33%)	30	
Dobrovoljac ¹⁴	2002	252		8.6		4.3	(50%)	32	73
Mehta ¹⁵	2002	103	31.7	13.0					
Haimi ¹⁶	2004	72	21.4	7.5					
Klein-Geltink ¹⁷	2006	501				0.6			
Wilne ¹⁸	2006	175		10.9					
Dorner ¹⁹	2007	50	20.3	8.4				34	74
Martin ²⁰	2007	53	13.4						
Reulecke ²¹	2008	245	8.5	3.4					93
Dang-tan ²²	2008	507		6.9		2.3	(33%)		
Kukal ²³	2009	315		8.6		2.0	(23%)	36	80
Hayashi ²⁴	2010	54		2.9					
Klitbo ²⁵	2011	31		9.4					
Shay ²⁶	2011	241	33						
Pooled		3883	18.9	7.3	16.0	2.0	(34%)	34	73
Pooled lymphomas									
Haimi ¹⁶	2004	79	10.1	5.0					
Klein-Geltink ¹⁷	2006	326				0.1			
Dang-tan ^{22,27}	2008	384		5.6		1.6	(29%)		
Loh ²⁸	2009	50	15.8		4.8				
Pooled		839	12.3	5.5	4.8	0.9	(29%)		
Pooled bone tumours									
Goyal ²⁹	2004	103		16.5					
Haimi ¹⁶	2004	39	17.7	11.0					
Klein-Geltink ¹⁷	2006	129				0.4			
Martin ²⁰	2007	30	15.7						
Dang-tan ²²	2008	143		8.7		2.1	(24%)		
Loh ²⁸	2009	26	8.6		2.9				
Pooled		470	14.6	11.8	2.9	1.3	(24%)		
Pooled soft-tissue sarcomas									
Haimi ¹⁶	2004	30	20.7	9.5					
Klein-Geltink ¹⁷	2006	136				0.1			
Martin ²⁰	2007	38	24.9						
Dang-tan ²²	2008	154		5.1		1.6	(31%)		
Ferrari ³⁰	2010	575		8.7				11	81
Pooled		933	23.0	8.0		0.9	(31%)	11	81

Appendix 3. Comparison of expert testimony about the consequences of a delayed diagnosis in 59 malpractice claims to evidence from this review of the literature

N°	Tumour type	Country	Patient Outcome	Total time to diagnosis*	Length of the delay**	Court expert opinion on the diagnostic delay :	Concordance with the literature	Conclusion of systematic review: <i>a long time to diagnosis is associated with:</i>
						Alleged consequences		
1	B-cell lymphoid leukaemia	France	death during febrile neutropenia	2 months	2 weeks	No consequences on survival	discordant ^a	- no relation to hyperleukocytosis ⁸
2	B-cell lymphoid leukaemia	France	alive, in complete remission	2 days	2 days	No consequences on treatment choice or survival	concordant	- worse survival ³¹ (if delay > 3 days) ³²
3	B-cell lymphoid leukaemia	Canada	death by haemorrhage following liver biopsy (prior to treatment for leukemia)	3 months	2 months	Diagnosis was considered delayed, but no details about consequences	-	
4	Acute myeloid leukaemia	Canada	death 1 year after diagnosis from complications related to treatment	6 months	5 months	Consequences on initial complications but not on final outcome	not supported ^c	- no data
5	Suprasellar pilocytic astrocytoma	Canada	resected twice + radiotherapy; endocrinologic disorders, mental retardation	36 months	6 months	Diagnosis was considered delayed, but no details about consequences		
6	Suprasellar pilocytic astrocytoma	France	incomplete resection, blindness	8 years	8 years	Consequences on treatment choice but not on vision outcome	not supported ^c	- no data about tumour size
7	Thalamic astrocytoma	France	hemiparesia	12 months	0 (no delay)	No consequences on neurologic impairment	not supported ^c	- no data about surgical difficulties
8	Cerebellar astrocytoma	France	blindness, by optic atrophy	3 months	1 month	Consequences on tumour size, surgical difficulties and vision outcome	not supported ^c	- sequelae: lower IQ score, ³³
9	Cerebellar astrocytoma	France	resected twice, neurologic impairment	2 years	0 (no delay)	No consequences on treatment and sequelae	not supported ^c	- no data about neurologic impairment
10	Optic glioma with metastasis	France	blindness	6 months	0 (no delay)	No consequences on vision outcome	not supported ^c	- no relation to survival ²³
11	Cervical low-grade astrocytoma	France	complete resection, no sequelae	3 months	2 months	No consequences on outcome	not supported ^c	
12	Medulloblastoma (no metastasis)	Canada	relapse, death 2 years after diagnosis	9 months	3 months	No consequences on outcome	concordant	- no metastasis ³⁴⁻³⁶
13	Medulloblastoma (no metastasis)	Canada	severe neurologic impairment (cerebellar signs)	2 years	13 months	Consequences on treatment choice, survival and neurological outcome	discordant ^b	- no relation to survival ^{23,35-38}
14	Supra-tentorial ependymoma	France	relapse, death 18 months after diagnosis	3 weeks	2 weeks	No consequences on outcome	concordant	- no more sequelae ³⁵
15	Brain stem glioma	France	relapse, death 18 months after diagnosis	3 weeks	2 weeks	No consequences on outcome	concordant	- better survival ³⁹ or no relation ²³
16	Pineal germinoma (pituitary & optic involvement)	France	death 5 months after diagnosis	6 months	6 months	No consequences on outcome	concordant	- better survival ^{40,41}
17	Pineal germinoma (pituitary & optic involvement)	Canada	tumour recurrence, severe visual loss, mental retardation	20 months	18 months	Increased tumour growth, consequences on treatment choice, increased risk of visual impairment & tumour recurrence	not supported ^c	- no data about tumour size
18	3 rd ventricle tumour	Canada	severe visual loss, panhypopituitarism	23 months	23 months	Consequences on visual impairment and endocrine deficit	not supported ^c	- no data about sequelae
19	Hodgkin lymphoma, stage III B	Canada	severe visual loss, panhypopituitarism	23 months	23 months	Consequences on visual impairment and endocrine deficit	not supported ^c	- no relation to survival ^{23,42}
20	Hodgkin lymphoma, stage III B	France	death before biopsy (prior to treatment)	3 months	2 months	Diagnostic delay is the cause of death (intracranial hypertension)	discordant ^b	- better survival ^{2,23} or no relation ¹²
21	Hodgkin lymphoma, stage III B	Canada	alive	7 weeks	3 weeks	No consequences on outcome	concordant	
22	Hodgkin lymphoma, stage III B	Canada	alive, in complete remission	16 months	13 months	Consequences on treatment choice and risk of relapse (more chemotherapy, therefore higher risk of late complications)	not supported ^c	
23	Hodgkin lymphoma, stage III B	Canada	relapse, death 4 years after diagnosis	4.5 months	3.5 months	Consequences on survival	discordant ^b	- better survival ³²
24	Hodgkin lymphoma, stage II B (bulky mediastinum)	Canada	alive, in complete remission	27 months	27 months	Consequences on tumour size and nodal status, therefore on treatment choice, sequelae and risk of relapse	not supported ^c	- no data about tumour size or nodal status
25	Hodgkin lymphoma, stage III B	Canada	unknown	20 months	0 (no delay)	Earlier diagnosis could not be made. No consequences on outcome	concordant	- no data about sequelae
26	Hodgkin lymphoma, stage III B	France	alive, in complete remission	3 months	2.5 months	The consequences on the treatment choice can not be judged	concordant	
27	Hodgkin lymphoma, stage II B	France	alive, in complete remission	12 months	10 months	Consequences on initial management (acute dyspnea, resuscitation)	not supported ^c	
28	Burkitt lymphoma, stage 4	Canada	complete remission, paraplegia	9 days	8 days	Diagnosis was considered delayed, but no details about consequences	-	
29	Anaplastic large cell lymphoma (spinal cord compression)	Canada	paraplegia with incontinence	1 week	1 day	Consequences on neurological sequelae	not supported ^c	- no data
30	B-cell lymphoblastic lymphoma	France	relapse, death 17 months after diagnosis	1 month	1 month	No consequences on outcome	not supported ^c	
31	Burkitt lymphoma, stage 4	France	alive, in complete remission	1 month	0 (no delay)	No consequences on outcome	not supported ^c	
32	Neuroblastoma stage IV	Canada	blindness due to orbital metastasis	6 weeks	5 weeks	-1 st expert unable to determine if earlier treatment would have prevented blindness	not supported ^c	- no data about resection
33	Thoracic neuroblastoma	France	paraplegia	2 months	1 month	-2 nd expert: diagnostic delay is the cause of blindness	concordant	- no data about visual outcome
34	Thoracic ganglio-neuroblastoma	France	no sequelae but incomplete resection	15 months	15 months	No consequences on sequelae	concordant	- no relation to survival ⁴³
35	Wilm's tumour, stage 4, anaplastic, extensive, fixed to diaphragm	Canada	alive	3 months	3 months	Consequences on tumour size, but no consequences for the child	not supported ^c	- no relation to motor, sphincter or orthopaedic sequelae ⁴⁴
36	Osteosarcoma (tibia, no metastasis)	Canada	alive	3 months	3 months	Consequences on treatment choice, but no consequences on prognosis	discordant ^a	- worse survival ⁴⁵
37	Osteosarcoma (tibia, no metastasis)	Canada	alive, knee amputation	15 weeks	5 weeks	No consequences on surgery and sequelae (amputation)	concordant	
38	Osteosarcoma (humerus, lung metastasis)	France	relapse, death 2 years after diagnosis	7 months	3 months	Consequences on tumour size and metastasis	discordant ^b	- no relation to limb salvage ⁴⁶
39	Osteosarcoma (tibia, no metastasis)	France	alive, conservative surgery	6 weeks	5 weeks	The consequences on tumour size and sequelae can not be judged	concordant	- no relation to metastasis ⁴⁶
40	Osteosarcoma (hip, no metastasis)	France	alive, hip replacement	5 months	2 months	Consequences on tumour size, survival and sequelae	discordant ^b	- no relation to survival ^{29,46-48}
41	Osteosarcoma (tibia, no metastasis)	France	alive, knee prothesis	6 months	2 months	Consequences on tumour size and sequelae	discordant ^b	
42	Ewing sarcoma (sacrum)	Canada	alive	> 1 month	1 month	No consequences on outcome	concordant	
43	Ewing sarcoma (pelvic, lung metastasis)	Canada	relapse, death 1 year after diagnosis	4 months	0 (no delay)	Earlier diagnosis could not be made. No consequences on outcome	concordant	- no relation to survival ^{29,49,50}
44	Ewing sarcoma (fibula, lung metastasis)	France	relapse, death 18 months after diagnosis	6 months	1 month	No consequences on metastasis and survival	concordant	- no metastasis ⁵¹⁻⁵³
45	Ewing sarcoma (rib, lung metastasis)	France	relapse, death 3 years after diagnosis	22 months	14 months	Consequences on metastasis and survival	discordant ^b	- no relation to operability ⁵⁴
46	Ewing sarcoma (vertebral, no metastasis)	France	paraplegia	8 months	1 month	Consequences on tumour size, surgery and sequelae	discordant ^b	
47	Chondrosarcoma (maxillary, no metastasis)	Canada	hypopituitarism, visual & cognitive impairment	24 months	23 months	Consequences on tumour size, but no consequences on final outcome (sequelae)	not supported ^c	- no data
48	Chondrosarcoma (humerus, no metastasis)	Canada	alive, no sequelae	4 years	4 years	No consequences on outcome	not supported ^c	
49	Retroperitoneal rhabdomyosarcoma (lung and cerebral metastases)	Canada	initial diagnosis of neuroblastoma; death 2 years later despite surgery, chemotherapy & radiation	2 years	2 years	No consequences on outcome (diagnosis delay was due to a pathology error; the correct diagnosis was made at autopsy)	not supported ^c	- no data
50	Undifferentiated sarcoma of the thorax	Canada	incomplete resection, death 6 days after diagnosis	9.5 months	9 months	Consequences on the tumour dissemination into the thorax	discordant ^b	- complex (U-shape) relation between delay and survival ³⁰
51	Undifferentiated sarcoma of the bladder	France	death by acute renal failure (prior to treatment for sarcoma)	2 weeks	0 (no delay)	Earlier diagnosis could not be made (non specific signs)	concordant	- smaller tumour size; no relation to nodal status or disease (IRS) stage ³⁰
52	Infantile fibrosarcoma of the hand	France	alive, amputation	6 months	3 months	No consequences on treatment choice	not supported ^c	- no data
53	Dysgerminoma of the testis (retroperitoneum lymph node involvement)	Canada	infertility	6 months	3 months	No consequences on treatment choice and sequelae	not supported ^c	
54	Dysgerminoma of the testis (retroperitoneum lymph node involvement & lung metastasis)	Canada	alive	5 months	0 (no delay)	Consequences on tumour size, but earlier diagnosis could not be made (patient complained after a 5 month period)	not supported ^c	- no data
55	Embryonal carcinoma of the testis (no metastasis)	Canada	alive	5 months	5 months	No consequences on outcome (orchidectomy, chemotherapy)	not supported ^c	
56	Retinoblastoma (bilateral)	Canada	bilateral enucleation	8 months	8 months	Consequences on treatment choice and sequelae	concordant	
57	Retinoblastoma (bilateral)	Canada	enucleation right eye; prognosis for left eye uncertain	3 months	3 months	Consequences on treatment choice and sequelae	concordant	
58	Retinoblastoma (bilateral)	Canada	enucleation right eye; severe visual loss left eye	11 months	10 months	Consequences on treatment choice and sequelae	concordant	- worse local invasion ^{55,56} or no relation to local invasion ⁵⁷
59	Retinoblastoma (unilateral)	Canada	enucleation	7 months	7 months	No consequences on treatment choice and sequelae	discordant ^a	- more blindness ⁵⁸ , trend to eye loss ⁵⁷ or no relation to enucleation ⁵⁵
60	Retinoblastoma (unilateral)	France	enucleation	4 months	4 months	Consequences on treatment choice and sequelae	concordant	
61	Retinoblastoma (unilateral)	France	enucleation	22 months	several months	The consequences on the treatment choice can not be judged	discordant ^a	
62	Retinoblastoma (unilateral)	France	enucleation	15 months	4 months	No consequences on treatment choice and sequelae	discordant ^a	

*Total time to diagnosis: time interval between the first symptom and final diagnosis
**Length of the delay, according to the expert opinion (for example, total time to diagnosis was 2 months, but the diagnosis could have been made 2 weeks earlier)
a = discordance: the expert concludes the delay has had no consequences, while the literature describes a significant relation between delay and worse outcome
b = discordance: the expert concludes the delay has had consequences, while the literature describes no relation or an inverse relation between delay and consequences
c = not supported by the literature : there was no scientific data about delay and consequences

REFERENCES

- 1 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
- 2 Gjerris F: Clinical aspects and long-term prognosis of intracranial tumours in infancy and childhood. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18: 145-59.
- 3 Flores LE, Williams DL, Bell BA, O'Brien M, Ragab AH: Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Am J Dis Child* 1986; 140: 684-6.
- 4 Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ: Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 1991; 119: 725-32.
- 5 Mandel M, Toren A, Findler G, et al: The management of pediatric brain tumors in a tertiary center. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1992; 9: 159-64.
- 6 Hoppe-Hirsch E, Hirsch JF: [Malignant tumors of the cerebral hemisphere in children. A series of 64 cases]. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 403-7.
- 7 Hoppe-Hirsch E, Hirsch JF, Lellouch-Tubiana A, Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C, Renier D: Malignant hemispheric tumors in childhood. *Childs Nerv Syst* 1993; 9: 131-5.
- 8 Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G: Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 1993; 68: 771-4.
- 9 Balestrini MR, Micheli R, Giordano L, Lasio G, Giombini S: Brain tumors with symptomatic onset in the first two years of life. *Childs Nerv Syst* 1994; 10: 104-10.
- 10 Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M: Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 1996; 74: 148-51.
- 11 Nomura S, Nishizaki T, Yamashita K, Ito H: Pediatric brain tumors in a 10-year period from 1986 to 1995 in Yamaguchi prefecture: epidemiology and comparison with adult brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1998; 28: 130-4.
- 12 Sala F, Colarusso E, Mazza C, Talacchi A, Bricolo A: Brain tumors in children under 3 years of age. Recent experience (1987-1997) in 39 patients. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31: 16-26.
- 13 Thulesius H, Pola J, Hakansson A: Diagnostic delay in pediatric malignancies--a population-based study. *Acta Oncol* 2000; 39: 873-6.
- 14 Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA: Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 663-7.
- 15 Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ: Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 2002; 51: 365-72; discussion 372-3.
- 16 Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW: Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 37-48.
- 17 Klein-Geltink J, Pogany L, Mery LS, Barr RD, Greenberg ML: Impact of age and diagnosis on waiting times between important healthcare events among children 0 to 19 years cared for in pediatric units: the Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 433-9.
- 18 Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR: The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006; 91: 502-6.
- 19 Dorner L, Fritsch MJ, Stark AM, Mehdorn HM: Posterior fossa tumors in children: how long does it take to establish the diagnosis? *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 887-90.
- 20 Martin S, Ulrich C, Munsell M, Taylor S, Lange G, Bleyer A: Delays in cancer diagnosis in underinsured young adults and older adolescents. *Oncologist* 2007; 12: 816-24.
- 21 Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlemann G: Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol* 2008; 23: 178-83.
- 22 Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, et al: Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 468-74.
- 23 Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA, Grotzer MA: Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 2009; 168: 303-10.
- 24 Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, et al: How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Dev* 2009; 32: 636-41.
- 25 Klitbo DM, Nielsen R, Illum NO, Wehner PS, Carlsen N: Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4285.
- 26 Shay V, Fattal-Valevski A, Beni-Adani L, Constantini S: Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. *Childs Nerv Syst* 2011; 28: 93-100.
- 27 Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, et al: Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. *Int J Cancer* 2010; 126: 1936-43.
- 28 Loh AH, Ha C, Chua JH, et al: Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 734-8.
- 29 Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO: Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2280-6.

- 30 Ferrari A, Miceli R, Casanova M, et al: The symptom interval in children and adolescents with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2010; 116: 177-83.
- 31 Olah E, Balogh E, Pajor L, Jakab Z: Ten-year experiences on initial genetic examination in childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary (1993-2002). Technical approaches and clinical implementation. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 81-90.
- 32 Baker J: Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin disease: a population-based study. *Graduate department of health policy, management and evaluation; University of Toronto, Toronto* 2010: https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/24535/1/Baker_Jillian_M_201006_MSc_thesis.pdf.
- 33 Yule SM, Hide TA, Cranney M, Simpson E, Barrett A: Low grade astrocytomas in the West of Scotland 1987-96: treatment, outcome, and cognitive functioning. *Arch Dis Child* 2001; 84: 61-64.
- 34 Halperin EC, Watson DM, George SL: Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 2001; 91: 1444-50.
- 35 Brasme JF, Grill J, Doz F, et al: Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS One* 2012; 7: e33415.
- 36 Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, et al: A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 2012; Epub 2011 Dec 6; 48: 2028-36.
- 37 Cervoni L, Cantore G: Medulloblastoma in pediatric age: a single-institution review of prognostic factors. *Childs Nerv Syst* 1995; 11: 80-4; discussion 85.
- 38 Urberuaga A, Navajas A, Burgos J, Pijoan JI: A review of clinical and histological features of Spanish paediatric medulloblastomas during the last 21 years. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 466-74.
- 39 Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, et al: Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995; 37: 655-66; discussion 666-7.
- 40 Kaplan AM, Albright AL, Zimmerman RA, et al: Brainstem gliomas in children. A Children's Cancer Group review of 119 cases. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 185-92.
- 41 Panitch HS, Berg BO: Brain stem tumors of childhood and adolescence. *Am J Dis Child* 1970; 119: 465-72.
- 42 Crawford JR, Santi MR, Vezina G, et al: CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis. *Neurology* 2007; 68: 1668-73.
- 43 Carlsen NL, Schroeder H, Christensen IJ, et al: Signs, symptoms, metastatic spread and metabolic behavior of neuroblastomas treated in Denmark during the period 1943-1980. *Anticancer Res* 1987; 7: 465-73.
- 44 Angelini P, Plantaz D, De Bernardi B, Passagia JG, Rubie H, Pastore G: Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 473-80.
- 45 Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Lewis ME, Fraser J: Wilms' tumour in New Zealand 1960-1986. *Br J Urol* 1992; 70: 663-8.
- 46 Yang JY, Cheng FW, Wong KC, et al: Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. *Hong Kong Med J* 2009; 15: 434-9.
- 47 Marcove RC, Mike V, Hajek JV, Levin AG, Hutter RV: Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of one hundred and forty-five operative cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 411-23.
- 48 Larsson SE, Lorentzon R, Wedren H, Boquist L: The prognosis in osteosarcoma. *Int Orthop* 1981; 5: 305-10.
- 49 Bhagat S, Sharma H, Pillai DS, Jane MJ: Pelvic Ewing's sarcoma: a review from Scottish Bone Tumour Registry. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008; 16: 333-8.
- 50 Casadei R, Magnani M, Biagini R, Mercuri M: Prognostic factors in Ewing's sarcoma of the foot. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 420: 230-8.
- 51 Bacci G, Balladelli A, Forni C, et al: Ewing's sarcoma family tumours. Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 1229-33.
- 52 Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Sottili S, Versari M, Bacci G: Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep* 2001; 8: 553-6.
- 53 Bacci G, Di Fiore M, Rimondini S, Baldini N: Delayed diagnosis and tumor stage in Ewing's sarcoma. *Oncol Rep* 1999; 6: 465-6.
- 54 Sucato DJ, Rougraff B, McGrath BE, et al: Ewing's sarcoma of the pelvis. Long-term survival and functional outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 373: 193-201.
- 55 Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL: Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1320-3.
- 56 Wallach M, Balmer A, Munier F, et al: Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics* 2006; 118: e1493-8.
- 57 Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ: Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics* 2002; 109: E45.
- 58 DerKinderen DJ, Koten JW, Van Romunde LK, et al: Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer* 1989; 44: 35-9.

**Annexe 2 : articles issus du chapitre II (Délais diagnostiques des
médulloblastomes)**

Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study

Jean-François Brasme · Martin Chalumeau · François Doz · Brigitte Lacour ·
Dominique Valteau-Couanet · Stephan Gaillard · Olivier Delalande ·
Nozar Aghakhani · Christian Sainte-Rose · Stéphanie Puget · Jacques Grill

Received: 9 January 2011 / Accepted: 14 April 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract Hospital-based studies have reported long delays in the diagnosis of paediatric brain tumours. Our objective was to describe the duration between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children and study their clinical determinants in a population-based study. This retrospective cohort study included all paediatric medulloblastoma from a region of France from 1990 to 2005. The median interval from symptom onset until diagnosis for these 166 patients was 65 days and did not decrease during

the study period. The most frequent manifestations were: vomiting (88%), headaches (79%), psychomotor regression (60% of children under 3 years), psychological symptoms (27%), strabismus (26%), and asthenia (25%). For one third of the children under 3 years, the diagnosis was made only after life-threatening signs of intracranial hypertension appeared. The prediagnosis interval was significantly longer (median 91 vs. 60 days, $p=0.001$) in children with psychological symptoms (27%). Causes for intervals that

J.-F. Brasme · D. Valteau-Couanet · J. Grill
Department of Paediatric and Adolescent Oncology,
Institut Gustave Roussy,
39 rue Camille Desmoulins,
94805 Villejuif, France

J.-F. Brasme (✉) · M. Chalumeau
Inserm U953, Epidemiological Research Unit on Perinatal
Health and Women's and Children's Health,
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
82 avenue Denfert-Rochereau,
75014 Paris, France
e-mail: jfbrasme@gmail.com

M. Chalumeau
Department of Paediatrics, Paris Descartes University;
Hôpital Necker-Enfants Malades,
AP-HP; 149 rue de Sèvres,
75 015 Paris, France

F. Doz
Department of Paediatric and Adolescent Oncology, Institut Curie,
26 rue d'Ulm,
75005 Paris, France

B. Lacour
National Paediatric Cancer Registry, Department of Paediatric,
and Adolescent Oncology, Hôpital d'enfants,
rue du Morvan,
54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

S. Gaillard
Department of Neurosurgery,
Hôpital Foch,
40 rue Worth, BP 36,
92151 Suresnes, France

O. Delalande
Department of Paediatric Neurosurgery,
Fondation Rothschild,
25 rue Manin,
75019 Paris, France

N. Aghakhani
Department of Neurosurgery,
Centre Hospitalier de Bicêtre,
AP-HP, 78, rue du Général Leclerc,
94276 Le Kremlin Bicetre, France

C. Sainte-Rose · S. Puget
Department of Paediatric Neurosurgery,
Hôpital Necker-Enfants Malades,
AP-HP, 149 rue de Sèvres,
75015 Paris, France

exceeded the median (65 days) included inconsistent (25%) or late (36%) combination of headaches and vomiting, a period of spontaneous symptom remission (14%–20%), no (24%) or late (57%) neurological signs, psychological symptoms (35%), and a normal neurological examination (27%). Time to medulloblastoma diagnosis in children remains fairly long, despite advances in imaging. Primary-care physicians must be suspicious not only of suggestive neurological signs, but also of non-specific symptoms that persist or are multiple. A meticulous neurological examination and cerebral imaging for such patients might facilitate earlier diagnosis.

