



Probabilité et précocité du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients avec cancer en France à partir de données issues des registres des cancers de Gironde et de la cohorte nationale ESME de patients avec cancer du sein métastatique.

Matthieu Frasca

► To cite this version:

Matthieu Frasca. Probabilité et précocité du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients avec cancer en France à partir de données issues des registres des cancers de Gironde et de la cohorte nationale ESME de patients avec cancer du sein métastatique.. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0311 . tel-03475590

HAL Id: tel-03475590

<https://theses.hal.science/tel-03475590>

Submitted on 11 Dec 2021

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.

THESE PRESENTEE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITE DE BORDEAUX**

ECOLE DOCTORALE Sociétés, Politique, Santé Publique
SPECIALITE Santé Publique – option Epidémiologie

Par Matthieu FRASCA

**Probabilité et précocité du recours aux soins palliatifs
hospitaliers chez les patients avec cancer en France à
partir de données issues des registres des cancers de
Gironde et de la cohorte nationale ESME de patients
avec cancer du sein métastatique**

Sous la direction du Pr Simone MATHOULIN-PELISSIER
Co-directeur : Dr Alain MONNEREAU

Soutenue le 10 décembre 2020

Membre du jury :

Monsieur Fabrice BONNET, PU-PH, Université de Bordeaux	Président
Madame Florence CANOUI-POITRINE, PU-PH, Université Paris Est Créteil	Rapporteur
Monsieur Sébastien SALAS, PU-PH, Université de Marseille	Rapporteur
Madame Anne-Marie BOUVIER, DR INSERM, Université de Bourgogne	Examineur
Monsieur Pierre SOUBEYRAN, PU-PH, Université de Bordeaux	Examineur

« Le charme de nos études, l'enchantement de la science, consiste en ce que, partout et toujours, nous pouvons donner la justification de nos principes et la preuve de nos découvertes. »

Louis Pasteur

Remerciements

Au Pr Fabrice BONNET

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de vos précieux conseils dès mes premiers pas en formation de santé publique et de l'intérêt dont vous témoignez encore aujourd'hui.

Au Dr Anne-Marie BOUVIER,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury et me faire l'honneur de votre présence.

Au Pr Florence CANOUI-POITRINE

Pour avoir accepté de rapporter mon travail. Merci de votre confiance et de la passion que vous transmettez au travers de notre collaboration.

Au Pr Sébastien SALAS

Pour avoir accepté de rapporter mon travail. Merci de votre soutien constant dans mon apprentissage de la pratique clinique et de la recherche en médecine palliative.

Au Pr Pierre SOUBEYRAN

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de votre écoute et de votre intérêt bienveillant pour mon parcours universitaire.

A ma directrice de thèse, le Pr Simone MATHOULIN-PELISSIER

Pour m'avoir fait confiance et accueilli en formation de santé publique. Je vous remercie infiniment pour votre disponibilité constante, vos conseils avisés, votre bienveillance et tout le soutien que vous m'apportez depuis plusieurs années. Je mesure l'apprentissage réalisé à vos côtés et vous en remercie sincèrement.

Au Dr Alain MONNEREAU,

Pour avoir accepté de codiriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre soutien tout au long de ce projet.

Au Pr Benoît BURUCOA

Sans qui tout ce parcours n'aurait pas été possible. Merci de votre confiance, de votre écoute bienveillante, et de votre soutien indéfectible pour mon apprentissage universitaire. Merci enfin de m'avoir si patiemment transmis un savoir-faire et un savoir-être au combien précieux pour mon exercice.

Aux personnes qui ont suivi ce travail de thèse dans son ensemble ou en partie,

Au Pr Isabelle BALDI, pour son intérêt, son aide et ses conseils pertinents

A Carine BELLERA, pour tes conseils et ta disponibilité

A Gaëlle COUREAU, pour ton dynamisme porteur

A Brice AMADEO, pour ta bienveillance et tes conseils

A Sébastien ORAZIO, pour ton implication et ton intérêt

A Emilie BERTEAUD, pour ta disponibilité et ton aide

A Sylvain MAURISSET pour ton investissement patient

Au Pr Pierre JOLY, pour les conseils précieux et la patience à expliquer et enseigner

A Camille SABATHE, pour ton aide répétée et déterminante tout au long de ce travail.

A toute les équipes du registre général des cancers de la Gironde, du registre des hémopathies malignes de la Gironde, et de celui des tumeurs du système nerveux central de la Gironde.

Aux tous les membres de l'équipe ESME, en particulier

Au Pr Suzette DELALOGUE pour son intérêt, sa relecture attentive et son soutien.

A Coralie COURTINARD pour ses encouragements et son accompagnement tout au long de la mise en place de ce travail.

A tous mes collègues de médecine palliative, médecins et paramédicaux, sans le soutien et le relai desquels ce projet exigeant n'aurait pu aboutir. Merci de votre investissement et de votre compréhension pendant toutes ces années. Merci aussi de ce que vous êtes et des valeurs que vous portez, si humblement et activement à la fois.