Keywords Brain tumours · Medulloblastoma · Early diagnosis · Delayed diagnosis · Signs and symptoms · Epidemiology

Abbreviations

CT Computed tomography
MRI Magnetic resonance imaging

Introduction

Brain tumours are the leading cause of solid cancers in children [6]. Medulloblastoma, an embryonal tumour located in the cerebellum, is the second most common type of brain tumour after astrocytoma [6]. Despite advances in the management of children with medulloblastomas, the 10-year survival rate is only about 50% and neurological and cognitive sequelae are common [12, 15, 32].

The time from symptom onset to diagnosis for brain tumours is one of the longest of all childhood cancers, with a reported median ranging from 2 to 5 months [4, 5, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 34–36, 38, 40]. This lengthy interval has been reported for more than 50 years [13, 21] and is suspected to play a role in the early cancer mortality in children [18]. It is for physicians and parents a source of pain and remorse, psychological distress, and loss of confidence [7, 20] and sometimes leads to conflicts [7] and law suits [31].

The principal explanation is the lack of specificity of the symptoms [3, 8, 11, 14, 16, 30, 35, 39, 41], often ordinary and wrongly attributed to common conditions (for example, vomiting attributed to gastro-oesophageal reflux), or considered psychological in origin [9]. Existing studies of the time to diagnosis of brain tumours in children and their determinants are of limited value for understanding the specific issues of medulloblastomas, for they group together several types of tumours, different in histology and site [3, 8, 11, 16, 25, 30, 35] and include a fairly small number of medulloblastoma [8, 11, 16, 25, 30, 35], or are

based on recruitment from a single hospital and thus subject to substantial selection bias [8, 11, 16, 17, 25, 35]. Because the exact causes of diagnosis delays in medulloblastoma in children remain poorly understood, it is difficult to propose guidelines to reduce them [41]. Our objective was therefore to analyse the interval between symptom onset and diagnosis of medulloblastoma in children and its clinical determinants in a population-based study.

Patients and methods

General methods

We performed a multicentre historic cohort study that aimed to include all the paediatric medulloblastomas diagnosed in one French region (Ile-de-France, the greater Paris metropolitan region) from 1990 to 2005. During this period, in accordance with the regional organisation of health care, these children underwent surgery at one of the four neurosurgery departments, followed by medical treatment in one of the two paediatric oncology departments in the region. Potentially eligible patients were identified from lists of diagnostic codes from the four neurosurgery departments. The geographic exhaustiveness of the recruitment was verified from the listings of the paediatric oncology departments and from the French National Paediatric Cancer Registry for the 2000–2005 period (this registry was created only in 2000 [26, 37]).

Patients

We included all patients younger than 15 years at diagnosis with a histologically confirmed medulloblastoma that had initially been diagnosed by imaging in the study region. We did not include patients referred from other regions or countries, or those being monitored because of a specific medical (history of radiation therapy or chemotherapy) or genetic (Turcot, Gorlin, or Li-Fraumeni syndromes) predisposition known before diagnosis.

Data collected

We collected the following data from each medical file in the neurosurgery and oncology departments: age, sex, successive symptoms, and findings of the neurological examination, including any signs of life-threatening intracranial hypertension. The neurological data come from examinations the same day as the diagnostic imaging, performed by both the senior paediatrician who prescribed the imaging and the senior paediatric neurosurgeon. Signs noted by at least one of these two examiners were considered present. During the study period, the radiological diagnosis was based on cerebral

computed tomography (CT) for all patients (none had a first-line MRI). In the days following the radiological diagnosis, pathologists at both hospitals (sites of the neurosurgery and oncology departments) confirmed the histologic diagnosis of the biopsy or resection sample. The prediagnosis interval, expressed in days, was defined as the time from the onset of the first symptom attributable to the disease to the date of diagnosis (date of brain CT). In the case of ambiguity about whether an old symptom could be attributed to the tumour (for example, strabismus for several years), three of the authors (JFB, MC, and JG) independently evaluated this ambiguity and reached a consensus.

Statistical analyses

First, we described the demographic characteristics, symptoms, clinical signs, prediagnosis interval, and other diagnoses considered. We compared the signs between the children under 3 years and those 3 years or older (referred to hereafter as the younger and older groups) at the time of the first symptom. In France, school begins at the age of three, which is also when verbal expression of symptoms becomes clearer. Other authors have also used this cut-off age [17, 30, 40]. Second, we studied the relations between the prediagnosis interval and the clinical variables (age, sex, symptoms, and clinical signs), with the Kruskal–Wallis, Fisher's exact, and chi-square tests (after dichotomising at the median of the interval distribution). Third, for the patients with a prediagnosis interval longer than the median, we looked at the disease history to identify the reasons for any diagnostic delay. Statistical analyses were performed with StatView software (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA).

Ethics statement

The Institutional Review Committee (Comité de Protection des Personnes Ile de France III) stated that “this research was found to conform to generally accepted scientific principles and research ethical standards and to be in conformity with the laws and regulations of France.” Written informed consent of the patients or their parents was not judged necessary for this kind of retrospective study. Data were anonymised and de-identified before the clinical records were included.

Results

Population

Examination of the diagnostic code lists showed 170 patients eligible for this study. The French National Paediatric Cancer Registry did not identify any additional

patients for the 2000–2005 period. Of these 170 eligible files, 4 (2%) were lost or incomplete and thus could not be assessed for the inclusion criteria. The analysis therefore concerned 166 patients, 72% of whom were boys; median age at the first symptom was 6 years (interquartile range 4–9); and 15% were under 3 years of age.

Symptoms and clinical signs

For the children under 3 years, the first symptom was most often psychomotor regression (40%) or vomiting (28%). Of the symptoms up to diagnosis, the most frequent were vomiting (72%), psychomotor regression (60%), and ataxia (60%). Overall, 28% had neither headaches nor vomiting. Drowsiness and anorexia were significantly more frequent among the patients under 3 years than among the older children (Table 1).

For the older children, the first symptom was most often headaches (37%), vomiting (28%), or apparently psychological symptoms (13%) such as impaired school performance, depression, behavioural problems, or anxiety. Of the symptoms up to diagnosis, the most frequent were vomiting (91%), headaches (87%), ataxia (50%), and psychological symptoms (28%). Of the children with headaches, 35% did not have them in the morning. Headaches, vomiting, and abdominal pain were significantly more frequent among the patients at least 3 years old than among the younger children (Table 1).

The most common signs on clinical examination were cerebellar (58%). For the older children, both examiners considered the neurological examination normal for 31% (vs. 4% of the younger children; $p=0.005$). At least one life-threatening sign of intracranial hypertension was present for 32% of the younger children (vs. 14% of the older children; $p=0.003$): disorders of consciousness, coma, convulsions, setting-sun sign, bradycardia, or bradypnea. Hypotonia, facial paralysis, moaning cries, and the setting-sun sign were significantly more frequent than in the older children (Table 2).

Interval between symptom onset and diagnosis

The prediagnostic interval was determined for all patients. Its measurement was ambiguous for 2% of patients. Its median was 65 days (interquartile range 31–121, range 3–457; Fig. 1). No significant difference was found in its distribution according to district within the region or according to the different 5-year periods from 1990 to 2005 (61 vs. 65 vs. 69 days, $p>0.2$). A brain tumour was the first diagnosis considered for 7% of the patients. The other diagnoses mentioned were principally gastrointestinal disorders (45% acute gastritis or gastroenteritis, gastro-oesophageal reflux, constipation, appen-

Table 1 Nature and frequency of the principal symptoms observed through diagnosis, according to age

Signs and symptoms	Total (<i>n</i> =166)	Children <3 years (<i>n</i> =25)	Children ≥3 years (<i>n</i> =141)	<i>p</i> value ^a
First symptom:				
Headaches	52	0	52	<0.001
Vomiting	47	7	40	0.97
Impaired school performance			16	0.001
Psychomotor regression	26	10		
Cerebellar ataxia	17	4	13	0.24
Other	24	4	20	
Total	166	25	141	
Psychological symptoms ^b	19	0	19	0.04
Symptoms up to diagnosis:				
Neurological or psychological				
Headaches	131	8	123	<10 ⁻⁷
Cerebellar ataxia	85	15	70	0.34
Psychomotor regression		15		<10 ⁻⁵
Impaired school performance	41		26	
Diplopia or strabismus	43	5	38	0.46
Torticollis	21	5	16	0.19
Behavioural problems/depression	20	5	15	0.16
Drowsiness	15	5	10	0.05
Reduced visual acuity	14		14	
Neck pain	12	1	11	0.43
Photophobia	8		8	
Swallowing disorders	6	2	4	0.22
Psychological symptoms ^b	44	5	39	0.42
Gastrointestinal				
Vomiting	146	18	128	0.01
Abdominal pain	18	0	18	0.04
Association headaches–vomiting				
Headaches and vomiting	124	8	116	<10 ⁻⁶
Vomiting without headaches	22	10	12	<0.001
Headaches without vomiting	7	0	7	0.31
Neither headaches nor vomiting	13	7	6	<0.001
Impaired general condition				
Asthenia	42	6	36	0.87
Weight loss	28	5	23	0.42
Anorexia	25	7	18	0.05
Fever	8	0	8	0.26

^a Degree of significance of test (chi square or Fisher) of the distribution of symptoms according to age

^b One or several of the following symptoms: impaired school performance, behavioural problems, depression, anxiety

dititis, etc.), viral infections (30%), psychological disorders (22%), and migraine or tension-type headaches (22%).

Relations between prediagnostic interval, symptoms, and clinical signs

The presence of psychological symptoms (impaired school performance, behavioural problems, depression, or anxiety) was associated with a significantly longer period before diagnosis (91 vs. 60 days, $p=0.001$) than for other types of

symptoms, especially among the older children whose schoolwork had deteriorated (145 vs. 57 days, $p<0.0001$). When one of these psychological symptoms was the first symptom, the duration until diagnosis was significantly longer than for other first symptoms (median 181 vs. 58 days, $p<0.0001$). This duration was significantly shorter when headaches were the first symptom (median 43 vs. 77 days, $p=0.0003$).

No statistically significant difference was found in the distribution of the prediagnostic interval according to age group (< or ≥3 years, median 68 vs. 65 days, $p>0.2$), sex

Table 2 Results of neurological examination according to age (examination performed by a paediatrician and a paediatric neurosurgeon the same day)

Neurological examination data	Total (n=166)	Children <3 years (n=25)	Children ≥3 years (n=141)	p value ^a
Normal examination	44	1	43	0.006
Cerebellar signs	96	15	81	0.81
Nystagmus	35	2	33	0.08
Oculomotor palsy	34	5	29	0.95
Hypotonia	14	10	4	<10 ⁻⁶
Pyramid signs (Babinski or Hoffman sign without motor deficiency)	14	1	13	0.34
Facial palsy	5	3	2	0.02
Hemiplegia or monoplegia	5	2	3	0.16
Stiff neck	12	0	12	0.13
Apathy, drowsiness, consciousness disorders	14	3	11	0.35
Macrocrania		13		
Bulging anterior fontanelle		7		
Moaning cries	4	4	0	<0.001
Setting-sun sign	4	3	1	0.01
Papilloedema ^b	53	7	46	0.19
Life-threatening signs of intracranial hypertension (one or several of the following signs: disorders of consciousness, coma, convulsions, setting-sun sign, bradycardia, bradypnea)	28	8	20	0.03

^a Degree of significance of test (Chi square or Fisher) of the distribution of signs according to age

^b For the 91 children with an ocular fundus examination (9 under 3 years and 82 older)

(69 days for boys vs. 54 days for girls, $p>0.2$), or other clinical particularities (Table 3), especially the presence of either life-threatening signs of intracranial hypertension or normal neurological findings ($p>0.2$).

Analysis of long prediagnostic interval

Of the reasons for diagnosis delay for the 83 patients whose prediagnostic interval was longer than the median of

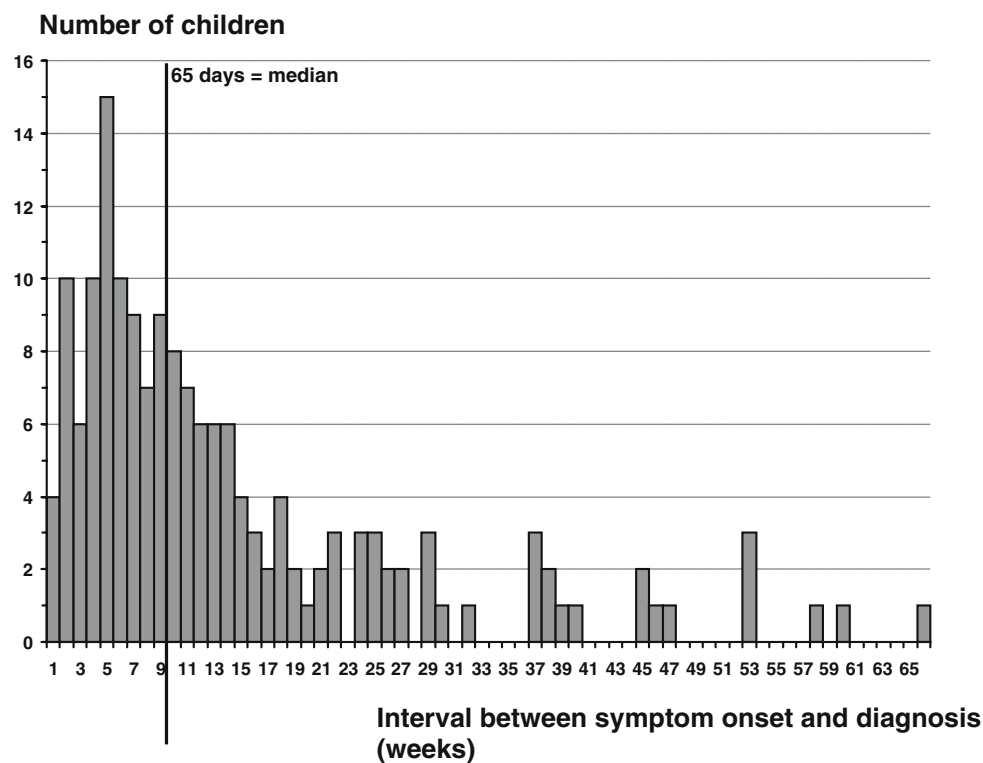
Fig. 1 Distribution of interval between symptom onset and diagnosis

Table 3 Relation between interval between symptom onset and diagnosis and clinical characteristics

Characteristics	Number	Median interval (days)	<i>p</i> value ^a
Age			
<3 years at time of first symptom	25	68	0.93
>3 years	141	65	
Sex			
Boys	119	69	0.34
Girls	47	54	
Symptoms and clinical signs			
1st symptom=headaches	52	43	0.0003
1st symptom=other	114	77	
Psychological symptoms ^b	44	91	0.001
Absence of psychological symptoms	122	60	
Including impaired school performance ^c	26	145	<0.0001
Absence of impaired school performance	115	57	
Life-threatening signs of intracranial hypertension	28	46	0.45
Absence of life-threatening signs of intracranial hypertension	138	68	
Normal neurological examination	44	65	0.48
Abnormal neurological examination	122	67	

^a Degree of significance of non-parametric test (Mann–Whitney) of the distribution of the interval

^b One or several of the following symptoms: impaired school performance, behavioural problems, depression, anxiety

^c For the 141 children 3 years or older

65 days, the leading cause was the complete absence (25%) or lateness (after more than 30 days of one of the symptoms for 36% of the patients) of the combination of headaches and vomiting, which led to their doctors to consider diagnoses related to gastrointestinal problems (33%) or migraine or tension-type headaches (18%). Among the patients with this headache–vomiting combination, 44% had a brain CT after 30 days of the onset of these combined symptoms, because they did not worsen but remained mild or even regressed spontaneously, but temporarily. Symptoms or signs suggesting neurological disorders, such as cerebellar ataxia, cranial nerve palsy, or disorders of consciousness occurred late (57%) or not at all (24%). Finally, the presence of psychological symptoms (35%), which were often the first symptoms (22%) and normal results from neurological (27%) or fundus examinations (41% of the 51 who had a fundus examination) contributed to the diagnosis delays.

Discussion

This report describes the first population-based study of time to diagnosis of medulloblastomas in children and includes data from a quite substantial number of patients ($n=166$). Our results show that time to diagnosis is long: the median interval was 65 days and the third quartile 121 days. Of the children younger than 3 years, one third were diagnosed only after the onset of life-threatening signs of intracranial hypertension. We did not observe any improvement in the prediagnostic interval over the 15-year study period, despite the increased availability of modern imaging methods (CT and MRI). Progress is thus necessary to decrease diagnostic delays.

Several causes may explain these delays. First, nearly one third of the patients had a symptom that might be considered psychological: behaviour problems, depression, anxiety, and especially impaired school performance (18%). The difficulty of studying this feature means that few studies of its relevance are available. Our study was able to obtain thorough information about school, because the regional protocol called for a standardised pre-treatment neuropsychological evaluation as part of the longitudinal follow-up of sequelae. This specific evaluation made it possible for us to assess the frequency of this sign. For the children under 3 years, psychomotor regression was a major symptom (60%), which we can consider to be equivalent to impaired school performance in older children. Symptoms for 13% of children older than 3 years started with an isolated psychological symptom and none had an accurate diagnosis before other symptoms appeared. At the time of diagnosis, these psychological symptoms were always associated with somatic symptoms, often erroneously considered psychosomatic.

We can hypothesise that these symptoms are causally related to a long interval between onset and diagnosis, for they were associated with a median duration 50% longer (91 vs. 60 days, $p=0.001$). These observations are consistent with findings in a study of 74 children aged 0 to 16 years with brain tumour diagnoses between 1990 and 1994 in the UK. This study found impaired school performance in 21% of the children and behavioural changes in 47%, both of which misled the clinician toward psychological diagnoses [9]. Another study found that 44% of 200 children aged 0 to 17 years with brain tumour diagnoses between 1988 and 2001 in the UK had educational or behavioural problems at diagnosis [40].

Secondly, the standard signs and symptoms of brain tumours do not appear uniformly. The combination of headaches and vomiting is irregular or can appear late during the course, especially in young children and may thus incorrectly suggest gastrointestinal diagnoses, for example. The persistence or progression towards the aggravation of one or the other of these symptoms is inconstant. Only two thirds of the headaches occurred in the morning. Other authors have reported similar observations [9, 14, 30, 35, 40, 41]. Additional difficulties stem from the differences in clinical presentation according to age and from the often normal neurological findings (in nearly one third of our patients). Papilloedema or focal neurological signs (for example, cerebellar ataxia) are inconstant or may be mild or late. Indeed, medulloblastoma often arises in the fourth ventricle, and its presenting symptoms are those of the resultant hydrocephalus, not of direct tumour involvement. The contrast between the wealth of nonspecific symptoms and the lack of clinical findings can lead physicians to attribute the symptoms to a psychological cause or a benign condition.

The study of the causes of diagnostic delay requires the analysis of data for patients recruited from several centres, or still better from the general population, to avoid the recruitment bias of single-centre studies. The organisation of regional health care during the study period resulted in all patients being managed in four neurosurgery centres and two paediatric oncology centres, and guaranteed exhaustive recruitment. This exhaustiveness was verified for a 5-year period by the French National Paediatric Cancer Registry. As in any disease, the possibility of death before diagnosis cannot be ruled out but is likely to be very rare. Only 2% of the eligible files were lost or incomplete, a percentage probably too low for the corresponding data to modify our results.

The principal limitation of the study is its retrospective nature. Nonetheless, the data came from multiple sources: information from physicians in private practice, emergency department paediatricians, neurosurgeons, and paediatric oncologists were cross-checked, to describe the disease history better and measure the time from symptom onset to diagnosis, which was ambiguous for only 2% of patients. Some imprecision may have resulted from the retrospective evaluation of this interval; it may have produced a non-differential classification bias and thus reduced the statistical power of the study. However, this imprecision is probably low given the various statistically significant associations identified in our study. Finally, we found the same demographic and clinical characteristics as in other series of medulloblastomas in children [2, 17, 33]. Other studies have reported a median prediagnostic interval of 5 (Switzerland) [25], 8 (North America) [17, 30], and 22 weeks (India) [27]. The median interval observed in our study (9 weeks) is close to that observed in North

America. The differences between countries may be due to differences in parental behaviour, in physicians' diagnostic procedures, and in health care systems [36].

It would have been interesting to analyse some other indicators, such as the distinction between physician delay and patient delay, or physicians' specialisations, but these data were missing in more than half the files. Total diagnostic delay depends on numerous characteristics that interact in a complex fashion [10]: properties of the tumour [17], social and family environment [16], medical factors (knowledge, experience, disease frequency) [4, 16, 23, 28], and the organisation and accessibility of the health care system [4, 10, 29, 36]. Our study concerns only medical factors, for other characteristics are either not subject to improvement or are difficult to assess retrospectively.

Conclusion

Is it possible to reduce the diagnosis delay of medulloblastoma in children? The indications for brain imaging could be expanded to the children with nonspecific symptom that persist for more than a month, or a combination, even nonspecific, of symptoms, or a significant neurological sign or symptom (such as ataxia), as suggested by the Children's Brain Tumour Research Centre [41], even if the specificity of such a strategy would probably be low, given the frequency of these symptoms in the general population [1, 3].

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C (2010) Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 52(12):1088–1097
2. Alston RD, Newton R, Kelsey A, Newbould MJ et al (2003) Childhood medulloblastoma in northwest England 1954 to 1997: incidence and survival. *Dev Med Child Neurol* 45(5):308–314
3. Ansell P, Johnston T, Simpson J, Crouch S et al (2009) Brain tumor signs and symptoms: analysis of primary health care records from the UKCCS. *Pediatrics* 125:112–119
4. Dang-Tan T, Franco EL (2007) Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 110(4):703–713
5. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI et al (2008) Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Canc* 51(4):468–474
6. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL et al (2004) Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Canc* 43(7):749–757
7. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H et al (2001) Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 357(9257):670–674

8. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA (2002) Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 161(12):663–667
9. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A et al (1996) Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 74(2):148–151
10. Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-Mex AM, Mejia-Arangure JM, Rendon-Macias ME et al (2002) Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 39(1):25–31
11. Flores LE, Williams DL, Bell BA, O'Brien M et al (1986) Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Am J Dis Child* 140(7):684–686
12. Frange P, Alapetite C, Gaboriaud G, Bours D et al (2009) From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000). *J Neurooncol* 95(2):271–279
13. Gjerris F (1976) Clinical aspects and long-term prognosis of intracranial tumours in infancy and childhood. *Dev Med Child Neurol* 18(2):145–159
14. Gordon GS, Wallace SJ, Neal JW (1995) Intracranial tumours during the first two years of life: presenting features. *Arch Dis Child* 73(4):345–347
15. Grill J, Renaux VK, Bulteau C, Viguier D et al (1999) Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(1):137–145
16. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW (2004) Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 21(1):37–48
17. Halperin EC, Watson DM, George SL (2001) Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 91(8):1444–1450
18. Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K et al (2000) Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 34(5):343–347
19. Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, Fukazawa T et al (2009) How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Dev* 32(8):636–641
20. Hoven E, Anclair M, Samuelsson U, Kogner P et al (2008) The influence of pediatric cancer diagnosis and illness complication factors on parental distress. *J Pediatr Hematol Oncol* 30(11):807–814
21. Ingraham FD, Matson DD (1954) *Neurosurgery of Infancy and Childhood*. Charles C Thomas Publisher
22. Keene DL, Hsu E, Ventureyra E (1999) Brain tumors in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 20(3):198–203
23. Klein-Geltink JE, Pogany LM, Barr RD, Greenberg ML et al (2005) Waiting times for cancer care in Canadian children: impact of distance, clinical, and demographic factors. *Pediatr Blood Canc* 44(4):318–327
24. Klein-Geltink J, Pogany L, Mery LS, Barr RD et al (2006) Impact of age and diagnosis on waiting times between important healthcare events among children 0 to 19 years cared for in pediatric units: the Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. *J Pediatr Hematol Oncol* 28(7):433–439
25. Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA et al (2009) Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 168(3):303–310
26. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S et al (2010) Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. *Eur J Canc Prev* 19(3):173–181
27. Lal P, Nagar YS, Kumar S, Singh S et al (2002) Medulloblastomas: clinical profile, treatment techniques and outcome—an institutional experience. *Indian J Canc* 39(3):97–105
28. Loh AH, Ha C, Chua JH, Seow WT et al (2009) Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol* 31(10):734–738
29. Martin S, Ulrich C, Munsell M, Taylor S et al (2007) Delays in cancer diagnosis in underinsured young adults and older adolescents. *Oncologist* 12(7):816–824
30. Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S (2002) Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 51(2):365–372, discussion 372–363
31. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Pruvost I, Bons-Letouzey C et al (2010) Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France. *Arch Dis Child* 96(2):127–130
32. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO et al (2001) Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 19(8):2302–2308
33. Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP et al (1983) Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the hospital for sick children, Toronto, 1950–1980. *J Neurosurg* 58(4):543–552
34. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ (1991) Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 119(5):725–732
35. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU et al (2008) Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol* 23(2):178–183
36. Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P et al (1993) Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 68(6):771–774
37. Sommelet D, Clavel J, Lacour B (2005) Contribution of national paediatric cancer registries to survey and research. *Arch Pediatr* 12(6):814–816
38. Thulesius H, Pola J, Hakansson A (2000) Diagnostic delay in pediatric malignancies—a population-based study. *Acta Oncol* 39(7):873–876
39. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K et al (2007) Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 8(8):685–695
40. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR (2006) The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 91(6):502–506
41. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C et al (2010) The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 95(7):534–539

Long Time to Diagnosis of Medulloblastoma in Children Is Not Associated with Decreased Survival or with Worse Neurological Outcome

Jean-Francois Brasme^{1,2,3*}, Jacques Grill^{1,2}, Francois Doz^{4,5}, Brigitte Lacour⁶, Dominique Valteau-Couanet^{1,2}, Stephan Gaillard^{7,8}, Olivier Delalande⁹, Nozar Aghakhani^{2,10}, Stéphanie Puget^{5,11}, Martin Chalumeau^{3,5,12}

1 Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, **2** Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France, **3** Inserm U953, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, France, **4** Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Institut Curie, Paris, France, **5** Université Paris Descartes, Paris, France, **6** French National Registry of Childhood Solid Tumors, CHU Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, **7** Department of Neurosurgery, Hôpital Foch, Suresnes, France, **8** Université Paris Ile-de-France Ouest, Guyancourt, France, **9** Department of Pediatric Neurosurgery, Fondation Rothschild, Paris, France, **10** Department of Neurosurgery, Centre Hospitalier de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France, **11** Department of Pediatric Neurosurgery, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France, **12** Department of Pediatrics, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

Abstract

Background: The long time to diagnosis of medulloblastoma, one of the most frequent brain tumors in children, is the source of painful remorse and sometimes lawsuits. We analyzed its consequences for tumor stage, survival, and sequelae.

Patients and Methods: This retrospective population-based cohort study included all cases of pediatric medulloblastoma from a region of France between 1990 and 2005. We collected the demographic, clinical, and tumor data and analyzed the relations between the interval from symptom onset until diagnosis, initial disease stage, survival, and neuropsychological and neurological outcome.

Results: The median interval from symptom onset until diagnosis for the 166 cases was 65 days (interquartile range 31–121, range 3–457). A long interval (defined as longer than the median) was associated with a lower frequency of metastasis in the univariate and multivariate analyses and with a larger tumor volume, desmoplastic histology, and longer survival in the univariate analysis, but not after adjustment for confounding factors. The time to diagnosis was significantly associated with IQ score among survivors. No significant relation was found between the time to diagnosis and neurological disability. In the 62 patients with metastases, a long prediagnosis interval was associated with a higher T stage, infiltration of the fourth ventricle floor, and incomplete surgical resection; it nonetheless did not influence survival significantly in this subgroup.

Conclusions: We found complex and often inverse relations between time to diagnosis of medulloblastoma in children and initial severity factors, survival, and neuropsychological and neurological outcome. This interval appears due more to the nature of the tumor and its progression than to parental or medical factors. These conclusions should be taken into account in the information provided to parents and in expert assessments produced for malpractice claims.

Citation: Brasme J-F, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, et al. (2012) Long Time to Diagnosis of Medulloblastoma in Children Is Not Associated with Decreased Survival or with Worse Neurological Outcome. PLoS ONE 7(4): e33415. doi:10.1371/journal.pone.0033415

Editor: Robert S. Phillips, University of York, United Kingdom

Received: November 30, 2011; **Accepted:** February 8, 2012; **Published:** April 2, 2012

Copyright: © 2012 Brasme et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jfbrasme@gmail.com

Introduction

Brain tumors are the leading cause of solid cancers in children [1]. Medulloblastoma, one of the most common types [1], has a 10-year survival rate of 50% [2–5], and many survivors have neurological and cognitive sequelae [6,7]. The time to diagnosis for brain tumors is one of the longest of all childhood cancers, with a median ranging from 2 to 5 months [8–24]. We showed recently that the time from symptom onset to diagnosis of medulloblastoma is long (median 65 days), and we analyzed the causes of this lengthy interval. In particular, it was significantly

associated with the presence of apparently psychological symptoms [25].

The delay in diagnosis of childhood tumors leads to painful remorse or guilt feelings for parents and physicians, loss of confidence and sometimes conflicts [26,27]. In some countries it is a leading cause of pediatric malpractice suits [28]. Its precise consequences, however, have been little studied [18]. The obvious hypothesis is that the longer the tumor has to develop, the more extensive it will be (higher stage), and therefore the poorer the prognosis. Results thus far available in the literature tend to contradict this hypothesis. Only two studies are available for

medulloblastoma specifically: one found no relation in either direction between delay and survival [17], while the other reported an inverse relation between duration of symptoms and metastasis [13]. Nonetheless several factors limit the usefulness of these results: the limited numbers (<100) of pediatric patients [13,17], pooled analyses for pediatric and adult patients [13], single-center recruitment subject to selection bias [13], incomplete initial disease staging for some patients that increases the likelihood of classification bias [13], a study period partially preceding the availability of CT and MRI [13], and a lack of multivariate analyses despite the presence of potential confounders [13,17]. Finally, none of these studies analyzed the relation between time to diagnosis and either local tumor stage, complete surgical resection or neurological and cognitive sequelae.

Our objective was therefore to analyze, in a pediatric population-based study, the consequences of the time to diagnosis of medulloblastoma on initial tumor stage, survival, and neuropsychological and neurological outcome, while taking confounding factors into account.

Methods

Patients

We conducted a multicenter historic population-based cohort study that included all patients in one French region (Ile-de-France, the Paris metropolitan region) who were younger than 15 years when diagnosed with a histologically-confirmed medulloblastoma from 1990 through 2005. The study has been described in detail elsewhere [25]. The geographic exhaustiveness of the recruitment was verified from the French National Registry of Childhood Solid Tumors [29,30].

Data collected

We collected the following data from each medical file in the neurosurgery and oncology departments: age, sex, symptoms, the radiologic and pathology characteristics of the tumor (standard or nodular/desmoplastic histology [31,32], the latter referred to hereafter as desmoplastic), local and metastatic staging, postoperative status (posterior fossa syndrome), vital status and neurological outcome at last follow-up (full scale intelligence quotient (IQ) score and neurological examination, classified into 3 groups: strictly normal neurological examination; moderate and unilateral dysmetria without functional consequence; or neurological disability). Pathologists at each hospital (sites of the neurosurgery and oncology departments) confirmed all histological diagnoses of biopsy or resection samples within days of the radiological diagnosis. The time to diagnosis, expressed in days, was defined as the interval between the first symptom attributable to the disease and the date of diagnosis (date of brain imaging). When ambiguous (for 2% of patients), it was independently evaluated by 3 of the authors, who reached a consensus.

Tumor stage was assessed: (1) by cerebral MRI, before and shortly after surgery, to determine the completeness of the resection, (2) pre- or postoperative spinal MRI, and (3) a postoperative lumbar puncture to look for metastasis. All patients had a complete staging work-up, except one who died within 24 hours of surgery. Based on the surgical report and early postoperative imaging, the initial disease stage was classified by the T stage according to the Chang-Harisiadis classification [33,34] and according to the classification of risk groups recognized by the International Society of Pediatric Oncology: standard risk (complete resection), local high risk (incomplete resection), and metastatic high risk [11]. The tumor volume was calculated according to the formula for the volume of an ellipsoid: $4\pi/3 \times (\text{height} \times \text{width} \times \text{depth})/8$.

During the study period, patients were treated with surgery, chemotherapy, and radiotherapy according to the national or European protocols [3–5,35–37].

Statistical analyses

First, we described the demographic and tumor characteristics and the time to diagnosis. Second, we studied the relation between this prediagnosis interval and initial severity factors (metastasis, tumor volume, T stage and completeness of resection) by univariate (Kruskal-Wallis test) and multivariate analysis, taking into consideration the cofactors of interest, by either stratification or adjustment in a backward stepwise logistic regression model. Third, we studied the relations between time to diagnosis, survival, and neurological and neuropsychological outcome. These analyses were performed first for the entire population (Kaplan-Meier method and logrank test), then after stratification for the identified prognostic factors, and finally by adjustment for the cofactors of interest in a Cox model. One of the Cox models was constructed by adjusting the relation between time to diagnosis and survival by a propensity score for a long prediagnosis interval [38], calculated by the logistic regression equation produced at stage 2. The time to diagnosis was used as a binary variable after dichotomization around the median or as a continuous variable (after testing linearity). Age was dichotomized around 5 years, in view of the difference in treatment around this age [4,5]. Statistical analyses were performed with STATA (StataCorp.).

Ethics Statement

The Institutional Review Committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France III) stated that “this research was found to conform to scientific principles and ethical research standards and to the laws and regulations of France” and specifically approved this study. Written informed consent of the patients or their parents was not judged necessary for this kind of retrospective study. Data were anonymized before the clinical records were included.

Results

Population, distribution of time to diagnosis

Examination of the diagnostic code lists showed 170 patients eligible for this study. Of these 170 eligible files, 4 (2%) were lost or incomplete. The analysis therefore concerned 166 patients, 72% of whom were boys. Median age at the first symptom was 6 years (interquartile range (IQR): 4–9) and 31% were younger than 5 years.

The patients had a local tumor in 62% (standard risk 40%, local high risk 22%) and a metastatic tumor in 38% of cases. The median tumor volume was 33 cm³ (IQR 22–42). Staging showed 2% of the children had T1 local tumors, 27% T2, 15% T3A, 39% T3B, and 17% T4. The surgeon observed fourth ventricle floor invasion in 47% of the 161 cases for which surgery was performed. Resection was complete in 52% of cases. The histologic type was standard for 78%, desmoplastic for 22%, and large-cell anaplastic for one patient (pooled with the “standard histology” patients for subsequent analysis).

Time to diagnosis was determined in all cases. Its median was 65 days (IQR 31–121, range 3–457). We have previously described its distribution in detail [25]. After dichotomization (table 1), a prediagnosis interval greater than the median of 65 days (hereafter, a long interval or time to diagnosis) was associated with a standard histologic type (vs desmoplastic) and with psychological symptoms (such as impaired school performance, behavioral problems, depression, or anxiety). The patients younger

Table 1. Relation between time to diagnosis (TtD) and clinical and tumor characteristics.

Characteristics	n	median TtD (days)	short TtD		p [§]	long TtD		OR [95% CI]	p [±]	ORa [95% CI] ^a	p [‡]
			<65 days (n = 83)	>65 days (n = 83)		<65 days (n = 83)	>65 days (n = 83)				
Age at diagnosis											
<5 years	51	55	0.03	21		30	21	1.7 [0.8, 3.4]	0.13	1.3 [0.6, 2.7]	0.5
>5 years	115	77		62		53	62				
Psychological signs** : impaired school performance, depression, behavioral problems, anxiety											
absent	122	60	0.001	68		68	54	2.4 [1.1, 5.3]	0.01	2.5 [1.1, 5.6]	0.03
present	44	91		15		15	29				
Tumor characteristics											
standard histology	129	61	0.01	70		70	59	2.4 [1.03, 5.5]	0.03	2 [0.8, 4.7]	0.12
desmoplastic	36	112		12		12	24				
metastatic tumor	62	31	<10 ⁻⁴	49		49	13	8 [3.6, 18]	<10 ⁻⁶	7.6 [3.6, 16.4]	<10 ⁻³
local tumor	103	91		33		33	70				
missing data*	1			1		1	0				

§Degree of significance of nonparametric test (Mann Whitney or Kruskal-Wallis) of the distribution of time to diagnosis.

^{||}Odds Ratio [95% confidence interval].

[±]Degree of significance of the chi-2 test or Fisher's exact test.

^{||a}adjusted Odds Ratio [95% confidence interval].

[‡]Degree of significance of the coefficient of the logistic regression test.

*One patient died within 24 h of surgery, before spinal MRI, and was excluded from the analysis.

**The data concerning psychological signs have been previously published [25].

doi:10.1371/journal.pone.0033415.t001

than 5 years at diagnosis had a significantly shorter interval (median 55 vs 77 days, $p=0.03$), but after dichotomization (table 1), an interval greater than the median of 65 days was not statistically associated with an age older than 5 years ($p=0.13$).

Relations between time to diagnosis, tumor stage, and cofactors

The children with metastatic disease had a significantly shorter prediagnosis interval than those with local tumors (median 31 vs 91 days, $p<10^{-4}$; figure 1, table 1). Overall, tumor volume was significantly larger for the patients with a long time to diagnosis (median tumor volume 34 vs 27 cm^3 , $p=0.002$; table 2). We did not find a statistically significant ($p>0.2$) association between time to diagnosis and any of the other factors related to local extension (T stage and fourth ventricle floor invasion) or completeness of surgical resection.

For the 103 patients (62%) without metastatic disease (table 2), we did not find a significant association between time to diagnosis and local extension (volume, T stage, or fourth ventricle floor infiltration). Similarly there was no association with the completeness of surgical resection among the 102 who had surgery (that is,

prediagnosis interval did not differ for standard risk and high-risk local tumors: 89 vs 92 days, $p>0.2$). For the 62 patients (38%) with metastatic disease, local extension was significantly greater for long prediagnosis intervals: the tumor volume was larger, the T stage more advanced, and fourth ventricle floor infiltration more frequent (table 2). Of the 58 patients with metastatic disease who had surgery, the median prediagnosis interval was 26 days for those with complete resection and 41 days for incomplete resection ($p=0.05$).

After adjustment by logistic regression for all of the potentially explanatory factors associated with a long prediagnosis interval in the univariate analysis with a p value <0.2 (i.e., age older or younger than 5 years, psychological symptoms, histologic type, and metastasis), two factors were significantly and independently associated with an interval longer than the median: psychological symptoms (adjusted odds ratio (ORa) = 2.5 [1.1–5.6]; $p=0.03$) and the absence of metastasis (ORa = 7.6 [3.6–16.4]; $p<10^{-3}$). The associations with age and histologic type were not statistically significant after adjustment (table 1). The four variables above and the exact coefficients of the logistic regression equation were used to construct the propensity score for long time to diagnosis used below.

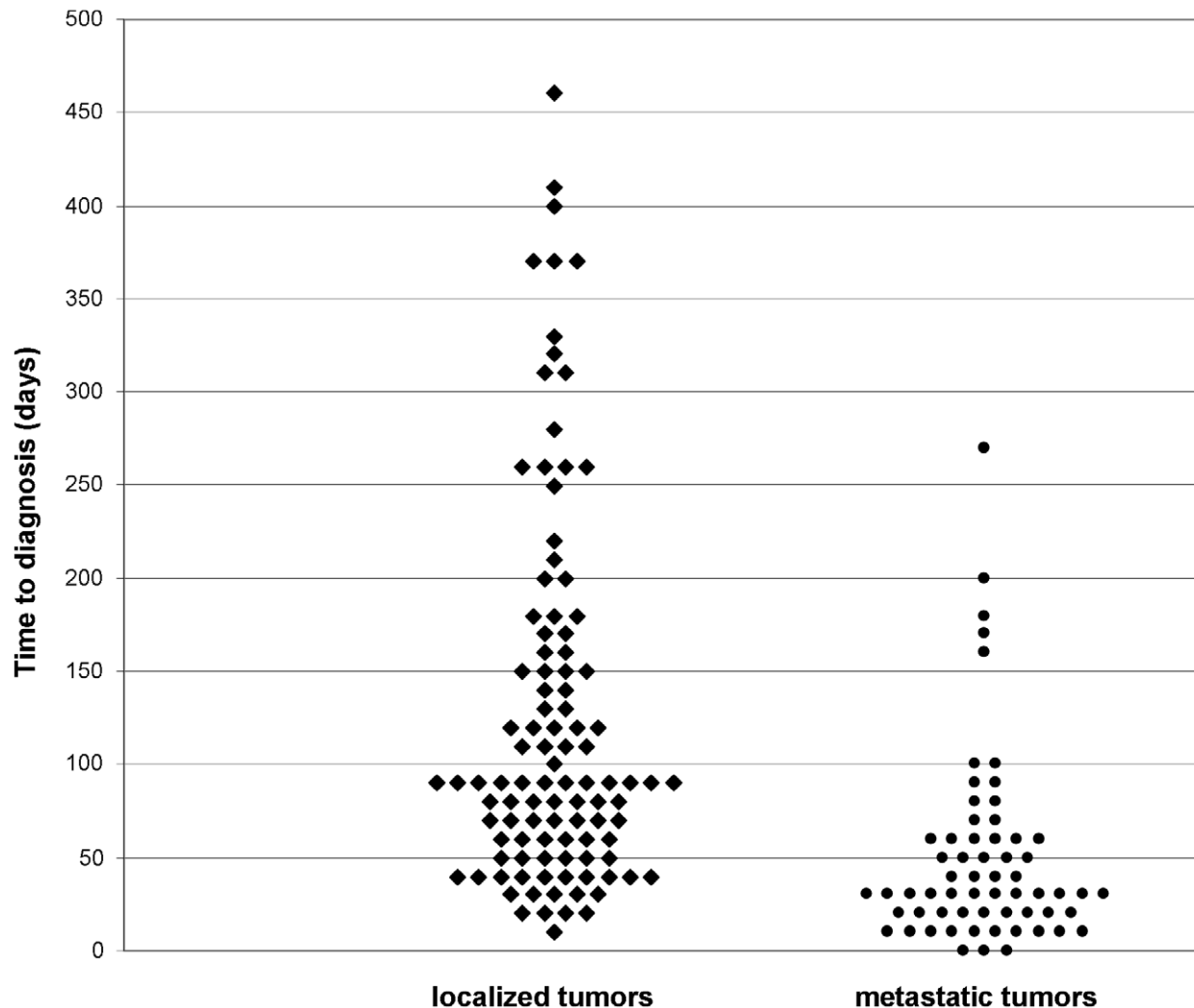


Figure 1. Distribution of time to diagnosis according to the presence of metastatic disease ($p<10^{-4}$).

doi:10.1371/journal.pone.0033415.g001

Table 2. Relation between time to diagnosis (TtD) and local extension.

Local extension	all patients			metastatic tumors			local tumors		
	n	median TtD (days)	p*	n	median TtD (days)	p*	n	median TtD (days)	p*
tumor volume									
small (<1 st tercile)	55	45	0.002	20	23	0.005	34	71	0.10
intermediate (2 nd to 3 rd tercile)	55	69		21	33		34	118	
large (>3 rd tercile)	56	86		21	49		35	94	
stage of local extension[‡]									
T 1 or T2	49	75	0.35	12	13	0.01	36	139	0.15
T 3A	25	62		8	27		17	76	
T 3B	64	61		34	41		30	80	
T 4	28	84		8	45		20	95	
infiltration of the 4th ventricle floor									
not invaded	85	68	0.37	20	24	0.006	64	92	0.29
invaded	76	62		38	44		38	87	
no surgery	5	41		4	29		1	96	
tumor resection									
complete (according to surgeon and imaging)	86	65	0.43	19	26	0.05	66	92	0.72
incomplete	75	69		39	41		36	89	
no surgery	5	41		4	29		1	96	

*Degree of significance of nonparametric test (Mann-Whitney or Kruskal-Wallis) of the distribution of time to diagnosis.

‡Local extension stages according to Chang-Hariadiadis classification [33,34].

doi:10.1371/journal.pone.0033415.t002

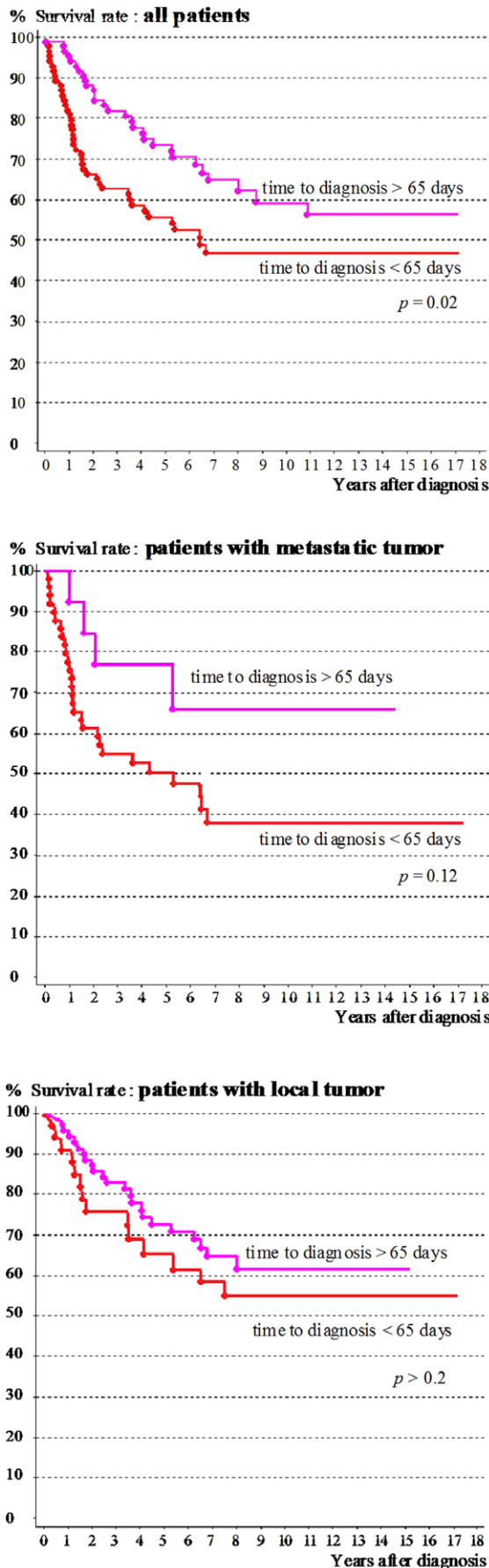


Figure 2. Survival according to time to diagnosis (more or less than the median of 65 days).

doi:10.1371/journal.pone.0033415.g002

Relations between time to diagnosis, survival, and cofactors

No patients were lost to follow-up. At the last follow-up, 96 patients (58%) were still alive. The median follow-up was 7 years (IQR 5–12 years, range 3–17 years). All survival rates reported below are 10-year rates. The survival of patients with a long time to diagnosis was significantly better than that of patients with a short prediagnostic interval (60 vs 47%, relative risk (RR) = 1.8 [1.2, 2.8], $p = 0.02$; figure 2). Survival rates were significantly better for patients older than 5 years, those without metastatic disease, those with desmoplastic tumors and those with complete tumor resection (table 3).

After stratification by age, survival rates for the children younger than 5 years were best for those with a long time to diagnosis (67 vs 29%, RR = 3.6 [1.4, 8.9], $p = 0.03$); for those older than 5 years, survival did not differ significantly according to the length of this interval (57 vs 56%, RR = 1.1 [0.6, 2.1], $p > 0.2$). Stratification by metastatic disease showed that survival for the patients with metastatic tumors was 66% among those with a long interval vs 38% for those with shorter ones, but this difference was not statistically significant (RR = 2.2 [0.8, 6.4], $p = 0.12$); for patients without metastatic disease, survival did not differ significantly according to prediagnosis interval (62 vs 55%, RR = 1.1 [0.6, 2.3], $p > 0.2$). After stratification by histologic type, survival was better in the group with standard tumor histology when their time to diagnosis was longer than the median (55 vs 42%, RR = 1.8 [1.1, 3.1], $p = 0.02$); in the group with a desmoplastic tumor (36 patients), survival did not differ significantly according to this duration (72 vs 71%, RR = 1 [0.3, 3.7], $p > 0.2$). After stratification by completeness of the resection, survival among the patients with incomplete resection or no surgery was better for those with a long interval (54 vs 36%, RR = 2.0 [1.1, 3.8], $p = 0.02$); for the patients with complete resection, survival did not differ significantly according to time to diagnosis (65 vs 57%, RR = 1.5 [0.73, 3.1], $p > 0.2$).

After adjustment in a Cox model for the covariables of interest associated with survival in the univariate analysis with a p value < 0.20 (i.e., time to diagnosis, age, metastasis, histology, and complete resection), only age older than 5 years was independently associated with survival (adjusted relative risk (RRa) = 1.7 [1.0, 2.8], $p = 0.04$). Survival was not significantly associated with time to diagnosis, metastasis, complete resection, or histologic type (table 3). In two other models, supplementary adjustment for the use of radiotherapy (upfront, delayed or omitted in some children under 5), or for the propensity score did not significantly change the relation between time to diagnosis and survival (RRa = 1.6 [0.9, 2.8], $p = 0.10$ and RRa = 1.5 [0.8, 2.5], $p = 0.17$, respectively). Using time to diagnosis as a continuous variable did not significantly change the results either.

Relations between time to diagnosis, IQ score, and neurological disability

Postoperative posterior fossa syndrome was described for 23% of the patients. The neurological examination of the 96 survivors was strictly normal for 30% of patients, showed moderate and unilateral dysmetria without functional consequence for 36%, and neurological disability for 33%. The median IQ score for the 80 (83%) of the 96 survivors for whom the IQ score was available was 78 (IQR: 68–94; range 42–131).

Table 3. Survival according to age, tumor characteristics, and time to diagnosis (TtD).

Characteristics	n (total = 166)	10-year survival (%)	relative risk		adjusted relative risk	
			[95% CI]	p*	[95% CI]	p*
			univariate analysis		multivariate analysis [‡]	
TtD < median (65 days)	83	47	1.8 [1.2, 2.8]	0.02	1.5 [0.8, 2.5]	0.17
≥ median	83	60				
Age at diagnosis < 5 years	51	45	1.9 [1.2, 3.1]	0.007	1.7 [1.0, 2.8]	0.04
> 5 years	115	57				
Metastatic tumor [§]	62	43	1.8 [1.1, 2.9]	0.01	1.3 [0.7, 2.2]	0.4
Localized tumor	103	59				
Standard histology	130	48	2.1 [1.1, 4.1]	0.03	1.7 [0.9, 3.4]	0.12
Desmoplastic histology	36	72				
Incomplete resection or no surgery	80	44	1.7 [1.1, 2.7]	0.03	1.6 [0.9, 2.6]	0.09
Complete tumor resection	86	68				
Tumor volume > median (33 cm ³)	83	53	1.1 [0.7, 1.8]	0.6	-	-
< median	83	54				

*Degree of significance of the Logrank test.