A mes collègues de bureau durant ces trois ans,

En particulier à Hélène, pour la veille bienveillante, les petites attentions et le soutien. Merci à tous pour les bons moments partagés.

A ma famille,

A mes parents, dont l'amour et le soutien m'ont donné confiance pour avancer et persévérer. Merci à vous de m'avoir laissé choisir ma voie et de m'avoir sans cesse encouragé.

A mon compagnon, dont l'affection, sans cesse renouvelée, me porte et m'anime chaque jour.

Probabilité et précocité du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients avec cancer en France à partir de données issues des registres des cancers de Gironde et de la cohorte nationale ESME de patients avec cancer du sein métastatique.

Résumé :

Le vieillissement de la population et le nombre croissant de cancer interrogent l'accès aux soins palliatifs. L'intégration de ces soins en cancérologie et la diversification des structures spécialisées (unité, équipe mobile, lits identifiés, hôpital de jour) modifient les modalités de recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH). L'objectif de ce travail est d'étudier les facteurs prédictifs sociodémographiques, socioéconomiques, tumoraux et liés aux soins de la probabilité et de la précocité du recours aux SPH chez les patients avec cancer.

Une revue systématique de la littérature a identifié les facteurs d'accès aux soins palliatifs dans le monde. L'incidence cumulée à 2 ans et en fin de suivi (probabilité) et le temps moyen de suivi après SPH (précocité) ont ensuite été étudiés dans deux analyses : l'une à partir de patients des registres des cancers de Gironde (n = 8 424, période 2014), l'autre à partir des patients avec cancer du sein métastatique (CSM) de la cohorte nationale ESME-CSM (n = 12 375, période 2008-2016). Selon l'analyse, les facteurs explicatifs étaient l'âge, le genre, le niveau socioéconomique, le lieu de résidence, la localisation ou sous-type tumoral, les caractéristiques des métastases et le type de centre. Plusieurs méthodes ont tenu compte du risque compétitif de décès (estimateur d'Aalen-Johansen, modèle multi-état, pseudo-valeurs).

Dans les deux populations, les SPH étaient majoritairement initiés en phase terminale. Dans l'échantillon issu des registres (75+ ans : 2695, 32% ; Hommes : 4317, 51,3% ; Sein : 1247, 14,8%), les facteurs de l'incidence cumulée à 2 et 4 ans différaient selon le pronostic tumoral. En cas de pronostic défavorable, les patients ruraux, avec hémopathie maligne ou âgés traités hors des centres universitaires recevaient moins de SPH. En cas de pronostic favorable, les patients âgés, favorisés, avec cancer du poumon ou traités dans les centres universitaires recevaient plus de SPH. Les femmes et les patients avec tumeurs du système nerveux central de haut grade avaient un recours plus précoce. Dans l'échantillon des patients ESME-CSM (75+ ans : 2380, 19,2% ; CSM triple négatif : 1545, 12,6%), les facteurs de l'incidence cumulée dépendaient du temps de suivi. A 2 ans, les SPH concernaient surtout les plus jeunes avec CSM triple négatif, les plus âgés avec un autre sous-type, les patients en rechute ou avec plusieurs sites métastatiques. A 8 ans, ils étaient moins fréquents hors des centres à forte activité, en particulier pour les plus âgés. Le recours aux SPH était aussi moins précoce dans ces centres.

En sus des disparités classiques d'accès aux soins, nous avons mis en évidence que le rôle des facteurs sociodémographiques dans le recours aux SPH dépendait du pronostic du cancer. Celui de l'âge dépendait en plus des caractéristiques du centre de prise en charge. Des études analytiques sur les mécanismes impliqués seraient utiles.

Mots clés :

Soins palliatifs, cancer, accès aux soins, recours, registre des cancers, cohorte

Probability and precocity of hospital-based palliative care referral in French cancer patients based on data of cancer registries in Gironde and on national ESME cohort of metastatic breast cancer patients.

Abstract:

Population aging and growing incidence of cancer question access to palliative care. Integration of this care and specialized structures' diversification (unit, mobile team, identified beds, outpatient clinics) are changing the referral's modalities of hospital-based palliative care (HPC). This work aims to study the socio-demographic, socio-economic, tumour- and care-related predictive factors of the probability and the precocity of HPC in cancer patients.

A systematic review of the literature identified factors of access around the world. Two analyses then studied the cumulative incidence at 2 years and at the end of follow-up (probability) and the mean follow-up time after HPC (precocity). First analysis was based on patients from the French cancer registers of Gironde (n = 8,424; 2014 period). The second was based on metastatic breast cancer (MBC) patients from the national ESME-CSM cohort (n = 12,375; 2008-2016 period). Regarding the analyses, the explanatory factors were age, gender, socioeconomic level, place of residency, tumour location or subtype, metastases' characteristics and type of centre. Several methods have taken into account the competitive risk of death (Aalen-Johansen estimator, multi-state model, pseudo-values).