[‡]Cox model with adjustment for the following covariables: TtD less than or more than the median of 65 days, age older or younger than 5 years, desmoplastic or not histology, metastatic or localized tumor.

[§]One patient died within 24 h of surgery, before spinal MRI, and was thus excluded from the analysis.

doi:10.1371/journal.pone.0033415.t003

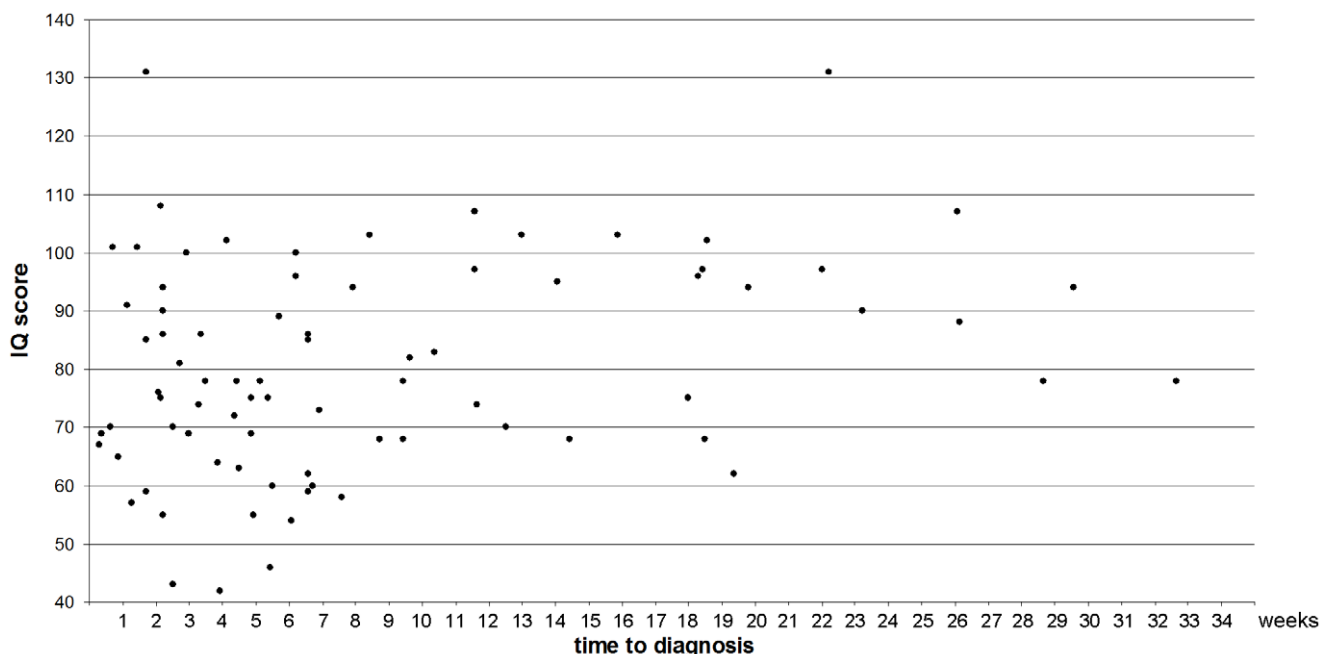
The presence of postoperative posterior fossa syndrome was associated with a significantly shorter time to diagnosis (median 50 vs 75 days, $p = 0.02$). The time to diagnosis was not significantly different ($p > 0.2$) between patients with normal neurological findings, with moderate and unilateral dysmetria without functional consequence, or with neurological disability (median 87 vs 72 vs 72 days, respectively). The IQ score was significantly associated with the prediagnosis interval, both after linear regression (figure 3, $p = 0.01$), following transformation with a

fractional polynomial, and after adjustment for age, radiotherapy dose, and the covariables mentioned above ($p < 0.05$).

Discussion

Main results

We found complex and often inverse relations between a longer time to diagnosis of medulloblastoma in children, the initial severity factors, and survival. A long prediagnosis interval was

**Figure 3.** IQ score according to time to diagnosis ($p < 0.05$, see text).

doi:10.1371/journal.pone.0033415.g003

associated with a larger tumor volume, a lower frequency of metastasis, desmoplastic histology, and longer survival in the univariate analysis but not after adjustment. The time to diagnosis was significantly associated with IQ score among survivors. No significant relation was found between the time to diagnosis and neurological disability. In the 62 patients with metastatic disease, a long prediagnosis interval was associated with a more advanced T stage, fourth ventricle floor invasion, and incomplete surgical resection; it nonetheless did not influence survival significantly in this subgroup.

Hypothesis

The inverse relation between time to diagnosis and severity of disease may be explained by the type of tumor progression. Rapidly growing and metastatic tumors might produce swift and intense clinical signs, leading to rapid consultation and diagnosis, but for a very advanced tumor. Inversely, local tumors that grow slowly might cause relatively mild and very progressive clinical signs that would lead to a long period of development before diagnosis. Recent studies of patients with medulloblastoma indicate that outcome is determined much more by underlying molecular biology [39] than clinical factors such as time to diagnosis.

Study limitations

Our population-based cohort allowed us to avoid the recruitment bias of single-center studies. The principal limitation of the study is its retrospective nature. Nonetheless the data came from multiple sources and the time to diagnosis was ambiguous for only 2% of patients. Disease extension was determined in all but one patient (<1%), based on standardized measurement methods (imaging). No patients were lost to follow-up. Most studies of time to diagnosis are retrospective, which may lead to some bias, but it is non-differential bias.

Our results are consistent with those of a previous study about the relation between short prediagnostic intervals and metastasis [13]: we confirmed their results in this more recent, larger and exclusively pediatric population-based study that took confounding factors into account and analyzed the consequences for initial tumor stage and survival. Finally, we found the same demographic, clinical, tumor, and prognostic characteristics as in other series of medulloblastoma in children [9–15,40].

Ethical and legal issues

The results of our study suggest that the time to diagnosis of medulloblastoma is related more to the properties of the tumor

than to suboptimal care by either parents or healthcare personnel. This information should reassure parents who feel guilty about the delay until the first consultation for symptoms finally attributed to the medulloblastoma, a delay sometimes attributable to their psychological or banal nature [23,25]. Parents, in their quest to determine the origin of the disease, feel remorse and guilt for having neglected the initial symptoms, especially when the disease outcome is unfavorable [26]. The diagnosis delay associated with the physician is equally the source of painful regret [26] as well as lawsuits [28]. Our study suggests that there is no simple causal relation between time to diagnosis and harm or damage, even in cases of metastasis, incomplete resection, or large tumor volume. This finding is highly pertinent in a medical malpractice system based on tort law [28], even if the complaint alleges specific acts, of negligence for example, by the doctor rather than the length of the delay alone. Moreover, the length of the diagnosis delay depends on two separate factors: the patient delay, that is, the time interval between the onset of symptoms and the first presentation to a healthcare professional, and the doctor delay, that is, the time interval between the first medical consultation and the final diagnosis. In our study, the median duration of the latter was 30 days and accounted for slightly under half (46%) of the total delay. However, because these data were available for only 40% of the files, they were not analyzed in detail. Finally, the conclusions about the individual consequences of a given diagnosis delay may well differ from the conclusions drawn from the analysis of a cohort of patients.

Conclusion

Although a longer time to diagnosis may not be related to inferior prognosis, we cannot and do not claim that a “longer than necessary” time to diagnosis will not lead to high-risk disease, need for more intensive therapy, and possibly a worse outcome. The inverse association between time to diagnosis and prognosis in a group of patients does not mean that a delay in diagnosis can have no consequences for an individual patient. Moreover, a rapid diagnosis shortens children’s suffering and helps prevent parents’ loss of confidence in the health care system [26].

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: J-FB MC JG. Performed the experiments: J-FB MC. Analyzed the data: J-FB MC JG. Contributed reagents/materials/analysis tools: FD DV-C BL SG OD NA SP. Wrote the paper: J-FB MC JG FD.

References

- Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, et al. (2004) Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Cancer* 43: 749–757.
- Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, et al. (2008) Childhood cancer survival in France, 1990–1999. *Eur J Cancer* 44: 205–215.
- Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, Tubiana AL, Kalifa C, et al. (2006) Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: a SFOP study. *Eur J Cancer* 42: 3004–3014.
- Grill J, Sainte-Rose C, Jouve A, Gentet JC, Lejars O, et al. (2005) Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 6: 573–580.
- Oyharcebal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C, et al. (2005) Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 23: 4726–4734.
- Grill J, Renaux VK, Bulteau C, Viguier D, Levy-Piebois C, et al. (1999) Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 137–145.
- Frangé P, Alapetite C, Gaboriaud G, Bours D, Zucker JM, et al. (2009) From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000). *J Neurooncol* 95: 271–279.
- Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlmann G (2008) Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol* 23: 178–183.
- Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW (2004) Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 21: 37–48.
- Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ (1991) Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 119: 725–732.
- Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G (1993) Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 68: 771–774.
- Thulesius H, Pola J, Hakansson A (2000) Diagnostic delay in pediatric malignancies—a population-based study. *Acta Oncol* 39: 873–876.
- Halperin EC, Watson DM, George SL (2001) Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 91: 1444–1450.
- Flores LE, Williams DL, Bell BA, O'Brien M, Ragab AH (1986) Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Am J Dis Child* 140: 684–686.
- Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltschauser E, Grotzer MA (2002) Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 161: 663–667.
- Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ (2002) Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern

- Canadian geographic study. *Neurosurgery* 51: 365–372; discussion 372–363.
17. Kukul K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA, Grotzer MA (2009) Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 168: 303–310.
 18. Dang-Tan T, Franco EL (2007) Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 110: 703–713.
 19. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR (2006) The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 91: 502–506.
 20. Keene DL, Hsu E, Ventureyra E (1999) Brain tumors in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 20: 198–203.
 21. Loh AH, Ha C, Chua JH, Seow WT, Chan MY, et al. (2009) Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol* 31: 734–738.
 22. Klein-Gelink J, Pogany L, Mery LS, Barr RD, Greenberg ML (2006) Impact of age and diagnosis on waiting times between important healthcare events among children 0 to 19 years cared for in pediatric units: the Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. *J Pediatr Hematol Oncol* 28: 433–439.
 23. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M (1996) Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 74: 148–151.
 24. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, et al. (2008) Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer* 51: 468–474.
 25. Brasmé JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, et al. (2011) Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 171: 25–32.
 26. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D (2001) Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 357: 670–674.
 27. Hoven E, Anclair M, Samuelsson U, Kogner P, Boman KK (2008) The influence of pediatric cancer diagnosis and illness complication factors on parental distress. *J Pediatr Hematol Oncol* 30: 807–814.
 28. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Pruvost I, Bons-Letouzey C, Amalberti R, et al. (2010) Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France. *Arch Dis Child* 96: 127–130.
 29. Sommelet D, Clavel J, Lacour B (2005) [Contribution of national paediatric cancer registries to survey and research]. *Arch Pediatr* 12: 814–816.
 30. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, et al. (2010) Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev* 19: 173–181.
 31. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (1993) The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 3: 255–268.
 32. Kleihues P, Sobin LH (2000) World Health Organization classification of tumors. *Cancer* 88: 2887.
 33. Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr. (1969) An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 93: 1351–1359.
 34. Harisiadis L, Chang CH (1977) Medulloblastoma in children: a correlation between staging and results of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 833–841.
 35. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, et al. (2010) HIT - SIOP PNET4- A randomised multicentre study of hyperfractionated versus standard radiotherapy in children with standard risk medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 55: abstract O78.
 36. Dufour C, Couanet D, Figarella-Branger D, Carrie C, Doz F, et al. (2008) Sequential high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Neuro-Oncology* 10: 488 (abstract).
 37. Dufour C, Couanet D, Figarella-Branger D, Carrie C, Doz F, et al. (2008) Sequential high-dose chemotherapy and reduced craniospinal irradiation in young children with metastatic medulloblastoma. *Neuro-Oncology* 10: 423 (abstract).
 38. D'Agostino RB, Jr. (2007) Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation* 115: 2340–2343.
 39. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, et al. (2011) Medulloblastoma Comprises Four Distinct Molecular Variants. *J Clin Oncol* 29(11): 1408–1414.
 40. Alston RD, Newton R, Kelsey A, Newbould MJ, Birch JM, et al. (2003) Childhood medulloblastoma in northwest England 1954 to 1997: incidence and survival. *Dev Med Child Neurol* 45: 308–314.

Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Letter to the Editor

Evidence of increasing mortality with longer time to diagnosis of cancer: Is there a paediatric exception?



Jean-Francois Brasme^{a,b,c,*}, Jacques Grill^{c,d}, Nathalie Gaspar^{c,d}, Odile Oberlin^{c,d}, Dominique Valteau-Couanet^{c,d}, Martin Chalumeau^{a,b,e}

^a Inserm U953, Epidemiological Research Unit on Perinatal, Women's and Children's Health, Maternité de Port Royal, 53 Avenue de l'Observatoire, 75014 Paris, France

^b Université Paris Descartes, 12 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris, France

^c Université Paris Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin Bicêtre, France

^d Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France

^e Department of General Pediatrics, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

To the Editor,

The literature on delayed diagnosis of cancers, a source of remorse and sometimes lawsuits [1–3], has increased. For some cancers, the time to diagnosis (TtD) may worsen the risk of mortality. For others, TtD and survival seem to have no statistically significant relation [1] or may even have a paradoxical inverse relation: extended TtD associated with better outcome such as less frequent metastasis [4] or increased survival [4,5]. The persistence of such paradoxical associations after adjustment for confounding factors is probably due to residual confounding with the type of tumour progression, since there is no possible causal link between long TtD and better outcome. Rapidly growing and metastatic tumours might produce swift and intense clinical signs, thus leading to rapid consultation and diagnosis, but for very advanced tumours. Conversely, slow-growing tumours might cause mild and progressive clinical

signs that would lead to a long period of development before diagnosis.

We read with great interest the recently published article of Tørring et al. [6], reporting the association between TtD and 5-year mortality for the five most common adult cancers in Denmark. Mortality ratios were estimated as a function of TtD using restricted cubic splines, and analyses revealed U-shaped associations between TtD and mortality for many cancers (Fig. 1): increased mortality for patients with very short TtD (probably related to aggressive disease), decreased mortality for patients with intermediate TtD, and increased mortality for patients with extended TtD (probably because delayed diagnosis may lead to more severe disease). In the discussion section, the authors compared their findings with those from other studies: ‘Many studies have reported high mortality for patients with short diagnostic delays in various types of cancer. In many cases, authors seem unprepared for meeting contradictory results. Instead of questioning the design, many ignore statistically significant reverse effects and claim that the time duration of the diagnostic and treatment processes is too short to have any clinical relevance.’ One reference reports our population-based study on 166 children with

* Corresponding author at: Inserm U953, Epidemiological research unit on perinatal, women's and children's health, Maternité de Port Royal, 53 avenue de l'Observatoire 75014 Paris, France. Tel.: +33 142345570; fax: +33 143268979.

E-mail address: jean-francois.brasme@inserm.fr (J.-F. Brasme).

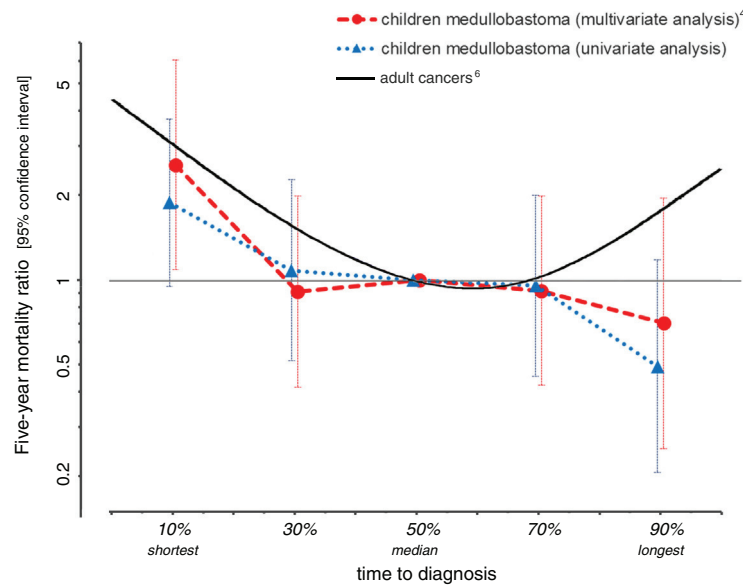


Fig. 1. Estimated 5-year mortality ratios as a function of time to diagnosis for children with medulloblastoma (blue and red curves), adjusted for confounding factors (age, metastasis, histological subtype and complete resection) [4] and adult cancers combined (adjusted for Charlson Comorbidity Index, age and sex) [6]. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

medulloblastoma [4]. In this study, a long TtD ($>$ median) was associated with extended survival in the univariate analysis (relative risk 1.8 [95% confidence interval: 1.2; 2.8]) but not after adjustment for confounding factors such as age, metastasis, histological subtype and complete resection (adjusted relative risk 1.5 [0.8; 2.5]). Similar results were obtained when TtD was treated as a continuous variable using fractional polynomials, in univariate and multivariate analyses (coefficient in the multivariate analysis -0.0036 [-0.0076 ; 0.0004]).

Restricted cubic splines and fractional polynomials are both recommended to deal with continuous variables [7]. Our statistical methods allowed us to identify any ‘statistically significant reverse effects’, contrary to what was suggested by Tørring et al., and we would have been able to show any U-shape association between TtD and survival. We have performed post hoc analyses of 5-year hazard ratios for each quintile of TtD, using exactly the same graphical and statistical approach as Tørring et al. The mortality ratio was highest for patients with the shortest TtD and then decreased, without a U-shape relation, in neither uni- nor multivariate analyses (Fig. 1). Even if we had less statistical power than the Tørring et al. study, the decrease in mortality ratio for patients with the longest TtD does not plead for a U-shape relation. We also studied the TtD of the second most frequent bone tumour in children and adolescents, Ewing tumour, based on data from a prospective multicenter study of 436 patients: analysis of TtD as a binary variable and as a continuous variable did not reveal any significant association with survival, and analysis of the 5-year hazard ratio for each decile of TtD did not show

any U-shape association between TtD and survival [8]. The conclusions of Tørring et al. on a U-shape relation may not apply to medulloblastoma and Ewing sarcoma, the paediatric tumours with among the longest TtDs. Regardless of this lack of relation, early diagnosis of such diseases remains a primary goal, particularly to alleviate the psychological consequences of delayed diagnosis and treatment [3].

We emphasise the interest of the statistical and graphical methods Tørring et al. used for studying the consequences of diagnostic delays of cancer [6,9]: such an approach allows for unmasking the apparent absence of a relation between TtD and severity of disease. In a recent review, we showed that most of the studies investigating TtD in paediatric cancers did not use TtD as a continuous variable and/or did not adjust the associations between TtD and outcome for confounding factors [1]. The methodological quality of studies investigating diagnosis delay need to be improved. Guidelines for the conduct and reporting of such studies were recently published [9,10].

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 2012;13:e445–59.
- van Breest Smalenburg V, Setz-Pels W, Groenewoud JH, et al. Malpractice claims following screening mammography in The Netherlands. *Int J Cancer* 2012;131:1360–6.

- [3] Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001;357:670–4.
- [4] Brasme JF, Grill J, Doz F, et al. Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS One* 2012;7:e33415.
- [5] Crawford SC, Davis JA, Siddiqui NA, et al. The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland. *BMJ* 2002;325:196.
- [6] 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* 2013;2187–98.
- [7] Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006;25: 127–41.
- [8] Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to diagnosis of Ewing sarcoma in children is associated with tumoral volume but not with metastasis or survival: a prospective multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(Suppl. 3):S26 [abstract].
- [9] Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2012;106:1262–7.
- [10] Launay E, Morfouace M, Deneux-Tharaux C, Gras le-Guen C, Ravaud P, Chalumeau M. Quality of reporting of studies evaluating time to diagnosis: a systematic review in paediatrics. *Arch Dis Child*, 2013 [Epub ahead of print].

Annexe 3 : article + lettre à l'éditeur et réponse issus du chapitre III
(Délais diagnostiques des sarcomes d'Ewing)

Time to Diagnosis of Ewing Tumors in Children and Adolescents Is Not Associated With Metastasis or Survival: A Prospective Multicenter Study of 436 Patients

Jean-François Brasme, Martin Chalumeau, Odile Oberlin, Dominique Valteau-Couanet, and Nathalie Gaspar

Jean-François Brasme, Martin Chalumeau, INSERM U953; Jean-François Brasme, Martin Chalumeau, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Jean-François Brasme, Martin Chalumeau, Université Paris Descartes, Paris; Jean-François Brasme, Odile Oberlin, Dominique Valteau-Couanet, Nathalie Gaspar, Institut Gustave Roussy, Villejuif; Jean-François Brasme, Odile Oberlin, Dominique Valteau-Couanet, Nathalie Gaspar, Université Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Published online ahead of print at www.jco.org on May 19, 2014.

Supported by educational grant of Ecole Doctorale 420 from the Paris-Sud University (J.F.B.) and a grant from the Bettencourt Foundation (Inserm U953).

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Jean-François Brasme, MD, Inserm U953, Epidemiological Research Unit on Perinatal, Women's, and Children's Health, Maternité de Port Royal, 53 avenue de l'Observatoire 75014 Paris, France; e-mail: jean-francois.brasme@inserm.fr.

© 2014 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/14/3299-1/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8058

ABSTRACT

Purpose

The time to diagnosis (TtD) of Ewing tumors is one of the longest among pediatric tumors. Its precise consequences, however, have not been studied well. We analyzed the distribution of TtD for Ewing tumors in children and adolescents and its association with clinical features, tumor characteristics, surgical outcome, and long-term survival.

Patients and Methods

We analyzed prospectively collected data from two multicenter clinical trials of patients younger than 21 years old who had Ewing bone tumors treated in France between 1988 and 2000. Clinical and tumoral features, TtD, and outcome associations were studied by univariable and multivariable analyses.

Results

The median TtD for the 436 patients was 70 days (interquartile range, 27 to 146 days), with no significant decrease during the study period ($P > .2$). The factors associated with long TtD were older age and some tumor sites (pelvis, extremities of limbs). Increased tumor volume and decreased histologic response to chemotherapy were associated with long TtD on univariable analysis ($P < .05$) but not after adjustment. Presence of a nerve or spinal-cord compression at diagnosis, presence or site of metastasis, surgical treatment, mutilating surgery, complete resection, or survival were not associated with TtD.

Conclusion

TtD of Ewing tumors was long, especially for adolescents and for certain tumor sites, and did not improve over time. But TtD was not associated with metastasis, surgical outcome, or survival. These findings could be used to comfort parents at diagnosis and in expert testimony produced for malpractice claims.

J Clin Oncol 32. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Ewing tumors are the second most frequent bone tumors in children and adolescents.^{1,2} Despite progress in treatment, the prognosis remains poor for large and unresectable or metastatic tumors.^{3,4} The time to diagnosis (TtD) for Ewing tumors is one of the longest among pediatric tumors, with reported medians from 3 to 6 months.⁵⁻¹¹ Delayed diagnosis causes remorse for physicians and parents¹² and is a leading cause of malpractice claims.⁵ Nevertheless, Bacci et al^{13,14} found a paradoxical inverse relationship between TtD and the presence of metastases, and three other studies did not find a statistically significant relationship between TtD and survival.^{7,9,11} The paradoxical relationship between long TtD and less frequent metastases, as found by Bacci et al,^{13,14} is probably as a result of residual

confounding with the type of tumor progression, because there is no possible causal link between long TtD and better outcome: delaying the diagnosis cannot in itself improve the outcome. Rapidly growing and metastatic tumors might produce swift and intense clinical signs, thus leading to rapid consultation and diagnosis, but only for very advanced tumors. Conversely, slow-growing tumors might cause mild and progressive clinical signs that would lead to a long period of development before diagnosis.

These studies were limited by the small number of patients ($n < 50$),^{7,11,15,16} that they were single-center^{7,13,14} or retrospective,^{7,9,11,15,16} that they pooled analyses for pediatric and adult patients^{9,11,13-16} or for several types of bone tumors,^{7,15} that they were restricted to a specific site (pelvic¹¹ or rib¹⁶ tumors), and/or that they lacked multivariable analyses

despite the presence of potential confounders.^{7,9,11,14-16} Thus, their findings must be confirmed. Moreover, we lack data on the relationship between TtD and other prognostic factors, such as site of metastasis, tumor volume, histologic response to chemotherapy, or surgical outcome.

Therefore, our goal was to study the TtD of Ewing tumors in children and adolescents in terms of distribution, potential determinants, and association with clinical features, tumor characteristics, surgical outcome, and survival. We used large, national, and prospectively collected databases and took into account potential confounding factors.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

We performed an ancillary study of pooled data from two prospective multicenter clinical trials by the Société Française des Cancers de l'Enfant, EW 88³ and EW 93.¹⁷ These studies aimed to determine whether a risk-factor-adapted chemotherapy treatment would improve the outcome. Patients received the same induction chemotherapy, then a second chemotherapy depending on their response to the first, then a local therapy (surgical resection and/or radiotherapy), and finally a consolidation chemotherapy according to risk groups.^{3,17} This secondary analysis is reported according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations.¹⁸

Inclusion Criteria

Patients throughout France were included between 1988 and 2000.^{3,17} Eligible patients had primary bone tumors diagnosed as Ewing tumors or peripheral neuroectodermal bone tumors. Their diagnoses were based on histologic analyses of biopsies and a panel of reference pathologists reviewed the material to confirm the diagnoses.^{3,17} No upper age limit prohibited participation in the main studies, but the secondary analyses were limited to patients younger than 21 years old.¹⁹

Data Collection

The following data were prospectively recorded at the time of diagnosis: age, sex, region of residence, symptoms and clinical signs (palpable mass, pain, fever higher than 38°C during 5 days without any identified cause, peripheral nerve compression, spinal-cord or cauda equina compression), date of onset of symptoms, date of diagnosis (ie, date of biopsy or surgery in case of initial resection), date of onset of treatment (first day of chemotherapy), tumor site, tumor volume, presence of metastases and site (lung, bones, medulla), surgical outcome (whether surgical treatment was received or not, mutilating surgery [amputation or disarticulation], completeness of resection), histologic response to chemotherapy (percentage of residual cells after chemotherapy on the surgical specimen, based on a grading system from Huvos et al²⁰⁻²²), and overall survival. Pretreatment staging procedures were as described previously^{3,17}: computed tomography scans, whole-body technetium bone scan, multiple bone-marrow aspirates, and biopsies. The TtD, expressed in days, was defined as the time from onset of symptoms to the date of diagnosis. The pretreatment interval was defined as the interval between symptom onset and the first day of chemotherapy.

Statistical Analysis

First, we described the demographic, clinical, and tumor characteristics and the distribution of TtD. Second, we studied the association of patient and tumor characteristics and TtD on univariable and multivariable analyses (logistic regression or multiple linear models). Third, we studied the associations of cofactors of interest, TtD, and survival; first, for the entire population (Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test), then, after stratification for the identified prognostic factors or after adjustments for the cofactors of interest in Cox models (after verification of the hypothesis of the proportionality of risks). Potential predictors were included if relevant, according to the literature or to oncologist experts. The multivariable analysis of the association

of TtD and outcome was also adjusted for the trial arms. TtD was considered successively as a predicted variable (to search for potential determinants of long TtD) and then as a predictor (to study the possible effect of TtD on tumor and clinical outcome). TtD was considered a continuous variable (including Kruskal-Wallis test when the distribution of TtD was compared between several groups) or after transformation with fractional polynomials (in case of deviance from linearity) of the smallest degree and with the maximum likelihood, according to the Royston et al²³ model-selection algorithm. Results for the association of TtD were also shown, for more readability, with TtD as a binary variable after dichotomization around the median. Similarly, other variables were handled continuously and as binary or categorical variables after dichotomization around the median (12 years for age) or usual thresholds (12 years for age,^{7,13} 100/200 mL for tumor volume,^{3,17} or 0/10/30% for histologic response to chemotherapy^{3,17}). For the analysis of the distribution of the TtD among regions of France, we grouped the treating centers into the eight demographic areas of France.²⁴ Data analyses involved use of R 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and STATA 9.2 (StataCorp).

The sample size of the study was a priori fixed given its design (ancillary analysis of pooled data from two prospective multicenter clinical trials). A posteriori calculations indicated that the sample size offered 80% statistical power (alpha risk, 5%) to detect a difference in TtD of at least 43 days between patients with or without metastasis and to detect a difference in 10-year survival of at least 13% between patients with TtD that was shorter or longer than the median.

Ethics Statement

Protocols EW 88³ and EW 93¹⁷ were approved by the institutional review boards of all participating centers, which included the authorization for secondary analysis. Written informed consent was obtained from the patients and/or their guardians.

RESULTS

Population and Distribution of Time to Diagnosis

Among the 455 patients younger than 21 years included in the EW88 and EW93 studies who received treatment in France, TtD could be determined for 436 patients (96%). Median age at diagnosis was 12 years (interquartile range [IQR], 9 to 15 years). Patient and tumor characteristics are listed in Table 1 and Table 2. The median follow-up period was 8.4 years (IQR, 7 to 11 years). The 5- and 10-year survival rates were 59% (95% CI, 55% to 64%) and 54% (95% CI, 49% to 59%), respectively.

The median TtD for the 436 patients was 70 days (IQR, 27 to 146 days; range, 1 to 1,461 days); 72% of patients received a diagnosis after 30 days (1 month) and 19% received a diagnosis after 182 days (6 months) after symptom onset. Length of TtD did not vary by treating center or among the eight demographic areas of France ($P > .2$) and did not decrease over time during the study period ($P > .2$; Appendix Fig A1 [online only]). The median pretreatment interval was 83 days (IQR, 38 to 157 days).

Relationship of TtD, Clinical Features, and Tumor Site

On univariable analysis, factors significantly associated with increased TtD were older age (Fig 1), presence of pain at the time of diagnosis, and site of the tumor. But increased TtD was not associated with sex, presence of a palpable mass at the time of diagnosis, presence of fever, or presence of a peripheral nerve compression or spinal-cord or cauda equina compression (Table 1). After adjustment, two factors remained significantly and independently associated with long TtD (as a continuous or binary variable): older age at diagnosis and tumor

Table 1. Association of Time to Diagnosis, Clinical Features, and Tumor Site

Characteristic	No. of Patients (N = 436)	%	Median TtD (days)	P*	No. of Patients With Short TtD (≤ 70 days; n = 218)	No. of Patients With Long TtD (> 70 days; n = 218)	OR	95% CI	P†	aOR	95% CI	P‡
Age at diagnosis, years												
< 12	207	47	45		134	73						
≥ 12	229	53	94	< .001	84	145	3.2	2.1 to 4.7	< .001§	3.1	2.1 to 4.7	< .001§
Sex												
Male	254	58	69		130	124						
Female	182	42	74	.28	88	94	1.1	0.76 to 1.6	.56	—	—	—
Palpable mass¶												
Absent	151	35	75		72	79						
Present	282	65	67	.09	145	137	0.86	0.58 to 1.3	.46	—	—	—
Pain												
Absent	53	12	46		38	15						
Present	381	88	76	.001	179	202	2.8	1.5 to 5.5	< .001	1.9	0.93 to 4.0	.08
Fever												
Absent	345	82	70		173	172						
Present	76	18	66	.30	39	37	0.95	0.58 to 1.6	.85	—	—	—
Nerve compression												
Absent	357	83	67		185	172						
Present	73	17	83	.12	31	42	1.5	0.88 to 2.4	.15	1.2	0.70 to 2.1	.47
Spinal cord or cauda equina compression												
Absent	406	94	72		202	204						
Present	28	6	56	.53	15	13	0.86	0.39 to 1.9	.70	—	—	—
Tumor site												
Hand and foot	17	4	193		3	14	4.8	1.5 to 22	.007	5.0	1.3 to 19	.02
Pelvis	105	24	95		37	68	2.0	1.2 to 3.2	.007	1.6	0.96 to 2.7	.07
Limbs	190	44	66	< .001	98	92	1			1		
Ribs or vertebrae	107	25	53		67	40	0.64	0.39 to 1.0	.07	0.58	0.35 to 0.97	.04
Skull	16	4	31		12	4	0.37	0.10 to 1.1	.11	0.56	0.15 to 2.0	.38

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; OR, odds ratio; TtD, time to diagnosis.

*Significance by nonparametric test (Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests).

†Significance by χ^2 or Fisher's exact test.

‡Significance by multivariable analysis. Analysis of TtD as a continuous variable in a multiple linear model yielded similar results.

§The associations remained significant with age as a continuous variable.

¶Analysis limited to patients with tumor of the limbs revealed significant association (median TtD, 60 days if palpable mass v 102 days if not; $P = .04$).

||Analysis limited to patients with vertebral tumor yielded similar results.

site. Tumor sites that increased TtD (listed by increasing length of TtD) were skull, ribs or vertebrae, limbs, pelvis, and hand or foot (Table 1).

Relationships of TtD, Tumor Features, and Outcome

TtD was significantly associated with tumor volume (as a continuous and binary variable) on univariable analysis but not after adjustment for age and tumor site (Table 2). The presence of pain at diagnosis was significantly associated with tumor volume (median, 139 mL with pain v 71 mL without pain; $P = 10^{-4}$). TtD did not significantly ($P > .1$) differ by presence of metastases, site of metastases (lung, bones, medulla), or whether the patient received surgical treatment (Table 2). TtD did not significantly differ by nonmutilating resection or mutilating or no surgery (median, 62 v 81 days; $P = .07$; analyses limited to patients with tumor of the limbs and hand or foot yielded similar results). Among the 274 patients who underwent surgery, TtD did not significantly differ by macroscopic completeness of the resection (median, 60 days if complete v 93 if not; $P > .2$) or between resection margins (Table 2).

Among the 253 patients who underwent surgery and had a histologic analysis of viable cells, the response to chemotherapy

was better for patients with a short TtD. The median TtD for patients with less than 10% versus $\geq 10\%$ viable cells was 55 versus 82 days, respectively ($P = .03$; Table 2). The difference was no more statistically significant with histologic grading analyzed as a continuous variable (linear regression, $P = .24$; no deviance to linearity) in four classes (median TtD: 0% viable cells, 54 days; 1% to 9% viable cells, 60 days; 10% to 29% viable cells, 81 days; $\geq 30\%$ viable cells, 82 days; $P = .11$) or by complete necrosis or not (54 days for 0% viable cells v 69 days for $\geq 1\%$ viable cells; $P = .08$). After adjustment for age, tumor site, and volume, the histologic response to chemotherapy was not significantly associated with TtD as a continuous variable ($P = .60$) or a binary variable (adjusted odds ratio, 1.3; 95% CI, 0.75 to 2.4; $P = .33$); only volume remained significantly associated with histologic response.

Survival was not significantly associated with TtD as a continuous variable (or after transformation with fractional polynomials), divided into five sections (Appendix Fig A2, online only), dichotomized at its median ($P = .17$; Fig 2), or at its 75th percentile. After adjustments in Cox models for all covariables of interest (age, tumor site, metastasis, tumor volume, surgery, resection margins, histologic response to chemotherapy, and trial arms), TtD

Table 2. Association of Time to Diagnosis, Severity of Disease, and Outcome

Characteristic	No. of Patients	%	Median TtD (days)	<i>P</i> *	No. of Patients With Short TtD (≤ 70 days)	No. of Patients With Long TtD (> 70 days)	OR	95% CI	<i>P</i> †	aOR	95% CI	<i>P</i> ‡
All patients (N = 436; short TtD, n = 218; long TtD, n = 218)												
Tumor volume, mL§												
< 200	262	62	64		142	120						
≥ 200	160	38	85	.02	70	90	1.5	1.0 to 2.3	.04	1.1	0.72 to 1.7	.63 ^a
Metastasis¶												
Absence	327	75	66		172	155						
Presence	109	25	86	.14	46	63	1.5	0.98 to 2.4	.06	1.3	0.79 to 2.1	.31 ^b
Surgery												
Performed	274	63	63		147	127						
Not performed	162	37	81	.11	71	91	1.5	1.0 to 2.2	.047	0.80	0.51 to 1.3	.34 ^b
Type of surgery												
Nonmutilating resection	264	61	62		143	121						
Mutilating resection or no surgery	172	39	81	.07	75	97	1.5	1.0 to 2.3	.03	1.3	0.82 to 2.0	.27 ^b
Patients with surgical treatment (n = 274; including those with short TtD [n = 147] and with long TtD [n = 127])												
Macroscopic resection												
Complete	253	93	60		140	113						
Incomplete	18	7	93	.36	7	11	1.9	0.73 to 5.5	.18	—	—	—
Resection margins												
R0, no residual microscopic disease	207	78	60		113	94						
R1, microscopic residual disease	41	15	61		25	16	0.77	0.39 to 1.5	.45	—	—	—
R2, gross residual disease	18	7	93	.60	7	11	1.9	0.70 to 5.1	.21	—	—	—
Histologic response to chemotherapy, % viable cells												
0 (complete necrosis)	98	39	54	.11	57	41	1			—	—	—
1-9	69	27	60		38	31	1.1	0.61 to 2.1	.69			
10-29	34	13	81		15	19	1.7	0.79 to 3.9	.16			
≥ 30	52	21	82		25	27	1.5	0.76 to 3.0	.24			
good (< 10%)	167	66	55		95	72						
poor (≥ 10%)	86	34	82	.03	40	46	1.5	0.90 to 2.6	.12	1.3	0.75 to 2.4	.33 ^b
0 (complete necrosis)	98	37	54		57	41						
≥ 1	165	63	69	.08	83	82	1.4	0.83 to 2.3	.22	—	—	—

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; OR, odds ratio; TtD, time to diagnosis.

*Significance by nonparametric test (Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests).

†Significance by χ^2 or Fisher's exact test.‡Significance by multivariable analysis, after adjustment for (^{a,b}) age, (^{a,b}) tumor site, and (^b) volume. Analysis of TtD as a continuous variable in a multiple linear model yielded similar results.

§The associations remained significant with tumor volume as a continuous variable.

¶Analyses for each site of metastasis (lung, bones, medulla) did not reveal any significant association with TtD ($P > .1$).

was not significantly associated with survival ($P > .2$). Analysis of the relationship between pretreatment interval and outcome yielded similar results.

DISCUSSION

Our results are based on a large, multicenter population that allowed us to avoid the recruitment bias of single-center studies. We estimated the incidence of Ewing tumors in France during the study period using data from the national cancer registry¹ and found that our study covered approximately 83% of these cases and thus could practically be considered a national population-based incidence. We used multivariable analysis to account for confounding factors and treated TtD as a continuous variable, using

fractional polynomials. Our data were prospectively collected, and TtD data were missing for only 4% of the patients. Disease extension was determined in all patients and was based on standardized methods. Survival analyses benefitted from a long follow-up period. Even if a larger sample size might detect a statistically significant decrease in survival, the existence of a truly clinically significant difference is unlikely.

The TtD of Ewing tumors in children and adolescents was long, without improvement during the study period. Older age and tumor site (specifically, pelvis or hand and foot) were the main independent factors associated with long TtD. The association between older age and long TtD, already noted with other pediatric cancers,^{5,25,26} could be because of the tumor, because the type of tumor progression could depend on age. Ewing tumors in young

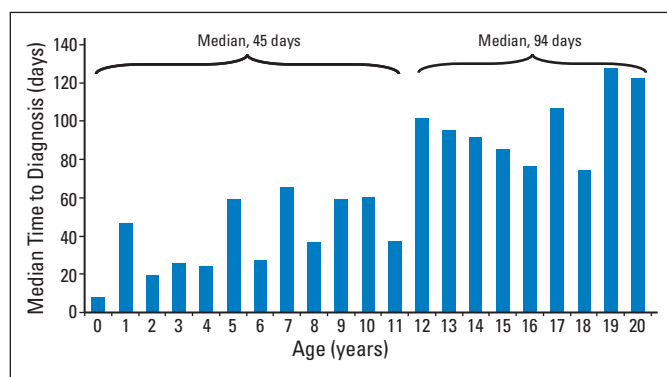


Fig 1. Length (median) of time to diagnosis for each age class ($P < .001$).

children may grow more rapidly and produce more intense clinical signs than in older children, thus leading to more rapid consultation and diagnosis. Also, young children are watched more closely by their parents and monitored more closely by their physicians than are older children; conversely, some older children or adolescents may be reluctant to disclose symptoms or take care of themselves,²⁵ as was described in other fields of adolescent medicine and the health care system.²⁷ Similarly, the association between tumor site and TtD could be because of the type of symptoms and interpretation, depending on the anatomic site of the tumor. For example, an iliac tumor with intra-abdominal development could grow more discreetly than a tumor on the face, and vague and intermittent abdominal pain are less specific symptoms than a palpable mass on the face. This also could be owing to the type of biologic tumor progression itself, which could depend on the site.

It might seem surprising that the presence of pain was associated with longer rather than shorter TtD. Indeed, the presence of pain might encourage the patient to consult early and the clinician to prescribe imaging, thus shortening both patient and physician delays. In our study, the presence of pain was considered at the time of

diagnosis, not as the first symptom. Pain was significantly associated with tumor volume, which was significantly associated with TtD. Thus, pain should probably be interpreted as a consequence of the length of the TtD.

Some initial severity factors were associated with long TtD, such as increased tumor volume and decreased histologic response to chemotherapy, but not peripheral nerve, spinal-cord or cauda equina compression, presence or site of metastasis, presence or type of surgical treatment, completeness of the resection, or survival. Moreover, the association of histologic response to chemotherapy and TtD did not persist after adjustment for tumor volume, so tumor volume may be an intermediary factor; long TtD leads to a large tumor, which increases the risk of poor histologic response to chemotherapy. Finally, we did not show a significant relationship between long TtD and unfavorable outcome, particularly survival. TtD may not be associated with disease severity, the association may have been erased by the treatment, or the association may be masked by residual confounding owing to incomplete adjustment, particularly for the tumor biology, which could be linked to both TtD and prognosis. The association of longer TtD with older age, larger tumor size, and tumors located at the extremities was previously observed in a series of 575 patients younger than 21 years with soft-tissue sarcomas, including 31 extrasosseous Ewing-family tumors.²⁶ In that study, longer TtD was associated with decreased survival. This possible consequence of long TtD for soft tissue sarcoma may not be applicable to Ewing bone sarcomas, as was shown by another study in the same center,^{13,14} which was confirmed by our current study.

The study limitations include imprecise measurement of TtD; because the onset of symptoms may be vague for some patients, it may have produced a nondifferential classification bias. Our database was from two clinical trials, which could lead to a selection bias. Nevertheless, the inclusion criteria were not restrictive, so we estimate that most of the young patients with Ewing tumors in France during the study period were included (83%). The trials are quite mature, but no major changes in health care delivery in France have occurred recently. Therefore, the length of TtD for Ewing tumors is probably the same at present. In a recent literature review of 98 studies of TtD for cancers in children older than 40 years, TtD did not significantly decrease for any tumor.⁵

Our study was not able to evaluate the psychological consequences of delayed diagnosis for children, adolescents, parents, and primary care physicians, nor legal consequences such as lawsuits. Two studies undertook semistructured interviews with parents whose children had a diagnosis of cancer and found that their experiences during the TtD had longstanding adverse effects on their reaction to the diagnosis of cancer, subsequent adjustment, and confidence in the health care system.^{12,28} In a review of 59 instances of lawsuits alleging delayed diagnosis of pediatric cancer in Canada and France, Ewing tumors accounted for five cases (8%). Court-appointed experts concluded that delayed diagnosis had no consequences on metastases or survival (three cases) or had any consequences on tumor size, surgery and sequelae (one case), or metastasis and survival (one case).⁵ The conclusions about the individual consequences of a given delay in diagnosis might differ from those drawn from the analysis of a cohort of patients.

TtD of Ewing tumors is still long, especially for adolescents and for certain tumor sites. We did not observe any significant

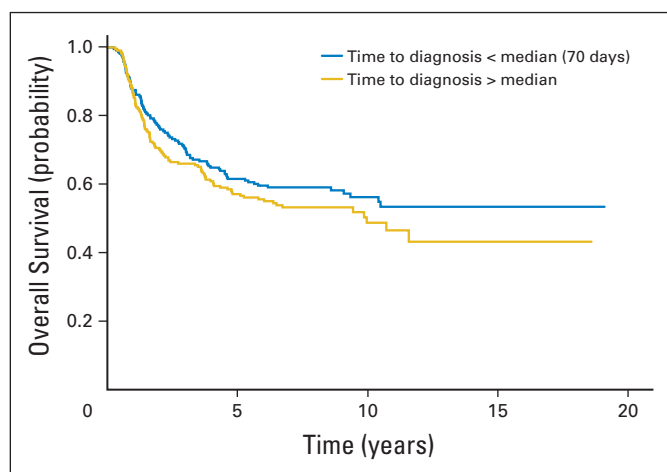


Fig 2. Overall survival by time to diagnosis (10-year survival, 56% v 50%; relative risk, 1.22; 95% CI, 0.92 to 1.61; $P = .17$). Analysis yielded similar results ($P > .2$) with time to diagnosis as a continuous variable, after transformation with fractional polynomials, or after multivariable analysis (after adjustments for age, tumor site, metastasis, tumor volume, surgery, resection margins, histologic response to chemotherapy, and trial arms).

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Jean-François Brasme, Martin Chalumeau

Provision of study materials or patients: Odile Oberlin

Collection and assembly of data: Jean-François Brasme, Odile Oberlin

Data analysis and interpretation: Jean-François Brasme, Martin Chalumeau, Dominique Valteau-Couanet, Nathalie Gaspar

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

REFERENCES

- Desandes E, Clavel J, Berger C, et al: Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 43:749-757, 2004
- Kaatsch P: Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 36:277-285, 2010
- Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al: Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: The third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 85:1646-1654, 2001
- Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al: Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 28:3284-3291, 2010
- Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al: Delays in diagnosis of paediatric cancers: A systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 13:e445-e459, 2012
- Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW: Delay in diagnosis of children with cancer: A retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 21:37-48, 2004
- Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, et al: Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer* 40:2280-2286, 2004
- Venkateswaran L, Rodriguez-Galindo C, Merchant TE, et al: Primary Ewing tumor of the vertebrae: Clinical characteristics, prognostic factors, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 37:30-35, 2001
- Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, et al: Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1): United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. *Eur J Cancer* 33:1061-1069, 1997
- Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ: Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 119:725-732, 1991
- Bhagat S, Sharma H, Pillai DS, et al: Pelvic Ewing's sarcoma: A review from Scottish Bone Tumour Registry. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 16:333-338, 2008
- Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, et al: Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 357:670-674, 2001
- Bacci G, Balladelli A, Forni C, et al: Ewing's sarcoma family tumours: Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. *J Bone Joint Surg Br* 89:1229-1233, 2007
- Bacci G, Di Fiore M, Rimondini S, et al: Delayed diagnosis and tumor stage in Ewing's sarcoma. *Oncol Rep* 6:465-466, 1999
- Widhe B, Widhe T: Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 82:667-674, 2000
- Widhe B, Widhe T, Bauer HC: Ewing sarcoma of the rib: Initial symptoms and clinical features—Tumor missed at the first visit in 21 of 26 patients. *Acta Orthop* 78:840-844, 2007
- Gaspar N, Rey A, Bérard PM, et al: Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: The French EW93 study. *Eur J Cancer* 48:1376-1385, 2012
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al: The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 61:344-349, 2008
- American Academy of Pediatrics Council on Child and Adolescent Health: Age limits of pediatrics. *Pediatrics* 81:736, 1988
- Huvos AG, Rosen G, Marcove RC: Primary osteogenic sarcoma: Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 101:14-18, 1977
- Picci P, Böhlting T, Bacci G, et al: Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 15:1553-1559, 1997
- Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al: The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 80:1020-1033, 1998
- Royston P, Ambler G, Sauerbrei W: The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol* 28:964-974, 1999
- Ministère de la jeunesse de l'éducation nationale et de la recherche: Les huit zones d'études et d'aménagement du territoire. *Economie et Statistique* 5:45-48, 1969 [in French] https://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/17026/1/estat_1969_5_4.pdf
- Veneroni L, Mariani L, Lo Vullo S, et al: Symptom interval in pediatric patients with solid tumors: Adolescents are at greater risk of late diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 60:605-610, 2012
- Ferrari A, Miceli R, Casanova M, et al: The symptom interval in children and adolescents with soft tissue sarcomas. *Cancer* 116:177-183, 2010
- Ham P, Allen C: Adolescent health screening and counseling. *Am Fam Physician* 86:1109-1116, 2012
- Clarke JN, Fletcher PC: Parents as advocates: Stories of surplus suffering when a child is diagnosed and treated for cancer. *Soc Work Health Care* 39:107-127, 2004
- Wile S, Koller K, Collier J, et al: The diagnosis of brain tumours in children: A guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 95:534-539, 2010

Appendix

Investigators of the EW88 and EW93 trials. A. Rey, P.M. Bérard, M.D. Tabone, H. Roché, A.S. Defachelles, O. Lejars, E. Plouvier, P. Boutard, S. Taqé, M. Munzer, J.P. Vannier, D. Plantaz, N.ENZ-Werlé, M.C. Deley, B.N. Bui, J.C. Gentet, T. Philip, P. Terrier, C. Carrie, F. Mechinaud, C. Schmitt, A. Babin-Boilletot, and J. Michon.

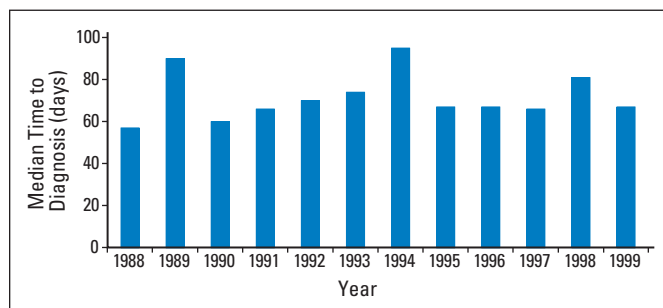


Fig A1. Length of time to diagnosis over time ($P > .2$).

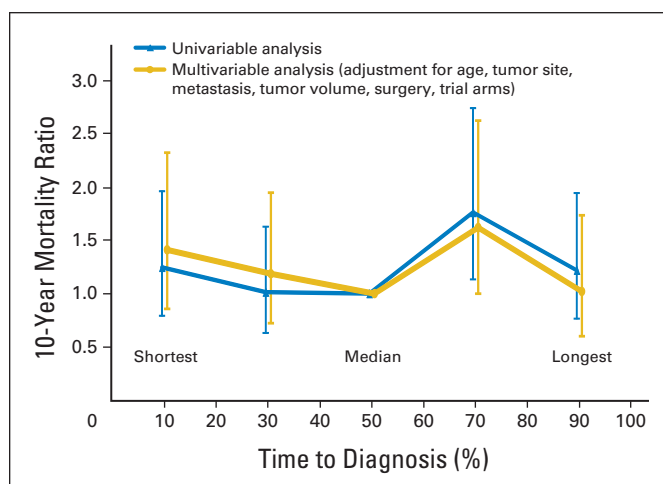


Fig A2. Estimated 10-year mortality ratios as a function of time to diagnosis, divided into five parts. Vertical bars illustrate 95% CIs.

Time to Diagnosis of Ewing Tumors in Children and Adolescents Is Not Associated With Metastasis or Survival: A Prospective Multicenter Study of 436 Patients

L. Alonso, V.Navarro-Perez, A.Sanchez-Muñoz, E. Alba

Andalusian Health System

Corresponding author:

Victor Navarro

Andalusian Health System

vnavarr1@hotmail.com

TO THE EDITOR : Ewing's sarcoma is special in several ways, first of all because most of the patients are young children or adolescent and second because a perfect coordination between chemotherapy, surgery and radiotherapy must be implemented to achieve the high percentage of cure that we can see in our days ¹. The experience of the French group of pediatrician at the Institute Gustav Roussy have been basic to set the algorithm of treatment and the outcome in this tumor ²⁻³. Brasme et al ⁴ summarize this experience but from a new perspective, analyzing the association between epidemiological variables and patient characteristic, tumor variables and survival. The conclusion is that Time to Diagnosis (TtD) expressed in days, and defined as the time from onset of symptoms to the date of diagnosis, is not associated to a worst outcome in terms of metastases or survival. But we believe that to assume this conclusion as a rule can be risky for some reasons: first, the study is based on a group of patients from two different clinical trials with different treatment, even a consolidation arm, and we do not know how this variable was included in the multivariate model. Also the authors assume a non-differential misclassification for TtD but this is difficult to prove because they do not show for instance some other possible indirect measures such as the number of visits previous to the diagnosis.

On the article the only prognostic factors independently associated to characteristic of the patients are site location and older age. The authors considered that the worst prognosis for children older than twelve-year-old could be related to a different clinical behaviour but we think that is also worthy to considere as explanation a cognitive bias in the clinical reasoning process of the clinicians attending these patients. A "representativeness bias" ⁵ drives the doctor's mind to a prototypical situation where bone pain is associated with growth , and, at the end there is a longer TtD or in another

terms a diagnostic delay ⁶. We want to congratulate to the authors for the clear explanations, but we think that there is still room to reduce TtD of Ewing's sarcoma we can help to improve the clinical reasoning process in pediatricians and doctors involved in the attention to these patients.

REFERENCES

1. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11:184
2. Oberlin O, Le Deley MC, N'Guyen Bui B, Gentet JC, Philip T, Terrier P, Carrie C, Mechinaud F, Schmitt C, Babin-Boilleto A and Michon J. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *British Journal of Cancer* (2001) **85**(11), 1646–1654
3. Sophie Taque , Martine Munzer ,Jean-Pierre Vannier , Dominique Plantaz , Natacha Enz-Werle´, Odile Oberlin et al. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: The French EW93 study. *European Journal of Cancer* (2012) 48, 1376– 1385
4. Jean-Francois Brasme, Martin Chalumeau, Odile Oberlin, Dominique Valteau-Couanet, and Nathalie Gaspar. Time to Diagnosis of Ewing Tumors in Children and Adolescents Is Not Associated With Metastasis or Survival: A Prospective Multicenter Study of 436 Patients. *J Clin Oncol* 2014; 32:1935-1940.
5. Croskerry P. The Importance of Cognitive Errors in Diagnosis and Strategies to Minimize Them. *Acad. Med.* 2003;78:775–780.
6. Graber M, Gordon R, Franklin N. Reducing diagnostic errors in medicine: what's the goal? *Acad Med.* 2002 Oct;77(10):981-92

AQ: A Reply to L. Alonso et al

We would like to thank Alonso et al¹ for their interests in our article. They emphasize that appropriate handling of covariables (such as treatments received and other prognostic factors) is a key issue in studies on the determinants and consequences of time to diagnosis (TtD). In our study, we followed the specific methodological recommendations for studies on TtD.² As mentioned, all multivariable analyses of the associations between TtD and outcome were adjusted for trial arms. Older age and tumor site were independent factors associated with long TtD, but were not studied as “prognostic” factors: we did not report their relations with outcome. They were used in multivariable models as covariables to study the adjusted relations between TtD and outcome.

Alonso et al¹ suggest that assuming a nondifferential classification bias while studying the relations between TtD and survival is difficult to prove. However, the measurement of delays was made at the time of diagnosis. Thus, a classification bias during the measurement process could only have been, by definition, nondifferential with regard to an outcome that would occur months or years later. A differential classification bias can occur only in retrospective studies, when TtD is measured while already knowing the outcome. In such case, differential classification bias may be limited by organizing the measurement of TtD after blinding to outcome.³

Alonso et al¹ also suggest using other “indirect measures such as the number of visits previous to the diagnosis.” Such information, which was not collected in our study, would have allowed distinguishing patient-associated delay (ie, the interval between onset of symptoms and first medical consultation) and doctor-associated delay (ie, the interval between first medical consultation and final diagnosis). Ahrensberg et al⁴ have reported that, during the last 5 months before diagnosis, children with bone tumors had a three-fold higher use of primary health care than their controls. In children with Ewing sarcoma, doctor delay has been reported to account for two thirds of the total delay,^{5,6} indicating the maximum potential of reduction for total TtD that could be achieved with a medical education program. However, the optimal content of such a program that should take into consideration the lack of specificity symptoms is unknown, as is its potential impact on clinical outcomes.

Finally, Alonso et al¹ indicate that the longer TtD observed in older children could be related to “representativeness bias” leading doctors to diagnose bone pain as being attributed to growth. We agree that the presence of pain was associated with longer rather than shorter TtD; however, the relations between older age and longer TtD were stable after adjustment for pain. The interpretation of our surprising findings that the presence of pain was associated with longer TtD should take into consideration that the presence of pain was

considered at the time of diagnosis, not as the first symptom. Pain was significantly associated with tumor volume, which was significantly associated with TtD. Thus, pain should probably be interpreted as a consequence of the length of the TtD rather than a cause.

In conclusion, we agree with Alonso et al¹ that even if it was not possible in our study to demonstrate an association between long TtD and adverse outcomes, a focus on ways to achieve early diagnosis—including taking into account what parents mention, paying attention to persisting symptoms, and investigation of signs or symptoms that are not understood—could help reduce anxiety and distress in patients and parents, as well as avoid conflicts and malpractice claims.⁴

Jean-François Brasme

Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, Paris Descartes University, Paris, France; Department of General Pediatrics, Hôpital Necker-Enfants Malades; Université Paris Descartes, Paris, France; and Institut Gustave Roussy, Villejuif; Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France

Martin Chalumeau

Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, Paris Descartes University, Paris, France; Department of General Pediatrics, Hôpital Necker-Enfants Malades; Université Paris Descartes, Paris, France

Odile Oberlin, Dominique Valteau-Couanet, and Nathalie Gaspar

Institut Gustave Roussy, Villejuif; Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France

AQ: B

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Disclosures provided by the authors are available with this article at www.jco.org.

AQ: D

REFERENCES

1. Alonso L, Navarro-Perez V, Sanchez-Muñoz A, et al: Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2014.58.4466
2. Launay E, Morfouace M, Deneux-Tharaux C, et al: Quality of reporting of studies evaluating time to diagnosis: A systematic review in paediatrics. *Arch Dis Child* 99:244-250, 2013
3. Brasme JF, Grill J, Doz F, et al: Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS One* 7:e33415, 2012
4. Ahrensberg JM, Fenger-Gron M, Vedsted P: Use of primary care during the year before childhood cancer diagnosis: A nationwide population-based matched comparative study. *PLoS One* 8:e59098, 2013
5. Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al: Delays in diagnosis of paediatric cancers: A systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 13:e445-e459, 2012
6. Haimi M, Perez-Nahum M, Stein N, et al: The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. *Cancer Epidemiol* 35:83-89, 2011

DOI: 10.1200/JCO.2014.58.5331; published online ahead of print at www.jco.org on Month XX, 2014

Correspondence

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Reply to L. Alonso et al

The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated. Relationships are self-held unless noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to www.asco.org/rwc or jco.ascopubs.org/site/ifc.

Jean-Francois Brasme

No relationship to disclose

Nathalie Gaspar

No relationship to disclose

Odile Oberlin

No relationship to disclose

Dominique Valteau-Couanet

No relationship to disclose

Martin Chalumeau

No relationship to disclose



**Unauthorized Use
Prohibited**

Annexe 4 : articles de synthèse en français

Délais diagnostiques des sarcomes d'Ewing de l'enfant : distribution, déterminants et conséquences

J.-F. Brasme^{a, b*}, M. Chalumeau^{a, c}, D. Valteau-Couanet^b, O. Oberlin^b, N. Gaspar^b

^aInserm U953, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes
et des enfants, Maternité de Port Royal, AP-HP, Paris, France

^bService d'oncologie de l'enfant et l'adolescent, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

^cService de pédiatrie générale, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades,
Université Paris Descartes, Paris, France

Les sarcomes d'Ewing sont la deuxième tumeur osseuse la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Les progrès de la prise en charge ont permis d'obtenir une issue favorable pour beaucoup des patients, mais le pronostic reste réservé pour ceux présentant une tumeur non opérable et volumineuse, ou métastatique [1,2].

Le délai au diagnostic des tumeurs d'Ewing, défini comme l'intervalle de temps entre le premier symptôme et le diagnostic, est l'un des plus longs de toutes les tumeurs pédiatriques [3]. Nous analyserons dans cet article la distribution de ces délais, leurs causes et leurs conséquences médicales et juridiques. Nous nous baserons sur les résultats des 15 études identifiées dans une revue systématique récemment publiée [3], puis sur les résultats préliminaires de l'analyse secondaire des données de 2 essais cliniques de la Société Française des Cancers de l'Enfant, EW 88 [2] et EW 93 [1]. Ces données poolées portent sur 436 patients traités en France entre 1988 et 2000, issus d'un recrutement multicentrique, avec un recueil prospectif des délais diagnostiques et un recul médian important pour la survie (8 ans).

1. Distribution

Dans les études recensées [3-8], le délai diagnostique médian pondéré était de 14 semaines, sans diminution significative dans le temps. Le diagnostic était posé en plus de 6 mois pour 40 % des patients. La part du délai liée au médecin, défini comme l'intervalle de temps entre la première consultation et le diagnostic, représentait 67 % du délai diagnostique total. Dans les 2 essais français, le délai diagnostique médian était de 10 semaines, sans diminution significative dans le temps ($p > 0,2$).

2. Déterminants

Six études ont analysé les déterminants de ces délais. Une histoire initiale de traumatisme était retrouvée dans 26 % des cas et associée à un délai diagnostique plus court [5]. L'absence de masse palpable lors de la première consultation (66 % des cas) était associée à un délai plus long, de même que la non-prescription d'une radiographie ou une première radiographie interprétée comme normale [5]. Enfin, l'évolution des symptômes, souvent peu spécifiques, ne se faisait pas forcément vers une aggravation progressive, mais souvent de façon intermittente, orientant alors vers une pathologie bénigne : le diagnostic erroné le plus fréquent était celui d'une tendinite pour les tumeurs des membres [5] et d'une pleurésie pour les tumeurs costales [7].

Dans les 2 essais français, il n'y avait pas de différence significative de délai selon les régions ($p > 0,2$). Les facteurs associés en analyses uni et multivariées ($p < 0,001$) à des délais plus courts étaient un âge plus jeune (médiane de 6 semaines pour les enfants de moins de 12 ans vs 13 semaines), la présence de douleurs et la localisation de la tumeur : le délai était particulièrement long pour les tumeurs du pelvis et des extrémités des membres.

3. Conséquences médicales

Sept études ont analysé les conséquences des délais diagnostiques. Aucune n'a retrouvé d'association entre délai long et présence de métastases [4,7,9]. Au contraire, 2 études retrouvaient une relation paradoxale entre délai court et présence de métastases [4,9]. Aucune de ces études ne mettait en évidence d'association entre délai et survie (sans prise en compte des facteurs de confusion potentiels) [6,8].

Dans les 2 essais français, un long délai diagnostique était associé ($p < 0,02$) à un volume plus important de la tumeur primitive et à une chimiosensibilité diminuée. Il n'a pas été mis en évidence d'association significative ($p > 0,10$) en analyse uni

* Auteur correspondant.
e-mail : jean-francois.brasme@inserm.fr

et multivariée entre le délai et la présence d'une compression médullaire ou nerveuse périphérique au diagnostic, la présence de métastases, l'opérabilité de la tumeur, le caractère macroscopiquement ou microscopiquement complet de l'exérèse, son caractère délabrant, ou la survie (56 % à 10 ans en cas de délai inférieur à la médiane vs 50 %).

4. Conséquences juridiques

Les retards diagnostiques des cancers de l'enfant sont la première cause de plainte pour retard diagnostique en pédiatrie en France. En France et au Canada, les tumeurs osseuses sont à l'origine de 20 % de ces plaintes [3], alors qu'elles ne représentent que 5 % des cancers de l'enfant. Des analyses sont en cours pour identifier les causes de cette surreprésentation : durée particulièrement longue des délais, ou conséquences ressenties par les parents notamment en cas de chirurgie mutilante ou de décès ?

Les expertises produites lors des procédures judiciaires affirment dans la moitié des cas que le retard au diagnostic a eu des conséquences négatives sur la présence de métastases, la survie ou les séquelles [3], alors que ces conclusions ne sont pas soutenues par les données de la littérature.

5. Discussion

Les délais au diagnostic des tumeurs d'Ewing illustrent bien la problématique des délais diagnostiques des cancers de l'enfant. Comme pour beaucoup de cancers pédiatriques, les délais sont longs, sans amélioration mesurable au cours du temps et plus longs pour les enfants plus âgés. Par ailleurs, même si une association significative est retrouvée entre délai et marqueurs de gravité tels que volume tumoral ou chimiosensibilité, les analyses publiées et celles réalisées sur les 2 essais français ne permettent pas de mettre en évidence d'association significative entre délais longs et aggravation du pronostic à long terme, en termes de survie ou de séquelles. Cette absence d'association pourrait permettre de dédramatiser la perception de ces délais par les parents et par les médecins, et d'éclairer les conclusions des expertises médico-légales lors des recours judiciaires, même si l'absence de conséquences à l'échelle d'un groupe de patients ne signifie pas forcément l'absence de conséquences pour un patient donné. Enfin, il est tout à fait possible que des études futures puissent finalement démontrer une relation entre délai long et gravité, en ajustant l'étude de cette relation sur le principal facteur de confusion, la « biologie » de la tumeur. Celle-ci pourrait en effet être à la fois liée au délai diagnostique et au pronostic, les tumeurs « agressives » pouvant donner lieu d'une part à une symptomatologie bruyante donc à un délai plus court, et d'autre part à une maladie plus grave.

Cette absence d'association démontrée entre délai et pronostic à long terme ne doit en aucun cas faire relâcher les efforts col-

lectifs pour un diagnostic précoce, et une vigilance particulière doit être accordée aux symptômes persistants ou mal élucidés. Les délais au diagnostic des tumeurs d'Ewing, particulièrement longs, nécessitent d'être réduits afin de limiter la durée d'évolution de symptômes parfois majeurs (douleurs) et de limiter les conséquences psychologiques du retard au diagnostic : remords pour les parents et les soignants, voire perte de confiance, conflits et procédures judiciaires. Une étude réalisée à partir d'interviews de parents montre à quel point la gestion de la période précédant le diagnostic de cancer chez l'enfant peut avoir des répercussions prolongées sur l'adaptation des parents à l'annonce du diagnostic et leur confiance envers le système de soins, répercussions particulièrement douloureuses dans les cas où l'enfant décède de sa maladie [10].

Remerciements

Nous remercions les investigateurs des essais EW88 et EW93 de la SFCE.

Références

- [1] Gaspar N, Rey A, Berard PM, et al. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study. *Eur J Cancer* 2012;48:1376-85.
- [2] Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 2001;85:1646-54.
- [3] Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 2012;13:e445-59.
- [4] Bacci G, Di Fiore M, Rimondini S, et al. Delayed diagnosis and tumor stage in Ewing's sarcoma. *Oncol Rep* 1999;6:465-6.
- [5] Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:667-74.
- [6] Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, et al. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2280-6.
- [7] Widhe B, Widhe T, Bauer HC. Ewing sarcoma of the rib--initial symptoms and clinical features: tumor missed at the first visit in 21 of 26 patients. *Acta Orthop* 2007;78:840-4.
- [8] Bhagat S, Sharma H, Pillai DS, et al. Pelvic Ewing's sarcoma: a review from Scottish Bone Tumour Registry. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:333-8.
- [9] Bacci G, Balladelli A, Forni C, et al. Ewing's sarcoma family tumours. Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:1229-33.
- [10] Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, et al. Parents'accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001;357:670-4.

Délais au diagnostic des cancers de l'enfant : revue systématique de la littérature et comparaison avec les conclusions d'expertises judiciaires

J.-F. Brasme^{a-c,*}, M. Morfouace^a, J. Grill^b, A. Martinot^d,
R. Amalberti^e, C. Bons-Letouzey^e, M. Chalumeau^{1,3}

^aInserm U953, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants, Maternité de Port Royal, AP-HP, Paris, France

^bService d'oncologie de l'enfant et l'adolescent, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

^cService de pédiatrie générale, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes, Paris, France

^dUrgences pédiatriques, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

^eLe Sou Médical-Groupe MACSF, La Défense, France

En France, un enfant sur 440 va développer un cancer avant l'âge de 15 ans [1]. Le diagnostic est souvent porté après un délai pouvant paraître long après l'apparition des premiers signes cliniques. Ce délai diagnostique peut être source de remords prolongés pour les parents et les médecins, voire de conflits : en France, c'est la première cause de poursuite judiciaire pour erreur diagnostique en pédiatrie.

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur la distribution, les déterminants et les conséquences des délais au diagnostic des cancers pédiatriques (basée sur 98 études publiées), et comparé ces données avec les conclusions des expertises produites lors des procédures judiciaires en France et au Canada pour retard au diagnostic de ces cancers [2].

1. Distribution et déterminants

Les délais diagnostiques des cancers de l'enfant sont globalement stables depuis 30 ans, malgré le développement d'outils diagnostiques modernes. Les délais médians varient considérablement en fonction du type de tumeur : 2 à 3 semaines pour les leucémies, les lymphomes non-Hodgkiniens, les tumeurs rénales et les neuroblastomes ; 6 à 8 semaines pour la maladie de Hodgkin, les rhabdomyosarcomes, les tumeurs germinales malignes abdominales et le rétinoblastome ; et 2 à 4 mois pour les tumeurs osseuses, les sarcomes des tissus mous et la plupart des tumeurs cérébrales (avec une variabilité importante en fonction de leur type histologique).

Les déterminants non spécifiques de délais diagnostiques longs sont : un âge élevé de l'enfant, la spécialisation du premier médecin consulté, la non-spécificité des symptômes et la loca-

lisation de la tumeur. La plupart des études ne retrouvent pas de différence significative en fonction du sexe du patient, ni de facteurs socio-économiques tels que la profession ou le revenu des parents, ou le fait d'habiter dans une zone urbaine versus rurale.

Enfin, des déterminants spécifiques ont été identifiés pour chaque type de tumeur : par exemple, la présence de signes endocriniens ou d'allure psychologique est associée à un délai plus long pour les tumeurs cérébrales [3] ; la présence de douleurs osseuses et la normalité de la numération sanguine sont associées à un délai plus long pour les leucémies.

2. Conséquences des délais

Pour certaines tumeurs, une relation est établie de façon claire et confirmée par plusieurs études entre un délai long et une maladie plus grave. C'est le cas du rétinoblastome : un délai long est associé à une invasion locale plus importante, limitant les possibilités de traitement conservateur dans les rétinoblastomes bilatéraux et potentiellement responsable de séquelles (cécité bilatérale) voire de décès. Ces résultats sont à l'origine du développement de campagnes pour aider au diagnostic précoce. Pour d'autres tumeurs (leucémies aiguës, néphroblastome et rhabdomyosarcome), il est aussi probable qu'un délai plus long soit associé à une issue défavorable, même si les études disponibles sont peu nombreuses.

En revanche, pour la plupart des tumeurs cérébrales et osseuses, un long délai au diagnostic n'est pas associé à une issue défavorable, et même dans certaines études à un pronostic paradoxalement favorable : tumeur de bas grade histologique, extension locale moins avancée, métastases moins fréquentes, survie meilleure, voire séquelles moins importantes [4]. Le paradoxe apparent de cette association pourrait s'expliquer par

Correspondance.
e-mail : jean-francois.brasme@inserm.fr

la « biologie » de la tumeur. Les tumeurs de croissance rapide et métastatique donneraient lieu à des formes cliniques de séméiologie récente mais intense, amenant à une consultation et à un diagnostic rapide, bien que la tumeur soit déjà très évoluée. À l'inverse, les tumeurs de croissance lente et localisée correspondraient à des formes cliniques où les signes, discrets et installés progressivement, conduisent à une longue durée d'évolution avant diagnostic. Ainsi, ces associations paradoxales apparaissent dues à une confusion résiduelle liée à un ajustement incomplet sur ces facteurs biologiques inhérents à la tumeur. En effet, il n'y a aucun lien causal possible entre allongement du délai au diagnostic et amélioration du pronostic.

Enfin, pour certaines tumeurs, il n'y a pas suffisamment de données pour juger d'éventuelles conséquences du délai : neuroblastome, lymphomes Hodgkiniens et non-Hodgkiniens, et sarcomes des tissus mous. Il est par ailleurs à noter que les études sur les conséquences psychologiques des délais diagnostiques sont très rares [5].

3. Conclusions des expertises judiciaires

Nous avons effectué une analyse rétrospective de 56 procédures judiciaires déposées entre 1995 et 2011, concernant un retard au diagnostic d'un cancer pédiatrique, et comportant une expertise au sujet des conséquences présumées de ce retard, à partir de 2 bases de données nationales : l'Association Canadienne de Protection Médicale et Le Sou Médical-Groupe MACSF. Le délai médian au diagnostic était de 6 mois. Les rapports des experts au sujet des conséquences des retards au diagnostic étaient concordants avec les données de la littérature dans 18 cas (32 %), discordants dans 14 (25 %), et non soutenu par la littérature dans 24 (43 %).

Par exemple, pour 4 des 7 plaintes concernant un retard au diagnostic de rétinoblastome, l'expert a affirmé que ce retard était responsable de la sanction thérapeutique et des séquelles (énucléation au lieu d'un traitement conservateur), de façon cohérente avec l'association retrouvée dans plusieurs études entre délai long et aggravation de l'extension locale. En revanche, dans 21 cas concernant d'autres types de tumeurs, l'expert concluait que le retard avait des conséquences négatives, bien que la littérature ne rapporte soit aucune relation, soit une relation inverse entre délai diagnostique et conséquences, ou ne comporte pas de données sur les conséquences. Par exemple, pour une plainte concernant un retard au diagnostic de médulloblastome, l'expert a affirmé que ce retard était responsable de séquelles neurologiques et d'une perte de chances de survie, ce qui n'est pas soutenu par les données de la littérature, qui retrouvent une association paradoxale entre délai long et survie meilleure, et pas d'association entre délai et séquelles neurologiques [4].

La comparaison des expertises judiciaires avec la littérature n'a pas pour but de remettre en question leur validité. En effet, les plaintes déposées peuvent avoir d'autres causes que la longueur

du délai au diagnostic, comme la présomption d'une négligence du médecin traitant. De plus, les conséquences individuelles d'un retard au diagnostic peuvent différer de celles tirées de l'analyse d'une cohorte de patients. Par exemple, concernant un enfant décédé d'hypertension intracrânienne avant qu'une biopsie d'une tumeur du 3^e ventricule ait pu être réalisée, l'expert a conclu que le diagnostic aurait pu être fait 2 mois plus tôt, et que ce retard était la cause du décès : les conclusions des études quant à l'absence d'association entre délai diagnostique des tumeurs cérébrales et survie ne sont probablement pas applicables au cas particulier de ce patient.

4. Conclusion

L'idée reçue selon laquelle le retard au diagnostic des cancers pédiatriques conduit à un moins bon pronostic est souvent fautive : pour beaucoup de tumeurs, la longueur du délai au diagnostic dépend surtout de la biologie de la tumeur et de son extension, plutôt que l'inverse. Cette constatation ne doit pas conduire à sous-estimer l'importance d'un diagnostic précoce, et une vigilance particulière doit être accordée aux symptômes persistants ou mal élucidés, afin qu'une prise en charge précoce puisse atténuer l'anxiété et la détresse des patients et de leur famille face au diagnostic de cancer. Mais l'information que le délai diagnostique dépend principalement des caractéristiques de la tumeur et n'est pas nécessairement associé à une issue défavorable peut être réconfortante pour les parents et les médecins de premier recours.

Remerciements

Nous remercions Mme Amyot et Mme LeBlanc (*Canadian Medical Protective Association*) pour leur participation à l'étude.

Références

- [1] Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, et al. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:173-81.
- [2] Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 2012;13:e445-59.
- [3] Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, et al. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr* 2012;161:855-63.
- [4] Brasme JF, Grill J, Doz F, et al. Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS One* 2012;7:e33415.
- [5] Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, et al. Parents'accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001;357:670-4.

Délais diagnostiques des tumeurs cérébrales de l'enfant : déterminants et conséquences

M. Morfouace^a, M. Chalumeau^{a,b}, J. Grill^c, J.-F. Brasme^{a,c,*}

^a INSERM U953, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 75014 Paris

^b Service de Pédiatrie Générale ; Faculté Paris-Descartes ; Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP 75015 Paris

^c Service d'Oncologie Pédiatrique, Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif

Le délai diagnostique des tumeurs cérébrales, première cause de tumeur solide chez l'enfant, est l'un des plus longs parmi tous les cancers de l'enfant, en médiane de 3 mois, sans diminution depuis plusieurs décennies [1-6]. Le diagnostic est encore souvent fait au stade de signes d'hypertension intracrânienne [4,5]. Ce délai est à l'origine d'un remord douloureux pour les parents et les médecins, de conflits entre parents et médecins, voire de poursuites judiciaires [7,8].

1. Déterminants des délais diagnostiques

Les déterminants des délais diagnostiques des tumeurs cérébrales de l'enfant peuvent être liés au patient, aux médecins ou à la tumeur. Les facteurs relatifs au patient ou à ses parents (*patient's delay* et *parent's delay* des anglo-saxons) et identifiés comme associés à des délais diagnostiques plus longs sont un âge élevé de l'enfant (en médiane supérieur à 4 ans), un milieu social défavorisé et un niveau d'éducation faible des parents [1-4].

Les facteurs médicaux (*doctor's delay*) et sanitaires identifiés sont la spécialité du premier médecin consulté, l'accessibilité aux soins, le type de protection sociale et l'organisation du système de santé [1]. La principale difficulté diagnostique vient du fait que les symptômes initiaux sont souvent non spécifiques, banals et attribués à tort à des affections communes – par exemple des vomissements attribués à un reflux gastro-œsophagien [6,9,10]. Ces symptômes non spécifiques sont souvent les premiers : les signes d'appel neurologiques tels qu'un déficit moteur ou une ataxie sont plus tardifs [3,4]. Les signes d'allure psychologique sont fréquents (présents dans 27 % des cas dans une étude que nous avons conduite sur le médulloblastome [4]) : baisse du rendement scolaire, régression des acquisitions psychomotrices du nourrisson, tristesse, troubles du comportement, anxiété. Ils peuvent être le symptôme initial, mais s'accompagnent ensuite toujours d'autres signes organiques, pouvant cependant être interprétés comme psychosomatiques [3-5]. Nous avons montré qu'ils induisaient un délai diagnostique plus long du médulloblastome de l'enfant [4]. Nous avons aussi identifié d'autres pièges diagnostiques incitant à se méfier des adages cliniques : caractère inconstant ou tardif de l'association céphalées-vomissements, de la prédominance matinale des vomissements, périodes de rémission spontanée

des symptômes [4,10], normalité de l'examen neurologique ou du fond d'œil [3-6,10].

Les facteurs tumoraux [2-4,6] sont le type histologique (délai plus court en cas d'histologie péjorative) et la localisation de la tumeur (délai plus court pour les tumeurs infratentorielles que supratentorielles).

Le délai diagnostique des tumeurs cérébrales de l'enfant est donc multifactoriel, lié à des variables elles-mêmes interdépendantes [3,4,9] : âge, type de symptômes, type histologique, localisation tumorale.

2. Conséquences des délais diagnostiques

L'hypothèse immédiate est que plus la tumeur a le temps d'évoluer, plus l'extension locale est importante et les métastases fréquentes. Les études disponibles dans la littérature sont peu nombreuses et vont plutôt contre cette hypothèse : les tumeurs de croissance rapide et métastatique donneraient lieu à des formes cliniques de séméiologie récente mais intense, amenant à une consultation et à un diagnostic rapide, bien que la tumeur soit déjà très évoluée. À l'inverse, les tumeurs localisées et de croissance lente correspondraient à des formes cliniques où les signes, discrets et installés progressivement, conduisent à un long délai diagnostique.

Concernant la présence de métastases, dans une étude en population sur 166 cas de médulloblastome, nous avons observé un délai diagnostique significativement plus court en cas de métastases [4]. Dans cette étude, chez les patients ayant une tumeur métastatique, un long délai diagnostique était associé à une extension locale plus avancée et au caractère incomplet de l'exérèse chirurgicale. Pour les patients ayant une tumeur localisée, seul le volume tumoral était significativement plus grand lorsque le délai était plus long, sans association avec la possibilité d'une exérèse complète [4].

La relation entre le délai diagnostique des tumeurs cérébrales de l'enfant et la survie n'a fait l'objet que d'études monocentriques, hétéroclites ou d'effectif faible, sans prise en compte des facteurs de confusion [2]. Dans l'étude menée en Île-de-France sur les enfants atteints de médulloblastome, la survie était, en analyse univariée, significativement plus longue en cas de délai long, mais cette association n'était plus retrouvée après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, présence de métastases, type histologique, caractère complet de l'exérèse tumorale, volume tumoral) [4].

* Auteur correspondant.
e-mail : jfbrasme@gmail.com

Concernant les relations entre délai diagnostique et séquelles, les données sont très limitées et les facteurs de confusion nombreux (neurochirurgie, radiothérapie). Enfin, des études basées sur des interviews ou questionnaires de parents d'enfants ayant eu une tumeur notamment cérébrale montrent que le retard au diagnostic aggrave la souffrance psychologique des parents et entrave leur confiance envers le système de soins [7].

3. Conclusions

Les délais diagnostiques des tumeurs cérébrales de l'enfant sont longs et multifactoriels : facteurs médicaux, facteurs parentaux, mais aussi nature évolutive de la tumeur. Un long délai diagnostique n'a pas forcément de conséquence sur la gravité initiale de la maladie ou le pronostic. Au contraire, une courte durée des symptômes avant diagnostic pourrait être le marqueur pronostique d'une maladie plus rapidement évolutive donc plus grave, comme nous l'avons montré dans le médulloblastome. Cette notion devrait être prise en compte dans l'information donnée aux parents qui, dans leur quête de l'origine de la maladie, peuvent éprouver le remord d'avoir négligé les symptômes initiaux [7], voire dans les expertises médico-judiciaires [8].

Pour la pratique clinique, des recommandations britanniques ont été élaborées dans l'objectif de réduire les délais diagnostiques des tumeurs cérébrales [10]. Ces recommandations, dont la sensibilité et la spécificité ne sont pas établies, sont de réaliser une imagerie cérébrale notamment dans les cas suivants : céphalées de novo persistant plus de 4 semaines chez l'enfant de moins de 4 ans ou si elles sont nocturnes ou surviennent au réveil ; nausées ou vomissements survenant au réveil persistant plus de 2 semaines.

Références

- [1] Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 2007;110:703-13.
- [2] Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, et al. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 2009;168:303-10.
- [3] Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, et al. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006;91:502-6.
- [4] Brasme J, Grill J, Doz F, et al. Diagnosis delay of medulloblastoma in children: distribution, determinants and consequences in a population-based study. 14th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Vienna 2010 [abstract].
- [5] Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, et al. Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 1996;74:148-51.
- [6] Mehta V, Chapman A, McNeely PD, et al. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 2002;51:365-72;discussion 372-3.
- [7] Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, et al. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001;357:670-4.
- [8] Najaf-Zadeh A, Dubos F, Pruvost I, et al. Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France. *Arch Dis Child* 2010;96:127-30.
- [9] Wilne S, Collier J, Kennedy C, et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:685-95.
- [10] Wilne S, Koller K, Collier J, et al. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 2010;95:534-9.

Analyse des délais diagnostiques en pédiatrie : pièges méthodologiques

E. Launay^a, M. Morfouace^b, J.-F. Brasme^b, C. Gras-le Guen^a, M. Chalumeau^{b,c,*}

^a Clinique médicale et urgences pédiatriques, Hôpital Mère-Enfant, 44000 Nantes

^b Inserm U953, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 75014 Paris

^c Service de pédiatrie générale, hôpital Necker, AP-HP ; Université Paris-Descartes, 75015 Paris

Les articles rapportant des études ayant analysé les délais diagnostiques d'une maladie doivent suivre les référentiels méthodologiques usuels des études épidémiologiques : STROBE [1] et REMARK [2]. Certains éléments sont cependant particulièrement importants ou spécifiques au problème des délais diagnostiques : biais de sélection, calcul des délais, étude de la relation délai-gravité et spécificité des conclusions pour la pratique.

1. Biais de sélection

Les études portant sur les délais diagnostiques sont très sensibles aux biais de sélection et notamment sur trois points.

Premièrement, un recrutement strictement hospitalier (ou pire dans un centre de référence) va biaiser l'évaluation des délais diagnostiques en raison de la gravité des patients et de la formation des professionnels organisés dans un éventuel réseau. Les résultats de telles études ne seront que difficilement extrapolables. Une alternative à ce type de biais est de se rapprocher le plus possible d'un recrutement « en population » c'est-à-dire de s'assurer de l'exhaustivité des cas durant une période et dans une zone géographique définie, ce qui peut être rendu possible par l'existence d'un registre [3] ou de données médico-administratives enregistrées en routine comme celles du CapiDC [4].

Deuxièmement, il est important de rester conscient que les études sur les délais diagnostiques ne peuvent analyser que les cas ... diagnostiqués. Il faut donc réfléchir à l'éventualité de formes létales ayant entraîné un décès avant diagnostic ou de formes mineures ayant pu ne pas être diagnostiquées. Ce risque dépend donc de l'histoire naturelle de la maladie, du caractère systématique et sensible des procédures diagnostiques appliquées aux patients potentiellement atteints de cette maladie durant la période d'étude. Par exemple, des auteurs analysant le délai diagnostique des accidents vasculaires de l'enfant ne discutent pas la possibilité de non diagnostic de formes mineures ou de formes massives très rapidement létales avant diagnostic [5]. La description de la méthode d'identification des patients potentiellement éligibles est donc très importante et, si les patients éligibles ne sont que les patients diagnostiqués, l'interprétation des résultats devra prendre en compte ce biais de sélection potentiel.

Troisièmement, il est important d'identifier et de prendre en compte (comme un critère d'exclusion ou d'analyse en sous-groupe) des populations à haut risque bénéficiant d'un dépistage systématique ou d'une surveillance spécifique qui vont modifier le délai diagnostique. Cela a été fait par exemple dans l'étude des délais diagnostiques des médulloblastomes de l'enfant, où les patients atteints d'une prédisposition génétique aux cancers ont été exclus [3].

2. Définition des délais

Le délai diagnostique est l'intervalle séparant les premiers symptômes qui auraient pu permettre de faire un diagnostic d'une maladie du moment où il est fait. Pour calculer un délai diagnostique il est donc nécessaire de définir un To correspondant aux premiers symptômes compatibles avec le début de la maladie. Cette définition est facile s'il existe un consensus de la communauté médicale. Par exemple, pour le calcul des délais diagnostiques du déficit en hormone de croissance avec interruption de tige, des auteurs ont utilisé comme To l'apparition des critères auxologiques de la *Growth Hormone Research Society* [6]. Si les symptômes d'alerte sont plus insidieux ou peuvent se mélanger avec ceux d'une affection intercurrente ou pré-existante, la détermination du To peut être délicate. Par exemple, pour la détermination du To des infections bactériennes mortelles, les symptômes d'une virose précédant l'infection bactérienne ont pu rendre la détermination du To difficile [4]. La définition du To du diagnostic des médulloblastomes a pu, elle, être compliquée par la préexistence d'un strabisme [3]. Une solution est alors de faire évaluer indépendamment ce délai par deux personnes, si possible de formation et de type d'exercice éloignés, et de trancher les cas discordants par un troisième expert ou par discussion. Le calcul d'un coefficient d'accord entre les juges permettra d'évaluer de la robustesse de l'évaluation des délais [4].

Une autre difficulté dans le calcul du délai diagnostique peut apparaître si celui-ci ne peut être évoqué que sur l'accumulation d'arguments cliniques et paracliniques. Le piège est alors de surévaluer le délai diagnostique en considérant le moment du diagnostic comme celui du premier élément apparu. Par exemple, des auteurs ont étudié le délai diagnostique du déficit immunitaire commun variable avec un To au premier épisode infectieux, le plus souvent une bronchite [7]. Si on peut légitimement attribuer ce

* Auteur correspondant.
e-mail : martin.chalumeau@nck.aphp.fr

premier épisode au déficit immunitaire, il n'est en revanche pas possible que ce premier épisode définisse le To qui doit être défini par la récurrence d'épisodes infectieux.

3. Relation délais / gravité

Les auteurs rapportant l'analyse des délais diagnostiques d'une affection sont souvent enclins, après avoir rapporté des délais longs, à essayer de démontrer que ces délais sont associés à une issue défavorable pour le patient en termes de gravité initiale de la maladie, de survie, ou de séquelles. La validité de cette démonstration dépend premièrement d'un calcul du délai diagnostique à l'aveugle de l'issue. Par exemple, dans une étude de la relation entre le délai diagnostique et la gravité initiale et la survie des médulloblastomes de l'enfant [3], le calcul des délais est décrit comme difficile pour certains patients présentant un strabisme ancien. Il est alors important que ce calcul soit fait à l'aveugle de l'issue afin d'éviter d'introduire un biais de classement différentiel qui induirait une fausse association significative. Deuxièmement, il est important que les facteurs de confusion soient pris en compte. Dans le même exemple des médulloblastomes, un délai diagnostique long était associé à une survie plus longue, mais après ajustement sur un âge élevé (variable associée à la fois à un délai plus long et une survie plus longue) cette relation protectrice paradoxale disparaissait [3].

4. Propositions pour réduire les délais

La spécificité et la faisabilité des recommandations pour la pratique clinique souvent proposées dans la discussion des articles analysant les délais diagnostiques doivent être évaluées de manière critique. Les auteurs des études ont souvent basé leur analyse sur une série de patients atteints d'une affection rare et grave et font souvent des recommandations pour la pratique clinique pour un ensemble de patients présentant un des symptômes qui peut aboutir au diagnostic de cette affection ou d'autres plus bénignes. Par exemple, des auteurs analysant le délai diagnostique des accidents vasculaires de l'enfant indiquent, dans un article publié en 2009 dans la revue *Pediatrics* : « *Stroke*

should be suspected for any neonate presenting with apnea » [5]. La spécificité et la faisabilité d'une telle proposition mériteraient probablement une évaluation critique.

5. Conclusion

L'analyse des délais diagnostiques nécessite de suivre une méthodologie rigoureuse si l'objectif recherché est l'amélioration de l'état de santé des enfants via la diminution de ces délais. La production d'un référentiel complétant STROBE et REMARK offrirait une ligne conductrice aux chercheurs et aux cliniciens pour mener rigoureusement ce type d'analyse.

Références

- [1] Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9.
- [2] McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:416-22.
- [3] Brasme J-F, Grill J, Doz F, et al. Diagnosis delay of medulloblastoma in children: distribution, determinants and consequences in a population-based study. 14th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Vienna. 2010.
- [4] Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, et al. Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: a population-based confidential inquiry. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:469-74.
- [5] Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, et al. Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. *Pediatrics*. 2009;124:e227-34.
- [6] Gascoin-Lachambre G, Brauner R, Duche L, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: diagnostic delay and sensitivity of the auxological criteria of the Growth Hormone Research Society. *PLoS One* 2011;6:e16367.
- [7] Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, et al. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr* 2009;154:888-94.

**Annexe 5 : protocole de l'étude DIASTEM (délais DIAgnoStiques des
cancers de l'enfant : TEMoignagnes des patients, des parents et des
médecins)**

**DELAIS AU DIAGNOSTIC DES CANCERS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT :
QUE PEUVENT NOUS APPRENDRE LES PATIENTS, LES PARENTS ET LES MEDECINS TRAITANTS ?**

Responsable de l'étude : Pr Martin CHALUMEAU, pédiatre-épidémiologiste :

- Inserm U953, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants. Maternité de Port Royal - 6ème étage, 53 avenue de l'Observatoire, 75014 Paris.

Site web : <http://www.u953.idf.inserm.fr/page.asp?page=4226>

E-mai : martin.chalumeau@nck.aphp.fr Tél : 0142345580. Fax : 0143268979

- Faculté Paris Descartes, 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris

- Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Coordonnateur de l'étude : Dr Jean-François BRASME, pédiatre :

Inserm U953, Equipe de recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPOPé).

Maternité de Port Royal - 6ème étage, 53 avenue de l'Observatoire, 75014 Paris.

Tél : 0142345580. E-mail : jean-francois.brasme@inserm.fr Fax : 0143268979

Participants potentiels :

- Oncologie pédiatrique : équipes de soins du réseau CANPEDIF (CANcer PEDIatrie Île-de-France, coordinateur D. Valteau-Couanet : <http://canpedif.e-monsite.com/pages/presentation.html>) et du RIFHOP (Réseau Ile de France d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, coordinateur J. Michon : <http://www.rifhop.net/>) :

- Oncologie Pédiatrique, Institut Gustave Roussy :

114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif

Dr. Dominique Valteau-Couanet, oncopédiatre

Dr. Jacques Grill, oncopédiatre

Dr. Clementine Lopez, pédopsychiatre

Lorraine Graveriau, psychologue

Leonor Fasse, psychologue

tel : 014211 4173 fax : 014211 5275

dominique.valteau-couanet@gustaveroussy.fr

jacques.grill@gustaveroussy.fr

clementine.lopez@gustaveroussy.fr

lorraine.graveriau@igr.fr

leonor.fasse@gustaveroussy.fr

- Oncologie Pédiatrique, Institut Curie :

26 rue d'Ulm 75248 Paris cedex 05

Dr. Jean Michon, oncopédiatre

Dr Francois Doz, oncopédiatre

Dr. Etienne Seigneur, pédopsychiatre

tel : 014432 4000 fax : 015310 4005

jean.michon@curie.net

francois.doz@curie.net

etienne.seigneur@curie.net

- Hématologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré :

48, boulevard Sérurier 75019 Paris

Pr. André Baruchel, oncopédiatre

Pr. Jean-Hugues Dalle, oncopédiatre

tel : 014003 5388 fax : 014003 4740

andre.baruchel@rdb.aphp.fr

jhugues.dalle@gmail.com

- Hématologie Pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau :

26 avenue du Docteur Arnold-Netter 75012 Paris

Pr. Guy Leverger, oncopédiatre

tel : 014473 6062 fax : 014473 6573

guy.leverger@trs.aphp.fr

- Associations de parents :

- Association L'ETOILE DE MARTIN :

27 rue des Meuniers 75012 Paris

Catherine Chenu (responsable projets), parent de patient
Servanne Jourdy (présidente), parent de patient

<http://letoiledemartin.fr/>

chenucat@gmail.com

servanne.jourdy@letoiledemartin.org

- Association ISIS :

Institut Gustave Roussy 39, rue Desmoulins 94805 Villejuif

Catherine Vergely (directrice générale), parent de patient
Alain Bataille (président), parent de patient

<http://www.isis-asso.com/>

co.vergely@free.fr & isis@igr.fr

association.ISIS@igr.fr

- Médecine Générale :

- Société Française de Médecine Générale :

141, av. de Verdun 92130 Issy-les-Moulineaux

Dr. Pascale Arnould (présidente), médecin généraliste libéral

Dr. Michel Arnould (membre du bureau), médecin généraliste libéral

<http://www.sfmfg.org/accueil/>

p.arnould@sfmg.org

m.arnould@sfmg.org

- Société de Formation Thérapeutique du Généraliste, section Recherche

233 bis rue de Tolbiac 75013 Paris

Dr. Gladys Ibanez (présidente), médecin généraliste salarié

<http://www.sftg.net/>

gladys.ibanez@upmc.fr

- Pédiatrie : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire :

Secrétariat : Mme Grassin, 15 rue Maurice Berteaux - 33400 Talence

Dr. Rémy Assathiany (commission scientifique), pédiatre libéral

<http://www.afpa.org/>

assathiany@wanadoo.fr

Mots-clés :

Cancérologie, Médecine générale, Pédiatrie, Psychologie,

Cancers pédiatriques (toutes tumeurs solides, leucémies et lymphomes),

Organisation et qualité des soins, Délais diagnostiques, Diagnostic précoce, Soins sub-optimaux, Erreurs diagnostiques

Résumé court

Le diagnostic d'un cancer chez l'enfant ou l'adolescent est souvent posé après une période de plusieurs semaines, voire plusieurs mois d'évolution des symptômes. Ces délais au diagnostic peuvent être à l'origine d'un remord douloureux pour les parents et les médecins, de conflits voire de poursuites judiciaires. Si les conséquences sur la gravité de la maladie, souvent minimes pour de nombreuses tumeurs, ont déjà été étudiées, les répercussions personnelles et familiales de ces délais sont peu connues. L'objectif de notre étude est d'analyser le témoignage d'enfants et d'adolescents atteints de cancer, de parents et de médecins de premier recours, sur la période symptomatique pré-diagnostique, notamment sur l'origine et l'impact psychologique de ces délais, par le moyen d'entretiens individuels de recherche semi-directifs puis de questionnaires diffusés par internet, dans le cadre d'une étude observationnelle transversale multicentrique, menée dans tous les services d'oncohématologie pédiatrique d'Ile-de-France sur une période de 12 mois.

RESUME

ETAT DE LA QUESTION

Le diagnostic d'un cancer chez l'enfant ou l'adolescent est souvent posé après un délai de plusieurs semaines voire plusieurs mois d'évolution des symptômes. Si ces délais ont des conséquences médicales pour certaines tumeurs, pour beaucoup d'autres ces conséquences ne sont pas établies [Brasme, Lancet Oncol. 2012], et leur impact psychologique pourrait constituer leur effet le plus néfaste : remord douloureux, perte de confiance dans le système de soins, conflits voire procédures judiciaires. Très peu d'études sont disponibles sur ce sujet, et aucune sur le ressenti des patients eux-mêmes, ni sur celui des médecins de premier recours.

OBJECTIF

Explorer la question des délais diagnostiques des cancers de l'enfant et de l'adolescent en choisissant le point de vue des patients, des parents, et des médecins de premier recours, afin notamment d'identifier et d'analyser leur impact psychologique.

POPULATION ET METHODES

Méthodologie générale

Etude multicentrique observationnelle transversale en 2 étapes :

1. construction et validation du contenu d'un questionnaire par des entretiens individuels ;
2. diffusion de ce questionnaire et recueil des témoignages de façon anonyme, à grande échelle, via internet pour les patients devenus adultes, les parents et les médecins, et lors d'entretiens pour les enfants.

Critères d'inclusion

- Patients de plus de 12 ans au moment de l'étude, atteints d'une tumeur solide, leucémie ou lymphome ayant été diagnostiqué avant l'âge de 18 ans (recrutement régional, via les services du réseau Cancer Pédiatrie Ile-de-France)
- Parent(s) d'un enfant âgé de moins de 18 ans au moment du diagnostic d'un cancer (recrutement national, via les associations de parents)
- Médecins de premier recours (recrutement national, via des associations professionnelles)

Données recueillies

La préparation de la version finale des questionnaires sera réalisée à partir des éléments recueillis lors d'entretiens individuels de recherche conduits par un psychologue clinicien auprès d'enfants, de parents et de médecins (n=20 x 3). Ces entretiens, semi-directifs et thématiquement centrés, ont pour but d'explorer toutes les dimensions du sujet de recherche en termes d'état émotionnel actuel, de perception d'un délai diagnostique, et de représentations de l'impact qu'a pu avoir le délai diagnostique sur le fonctionnement psychique actuel et au moment du diagnostic.

La version finale des questionnaires (questions fermées et ouvertes préétablies) pourra porter sur :

- âge et sexe du patient, antécédents psychiatriques, type de cancer, délai de participation (entre diagnostic et témoignage)
- délai perçu au diagnostic (entre premiers symptômes et diagnostic), informations délivrées par les équipes d'onco-pédiatrie sur les conséquences du délai

- nature des symptômes, parcours jusqu'au diagnostic (le terme « délai », intervalle entre symptômes et diagnostic, sera distingué de celui de « retard au diagnostic » qui préjuge d'une faute subjective)
- vécu de la période pré diagnostique
- intensité de la symptomatologie anxieuse et dépressive au moment de la passation des questionnaires (échelles BDI-SF/CDI ou STAI/STAI-C).

Dans la mesure où l'étude peut entraîner des mouvements émotionnels chez les enfants, ils rempliront le questionnaire en présence d'un psychologue.

Analyses des données

1) Analyses qualitatives des verbatim des entretiens et des questions en texte libre du questionnaire

2) Analyses uni et multivariées sur les questions fermées :

- délais diagnostiques : distribution, causes alléguées (négligence ou évitement des symptômes, manque de communication entre parents et enfants ou entre patients et médecins...)
- perception d'un retard au diagnostic
- analyse de la détresse émotionnelle des participants et description des causes attribuées, dimensions de cette souffrance (ressentiments, tristesse, colère, culpabilité, remord, baisse de l'estime de soi, rejet du corps médical, animosité, agressivité...) et analyse de ses causes (par exemple, conséquences perçues sur la gravité de la maladie)
- étude du rôle des facteurs de confusion potentiels : état psychique antérieur, délai de participation, état thymique du répondant...

NOMBRE de PARTICIPANTS

L'obtention de plus de 3 x 300 réponses de parents, d'enfants et de médecins correspondrait à un taux de participation réaliste de 20%, d'après le nombre de cas incidents et prévalents de cancers pédiatriques pris en charge en Ile-de-France, et les effectifs des associations de parents et de médecins.

RETOMBÉES ATTENDUES

- mieux comprendre et donc mieux prendre en charge la souffrance et la culpabilité liées au délai diagnostique des cancers de l'enfant ;
- améliorer les délais diagnostiques par une meilleure compréhension de ses mécanismes ;
- préparer des actions de sensibilisation du corps médical pour la diminution de ces délais ;
- participer à la prévention du burn-out chez les médecins de premier recours.

INTRODUCTION

En France, un enfant ou adolescent sur 440 va développer un cancer avant 18 ans, et le cancer représente encore la deuxième cause de mortalité chez les moins de 15 ans.¹ La guérison définitive est pourtant possible pour 3 patients sur 4, et les efforts de recherche portent actuellement pour beaucoup sur la minimisation des séquelles post-traitement. Le diagnostic d'un cancer chez l'enfant ou l'adolescent est souvent posé après une période de plusieurs semaines, voire plusieurs mois d'évolution des symptômes. Ces délais au diagnostic semblent avoir peu diminué au cours des dernières décennies² malgré l'amélioration des moyens diagnostiques. Les conséquences de ces délais diagnostiques sur la gravité initiale de la maladie sont variables. Pour certaines tumeurs comme le rétinoblastome, il est clairement établi qu'un long délai diagnostique est associé à une maladie plus grave. Pour d'autres tumeurs, comme la plupart des tumeurs cérébrales et osseuses, un long délai n'est pas associé à un pronostic péjoratif en termes d'extension tumorale, de survie ou de séquelles, mais paradoxalement à une maladie moins grave, souvent moins symptomatique et donc diagnostiquée plus lentement - paradoxe probablement lié à des facteurs de confusion résiduelle de nature biologique.²⁻⁵ Cependant, une longue période d'évolution de symptômes souvent peu spécifiques, attribués à une origine psychosomatique ou à une cause bénigne, et aboutissant finalement au diagnostic d'une maladie grave, a sans doute un impact important sur l'équilibre de la vie psychique des enfants et des adolescents atteints, de leurs parents et des médecins de premier recours impliqués dans la démarche diagnostique.^{6,7} Si les délais au diagnostic n'ont pas de conséquence majeure sur la gravité de la maladie, leur impact psychologique pourrait donc constituer leur effet le plus néfaste : remord douloureux pour les parents et les médecins, et parfois perte de confiance dans le système de soins, voire conflits. Les cancers représentent en effet la première cause de poursuites judiciaires pour erreur diagnostique en pédiatrie en France.⁸ Ainsi, les associations de parents ont identifié comme leur première priorité le développement de recherches spécifiques dans ce domaine.^{9,10} Quant aux médecins, les erreurs médicales sont à l'origine de culpabilité voire de burn-out.¹¹⁻¹⁴

L'impact psychologique des délais au diagnostic des cancers de l'enfant a cependant été très peu étudié : une récente revue systématique de la littérature sur les délais au diagnostic des cancers de l'enfant² n'a pu identifier que deux études sur la question spécifique des conséquences psychologiques.^{6,7} Elles se basent sur des interviews semi-structurées de parents ayant eu un enfant atteint de cancer, au Royaume-Uni⁶ ou au Canada.⁷ Ces études montrent que le déroulement des symptômes dans la période précédant le diagnostic représente pour les parents un parcours difficile et douloureusement vécu, incluant des conflits avec les médecins et ayant des conséquences à long terme sur l'adaptation des parents à la maladie de leur enfant. Cependant, l'intérêt de ces études est limité par le faible nombre de participants (n=20⁶ et n=29⁷), le recrutement monocentrique hospitalier⁶ exposant à un biais de recrutement, l'absence de méthodologie spécifique d'analyse du verbatim des personnes interrogées⁷ et/ou un mauvais contrôle des biais liés à l'évolution de l'état de santé de l'enfant et à l'état thymique des parents. Enfin, aucune étude n'est disponible dans la littérature concernant le ressenti des patients eux-mêmes (enfants et adolescents malades), ainsi que le remord des médecins de premier recours (généralistes, pédiatres) ayant pris en charge ces patients durant la période pré-diagnostique.

OBJECTIF

L'objectif est donc d'explorer la question du délai diagnostique des cancers de l'enfant et de l'adolescent en choisissant le point de vue des patients, des parents, et des médecins de premier recours : afin notamment d'identifier et d'analyser l'impact psychologique de ces délais et de mieux comprendre leurs causes.

POPULATION ET METHODES

Méthodologie générale

Ce projet multidisciplinaire sera basé sur une étude observationnelle multicentrique transversale qui inclura 2 étapes auprès de 3 catégories de population : patients (enfants et adolescents) ayant eu un diagnostic de cancer, parent(s) ayant un enfant atteint de cancer, et médecins (généralistes et pédiatres) ayant eu un patient de moins de 18 ans atteint de cancer. Dans la première étape, des entretiens individuels de recherche semi-directifs seront menés auprès de patients, de parents et de médecins de premier recours, afin d'explorer toutes les dimensions du sujet et d'élaborer un questionnaire adapté. Dans la deuxième étape, la diffusion du questionnaire permettra le recueil des témoignages de façon anonyme, via internet, à grande échelle.

1. Construction et validation du contenu d'un questionnaire

1.a Critères d'inclusion et de non-inclusion

- Patients : patients de plus de 12 ans au moment de l'étude, âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic d'un premier cancer (tumeur solide, leucémie ou lymphome), francophones, pris en charge en consultation ou en hospitalisation dans un des centres participants. Le recrutement des patients se fera donc sur une base régionale (Ile-de-France) pour des raisons pratiques (déplacements de la psychiatre chargée des entretiens). L'accord des 2 parents (ou tuteurs légaux) sera requis si le patient est mineur au moment de la participation à l'étude.

- Parents : parent(s) ou tuteur(s) légaux d'un enfant (âgé de moins de 18 ans au diagnostic) atteint d'un premier cancer (tumeur solide, leucémie ou lymphome), pris en charge en consultation ou en hospitalisation dans un des centres participants ou membre d'une association de parents participant à l'étude. Le recrutement des parents se fera donc sur une base régionale (Ile-de-France) mais aussi nationale (associations de parents).

- Médecins de premier recours (généralistes, pédiatres), exerçant en France, ayant pris en charge, dans les 10 dernières années, pendant la période symptomatique pré-diagnostique, un patient atteint d'un premier cancer, âgé de moins de 18 ans au moment du diagnostic. Le recrutement des médecins se fera sur une base nationale (réseaux de pédiatres et de médecins généralistes).

Pour un même enfant atteint de cancer, la participation de cet enfant, d'un ou de ses 2 parents ou tuteurs légaux, et de son médecin de premier recours est totalement indépendante puisque anonyme. Ainsi, des parents pourront témoigner sans que leur enfant participe (et vice-versa) et des médecins pourront témoigner à propos de la prise en charge pré-diagnostique d'un enfant qui ne participera pas.

Les critères de non-inclusion seront : présence chez le participant d'un trouble psychique modifiant le rapport à la réalité ; présence de difficultés émotionnelles majeures rendant difficile pour le participant l'inclusion dans la recherche.

1b. Entretiens individuels de recherche, pour la construction et le test du contenu des questionnaires

La préparation des questionnaires sera réalisée à partir des éléments recueillis lors d'entretiens individuels de recherche, conduits par un psychologue clinicien, recruté pour l'étude, auprès d'enfants (n=20), de parents (n=20) et de médecins (n=20). Ces entretiens individuels d'environ une heure ont pour but d'explorer toutes les dimensions du sujet de recherche en termes d'état émotionnel actuel des personnes, de perception d'un délai diagnostique, et de représentations de l'impact qu'a pu avoir le délai diagnostique sur le fonctionnement psychique actuel et au moment du diagnostic. Ces entretiens permettront de valider le contenu des questionnaires décrits ci-dessous. Il s'agira d'entretiens semi-directifs, thématiquement centrés, et conduits sur la base d'un guide d'entretien qui en indiquera la liste des thèmes ou dimensions, élaboré à partir des données de la littérature.^{2,6,7} Les thèmes ou dimensions seront abordés dans l'ordre naturel de la conversation, en tenant compte des contingences de l'interaction telle qu'elle a lieu dans le cours de l'interview, c'est-à-dire pas nécessairement dans l'ordre indiqué par le guide d'entretien. Cette technique d'investigation a été validée par une vaste littérature sur les méthodes qualitatives dans le domaine de la santé.¹⁵ Les propos seront enregistrés puis retranscrits et analysés. Les patients concernés seront répartis afin d'avoir un panel représentatif en termes d'âge, de gravité de la maladie et de distance par rapport à l'annonce du diagnostic : (1) début de traitement, proximité du diagnostic ; (2) enfant en cours de traitement et/ou en rechute ; (3) enfant en rémission, contrôles de routine et enfant déclaré guéri. En effet, il est probable que les réactions émotionnelles et le ressenti des patients et de leurs parents soient influencés par l'évolution de la maladie, le délai diagnostique pouvant être interprété comme étant responsable du mauvais pronostic. Enfin, une fois les questionnaires établis à l'issue de ces entretiens individuels de recherche, ils seront testés sur un petit échantillon avant leur diffusion.

2. Diffusion des questionnaires à grande échelle

2.a Recrutement des participants

1) Patients et parents de patients

Cette partie de l'étude sera menée pendant 6 à 9 mois, de façon multicentrique, simultanément dans les quatre services d'onco/hématologie pédiatrique d'Ile-de-France (réseau CANPEDIF) : Institut Gustave Roussy, Institut Curie, Hôpital Armand Trousseau, Hôpital Robert Debré. La participation à l'enquête sera proposée systématiquement lors des consultations avec les médecins référents. Un listing des non réponders sera établi afin de préciser la proportion de réponders et de non-réponders.

Les parents membres des associations participantes, ou consultants ces associations, seront également invités à participer par mails (avec là-aussi un listing des non réponders). Tous les patients et leurs parents pourront participer quelle que soit l'ancienneté du diagnostic du cancer, cette variable étant prise en compte dans l'analyse statistique. La participation à l'étude concernera donc à la fois les nouveaux patients débutant leur prise en charge (cas incidents) et les patients déjà suivis dans le service (cas prévalents).

2) Médecins généralistes et pédiatres

La proposition de participation à l'étude sera transmise par mail individuel aux médecins (avec là-encore un listing des non réponders) des réseaux de pédiatres (Association Française de Pédiatrie Ambulatoire) et de médecins généralistes (Société Française de Médecine Générale, Société de Formation Thérapeutique du Généraliste).

2.b Nombre de participants

L'obtention de plus de 300 réponses de parents, de 300 réponses de patients et de 300 réponses de médecins serait un succès. Ces effectifs nous permettraient en effet d'avoir une précision des intervalles de confiance à 95% des

estimations d'au moins +/- 3% pour un pourcentage observé de 10% ; +/- 5% pour un pourcentage observé de 20% ; +/- 5% pour un pourcentage observé de 30% ; +/- 6% pour un pourcentage observé de 40% ; et +/- 6% pour un pourcentage observé de 50%. Par comparaison, les études disponibles dans la littérature sont basées sur un effectif de moins de 30 patients.

Il devrait être possible d'obtenir de tels effectifs. En effet, le recrutement des patients et des parents sera régional, en Ile-de-France. Chacun des 4 centres d'onco-hématologie pédiatrique d'Ile-de-France prend en charge 80 à 100 nouveaux patients par an (cas incidents) et 150 à 200 patients déjà suivis (cas prévalents), auxquels s'ajoutent les participations via les associations de parents : soit environ 1000 patients éligibles par an. Si le taux de participation est de 30%, le nombre moyen d'inclusions serait alors environ 300 patients en 6 mois (un taux de participation plus élevé (70%) a déjà été observé dans une précédente étude menée auprès de patients et d'anciens patients atteints d'une tumeur pédiatrique : <http://www.fondation-pfizer.org/cohortes/la-cohorte-cancers.aspx>). Concernant le recrutement des médecins, il sera national : les associations de médecins ayant déjà donné leur accord de participation (AFPA, SFMG, SFTG) regroupent respectivement 1200, 900 et 500 médecins, soit environ 2600 membres au total et un taux de participation de 11% permettrait d'obtenir plus de 300 réponses de médecins.

2.c Données recueillies

Les données seront recueillies de façon anonyme, par l'intermédiaire d'un questionnaire où les questions seront le plus souvent fermées, avec un choix large de réponses possibles à chaque question, les réponses apparaissant dans un ordre aléatoire sur le site ; et différentes pour les enfants/adolescents, les parents et les médecins. Les questions seront rédigées assez précisément pour différencier la souffrance secondaire au retard au diagnostic, et la souffrance relative au diagnostic lui-même. Les données pourront être (en fonction des résultats des entretiens de recherche individuels) :

- âge et sexe du répondant, niveau d'étude et catégorie socio-professionnelle pour les parents, antécédents psychiatriques ;
- âge et sexe du patient au moment du diagnostic, type de cancer, type histologique et localisation de la tumeur si tumeur solide ;
- date de début des symptômes ; date du diagnostic ; date de la participation à l'étude : permettant d'établir le délai perçu au diagnostic (temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic) et le délai de participation (temps écoulé entre le diagnostic et le témoignage) ;
- nature des symptômes avant le diagnostic ;
- parcours du patient entre ces symptômes et le diagnostic ; perception d'un retard au diagnostic (le diagnostic aurait-il pu être porté plus tôt ?), des causes et des conséquences de ce délai ; informations délivrées par les équipes d'onco-pédiatrie sur les conséquences des délais ;
- gestion par le médecin de la période pré-diagnostique (diagnostics supposés, prise en charge, évolution) ;
- vécu de la période pré-diagnostique ;
- l'intensité de la symptomatologie anxieuse et dépressive au moment de la passation des questionnaires, mesuré par les échelles BDI-SF (Beck Depression Inventory Short Form) et la STAI (State Trait Anxiety Inventory) pour les adultes (parents et médecins) et par la CDI (Children's depression Inventory et STAI ou STAI-C (version enfants) pour les enfants et adolescents participant à l'étude.¹⁶⁻¹⁸

Il ne sera pas fait de vérification de l'exactitude des propos rapportés par les participants (à partir des dossiers médicaux par exemple), dans la mesure où l'objectif de cette étude n'est pas l'analyse des délais au diagnostic eux-mêmes, mais de leur représentation et de leur vécu.

3. Analyse des données

Les analyses qualitatives des verbatim des entretiens individuels de recherche et des quelques questions en texte libre du questionnaire seront réalisées manuellement (analyse phénoménologique interprétative) par les investigateurs, incluant un processus de double lecture des entretiens, et par des logiciels d'analyse qualitative. Le logiciel d'enquête via internet sera Survey Monkey. Ce logiciel permet de proposer des identifiants de participation à usage unique, d'identifier l'adresse IP de connexion, et de disposer de façon aléatoire les réponses aux questions fermées.

Les analyses statistiques univariées et multivariées prévues sur les questions fermées permettront de :

- décrire la population des patients, des parents, et des médecins ;
- décrire la distribution des délais diagnostiques et du parcours de soin ;
- décrire les causes alléguées de ces délais (par exemple négligence ou déni des symptômes, manque de communication entre parents et adolescents ou entre patients et médecins, banalisation, attitude médicale devant un doute...) ;
- identifier les déterminants généraux des délais diagnostiques (âge de l'enfant, type de symptômes, type de tumeur) ;
- décrire les erreurs diagnostiques alléguées, identifier les déterminants potentiels de ces erreurs (négligence ou déni des symptômes, mauvaise communication entre les parents et le médecin ou entre les enfants et les parents) ;
- identifier la présence ou non d'une souffrance psychique en lien avec le délai au diagnostic, les dimensions de cette souffrance (ressentiments, tristesse, colère, culpabilité, remord, baisse de l'estime de soi, rejet du corps médical, animosité, agressivité...) et ses causes (par exemple les conséquences perçues sur la gravité de la maladie...) ;
- analyser les relations entre cette souffrance et l'état thymique du répondant (par exemple, l'existence de symptômes dépressifs pourrait induire une augmentation des idées de culpabilité et influencer le ressenti des participants) ;
- analyser les relations entre cette souffrance et l'ancienneté du diagnostic, afin de voir si cette souffrance est modifiée à distance du diagnostic, du traitement et de l'évolution de la maladie.

Une analyse stratifiée sera effectuée dans le sous-groupe de patients et parents pour lesquels le diagnostic aura été posé dans les 6 mois / 5 ans / 10 ans précédant la participation à l'étude, afin de limiter les biais liés à l'évolution de la maladie et la reconstruction mnésique et psychologique (l'analyse du ressenti après coup pouvant être différente de ce qui s'est passé dans la réalité, et influencé par les mécanismes d'ajustement mis en place pendant cette période).

Pour la présentation des résultats, le terme de « délai au diagnostic », désignant objectivement l'intervalle de temps entre premiers symptômes et diagnostic, sera volontairement préféré à celui de « retard au diagnostic » qui préjuge d'une faute ou d'une erreur et dont la définition est subjective.

4. Précautions éthiques

4.a Gestion des troubles psychologiques pouvant être induits par la participation à l'étude

Le sujet abordé par le questionnaire peut entraîner des mouvements émotionnels chez le répondant, qu'il soit un enfant, un parent ou dans une moindre mesure un médecin. Les enfants et les adolescents participant au questionnaire le rempliront systématiquement en présence d'un psychologue (leur questionnaire online sera protégé par un code d'accès dont seuls les psychologues disposeront). Pour les patients devenus adultes et les parents, il leur sera proposé lors de la passation du questionnaire, de se rapprocher de leur médecin référent, du psychologue du service où est

suivi leur enfant ou d'un psychologue dédié à l'étude (ligne téléphonique dédiée). Les médecins participants à l'étude seront invités à contacter le psychologue dédié à l'étude.

4.b Déclarations, Autorisations

Avant le début de l'étude, le présent protocole sera soumis à l'autorisation du Comité de Protection des Personnes, au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), à la CNIL et au Conseil National de l'Ordre des Médecins. Le respect des procédures légales sera monitoré par l'URC Paris Centre (Pr J.M. Tréluyer).

5. Publication des résultats

- publication(s) scientifique(s) : dans des revues internationales à comité de lecture ;
- communications orales ou écrites (posters) : présentation des résultats aux congrès nationaux et internationaux de Pédiatrie, d'Oncologie Pédiatrique, de Psychologie, de Psychiatrie et de Médecine Générale ;
- vulgarisation des résultats : auprès des associations de parents d'enfants atteints de cancer : sites internet et congrès.

Toute publication concernant les résultats de l'étude devra avoir reçu l'accord de l'ensemble des responsables des équipes participantes qui en seront co-signataires. Ces membres assureront la diffusion des résultats via des communications dans leurs sphères professionnelles et associatives respectives (oncopédiatrie, médecine générale, pédiatrie libérale, psychologie/psychiatrie, associations de parents). Un élément prédictif de l'optimisation de la valorisation du projet est que les précédents travaux de l'équipe sur ce thème ont tous abouti à des publications scientifiques en langue anglaise, dont certaines de très haut niveau (Lancet Oncology.² Journal of Clinical Oncology¹⁹).

BENEFICES ATTENDUS

L'impact médical de ce projet serait (1) de mieux comprendre et donc mieux prendre en charge la souffrance et la culpabilité liées au délai diagnostique des cancers de l'enfant, en inscrivant les équipes de soins dans une démarche de plus grande vigilance sur ce sujet en particulier lors du traumatisme de l'annonce diagnostique, puis au long de la prise en charge, (2) d'améliorer les délais diagnostiques par une meilleure compréhension des mécanismes qui aboutissent à un retard, (3) de préparer des actions de sensibilisation du corps médical pour la diminution de ces délais, comme déjà fait dans d'autres pays.²⁰

L'impact social et sociétal serait d'initier ou de réinitier un dialogue autour du problème des délais diagnostiques entre les parents et les médecins de premier recours pour alléger la souffrance, désamorcer les conflits humains voire les procédures judiciaires, de participer à la prévention du burn-out chez les médecins de premier recours.

MANAGEMENT DU PROJET

L'étude sera dirigée par un binôme associant un pédiatre épidémiologiste (Pr M. Chalumeau) et un oncopédiatre (Dr J. Grill), ayant déjà une expérience du travail en commun sur le thème des délais diagnostiques des cancers de l'enfant.^{2-5,19} Autour de ce binôme, un comité scientifique multidisciplinaire regroupera des représentants des associations de parents (C. Vergely - Isis, C. Chenu – L'Etoile de Martin), des pédopsychiatres et psychologues exerçant en onco-pédiatrie (Dr C. Lopez, Dr. E. Seigneur, L. Fasse), un représentant du CANPEDIF (Dr D. Valteau-Couanet), un représentant de la Société Française de Médecine Générale (Dr P. Arnould), un représentant de la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (Dr G. Ibanez), et un représentant de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (Dr R. Assathiany). L'ensemble des intervenants concernés par les problèmes liés aux délais diagnostiques des cancers de l'enfant aura donc participé à la rédaction du protocole, à la rédaction des questionnaires, au suivi scientifique de l'analyse et à la publication des résultats. L'ensemble des membres du comité scientifique sera impliqué dans la rédaction du ou des articles en langue anglaise qui seront tirés de cette étude et assureront la diffusion au sein de leur profession des résultats via des communications orales (oncopédiatrie, pédiatrie générale, médecine générale, associations de parents, psychiatrie et psychologie). Le contrôle de qualité sera assuré par l'équipe du Pr J.M. Tréluyer de l'URC Paris Centre selon les procédures en vigueur.

CALENDRIER ET ETAPES DE REALISATION DU PROJET

Durée total du projet : 24 mois

Etapes	Calendrier exprimé en mois (M) après l'obtention des crédits
Recrutement d'un ingénieur de recherche qui va coordonner le projet. Réunion du comité scientifique. Mise en place de l'étude. Réalisation des entretiens individuels de recherche auprès des patients (n=20), puis des parents (n=20) et enfin des médecins de premier recours (n=20). Analyse du verbatim des entretiens individuels de recherche et rédaction des questionnaires qui seront mis en ligne finalement.	M1 – M6
Déroulement en elle-même de l'étude on-line : recrutement des participants, recueil des données.	M6-M12
Nettoyage de la base de données, analyses statistiques pour les variables quantitatives, et du verbatim des questions en texte libre. Présentation intermédiaires des résultats au comité scientifique et discussion des résultats.	M12-M18
Rédaction des manuscrits, présentation des résultats dans les congrès, soumission des manuscrits dans des revues internationales.	M18-M24

REFERENCES

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:173-181
2. Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 2012;13:e445-e459
3. Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Sainte-Rose C, Puget S, Grill J. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 2012;171:25-32
4. Brasme JF, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Puget S, Chalumeau M. Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS One* 2012;7:e33415
5. Brasme JF, Grill J, Gaspar N, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Chalumeau M. Evidence of increasing mortality with longer time to diagnosis of cancer: is there a pediatric exception? *Eur J Cancer* 2013;in press
6. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001;357:670-674
7. Clarke JN, Fletcher PC. Parents as advocates: stories of surplus suffering when a child is diagnosed and treated for cancer. *Soc Work Health Care* 2004;39:107-127
8. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Pruvost I, Bons-Letouzey C, Amalberti R, Martinot A. Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France. *Arch Dis Child* 2010;96:127-130
9. Les AMIS : Associations et Médecins Impliqués dans la recherche sur les tumeurs du Système nerveux. Projet PICRI, Partenariat institutions-citoyens pour la recherche et l'innovation, Région Ile-de-France. 2011:<http://www.iledefrance.fr/recherche-innovation/dialogue-science-societe/partenariats-institutions-citoyens-picri/projets-2011/tumeurs-du-systeme-nerveux-central/>
10. International Confederation of Childhood Cancer Parent Organizations. 2013:http://cms.onlinebase.nl/userfiles/c1icccpo/file/WHO_leaflet.pdf
11. Christensen JF, Levinson W, Dunn PM. The heart of darkness: the impact of perceived mistakes on physicians. *J Gen Intern Med* 1992;7:424-431
12. Galam E. L'erreur médicale, le burn-out et le soignant : de la seconde victime au premier acteur. Editions Springer 2012
13. Newman MC. The emotional impact of mistakes on family physicians. *Arch Fam Med* 1996;5:71-75
14. Waterman AD, Garbutt J, Hazel E, Dunagan WC, Levinson W, Fraser VJ, Gallagher TH. The emotional impact of medical errors on practicing physicians in the United States and Canada. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33:467-476
15. Green J, Thorogood N. *Qualitative methods for health (second edition)*. SAGE Publications 2009
16. Collet L, Cottraux J. [The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlocher's retardation scale]. *Encephale* 1986;12:77-79
17. Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I. *Manuel de l'inventaire d'anxiété état-trait forme Y (STAY-Y) de Spielberger*. ECPA editor, Paris 1993

18. Kovacs M. *Children's Depression Inventory (CDI)*. New York : multi-Health Systems, Inc 1992
19. Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *Journal of Clinical Oncology* 2014;(in press)
20. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 2010;95:534-539