In both populations, HPC were mostly initiated during the terminal disease. In registries' sample (75+ years: 2,695, 32%; Males: 4,317, 51.3%; Breast: 1,247, 14.8%), the 4-year and 2-year cumulative incidence's factors differed according to the tumour prognosis. In unfavourable prognosis subgroup, rural patients, those with haematological malignancy and older patients treated outside tertiary centres received less HPC. In favourable prognosis subgroup, older people, non-deprived patients and those with lung cancer or treated in tertiary centres received more HPC. Women and patients with high-grade central nervous system tumours had earlier referral. In the sample of ESME-CSM patients (75+ years: 2,380, 19.2%; triple negative MBC: 1,545, 12.6%), the cumulative incidence's factors depended on follow-up period. At 2 years, HPC mainly concerned the youngest with triple negative MBC, the oldest with another subtype, relapsed patients or those with several metastatic sites. At 8 years, HPC were less frequent outside of highly-recruiting centres, in particular for older patients. HPC referral was also less early in these centres.

In addition to classic disparities in care access, we have highlighted that the role of socio-demographic factors depends on cancer prognosis. The one of age also depends on care centre characteristics. Analytical studies on the mechanisms involved would be of value.

Key words:

Palliative care, cancer, care access, referral, cancer registries, cohort

Unité de recherche

Bordeaux Public Health - Research center - U1219

Equipe épidémiologie des cancers et expositions environnementales – Epicène

Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex

Productions scientifiques

Ce travail de thèse a donné lieu aux publications suivantes :

- Articles publiés :

- 1- Journal : BMJ Supportive and palliative care (Impact Factor = 2,681)

Frasca M, Galvin A, Raheison C, Soubeyran P, Burucoa B, Bellera C et al. Palliative versus hospice care in patients with cancer: a systematic review. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2020 Jul. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002195>

- 2- Journal : European journal of cancer (Impact Factor = 7,275)

Frasca M, Sabathe C, Delaloge S, Galvin A, Patsouris A, Levy C et al. Palliative care delivery according to age in 12,000 women with metastatic breast cancer: Analysis in the multicentre ESME-MBC cohort 2008-2016. *European journal of cancer*. 2020 Sep; 137:240-249. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.007>

- Article soumis :

- 1- Journal : Public Health (Impact factor = 1,774)

Frasca M, Orazio S, Amadeo B, Sabathe C, Berteaud E, Galvin A, Burucoa B, Coureau G, Baldi I, Monnereau A, Mathoulin-Pelissier S. Hospital-based palliative care referral with regard to initial cancer prognosis: A population-based study. *Public health*. 2020. Under review

Ce travail a donné lieu aux communications suivantes :

- 1- Poster congrès EPICLIN 2018 : « Facteur d'accès aux soins palliatifs hospitaliers des patients atteints de cancer du sein métastatique de la cohorte ESME-CSM. » Frasca M., Abiven M., Pulido M., Perrocheau G., Guizard AV., Mouret-Reynier MA., Arveux P., Cucchi M., Bachelot T., Laborde L., V.Perotin, Laurent C., Campion L., Chamorey E., C.Bouleuc., Parent D., Breton M., Loeb A., Velten M., Mons M., Berchery D., Chevrot M., Courtinard C., Mathoulin-Pelissier S
- 2- Poster congrès EAPC 2019 : « Access to palliative care by cancer patients: A systematic review » Frasca M., Raheisson C., Galvin A., Soubeyran P., Bidegain-Sabas A., Burucoa B., Mathoulin-Pelissier S.
- 3- Communication orale "16th World Congress on Public Health". Octobre 2020. "Hospital-based palliative care referral according to age among 12,000 metastatic breast cancer patients. ESME-MBC cohort 2008-2016." Frasca M, Courtinard C., Bouleuc C., Levy C., Mouret-Reynier MA., Bachelot T., Goncalves A., Perotin V., Eymard JC., Mathoulin-Pelissier S.

Table des matières

Liste des abréviations.....	13
Table des figures.....	15
Tables des tableaux	17
1 Etat de connaissances	18
1.1 Soins palliatifs	19
1.1.1 Définition.....	19
1.1.2 Concept de souffrance globale.....	19
1.1.3 Situations relevant de soins palliatifs et phases palliatives	20
1.1.4 Soins palliatifs spécialisés.....	23
1.2 Cancer	27
1.2.1 Définition.....	27
1.2.2 Incidence.....	27
1.2.3 Survie.....	27
1.2.4 Prévalence	28
1.3 Déterminants de santé	29
1.3.1 Définitions	29
1.3.2 Déterminants en cancérologie.....	30
1.3.1 Déterminants en soins palliatifs.....	30
1.4 Bases de données en cancérologie.....	31
1.4.1 Registres de morbidité et bases médico-administratives	31
1.4.1 Cohortes épidémiologiques et données de vie réelle	34
2 Justification et objectif du travail de thèse	35
2.1 Justification du travail de thèse	35
2.1 Objectif.....	36
3 Méthode générale	37
3.1 Démarche prédictive	37
3.2 Critères de jugement.....	37
3.2.1 Evènement d'intérêt	37
3.2.2 Quantités d'intérêt.....	38
3.3 Prise en compte du risque compétitif.....	39
3.3.1 Définition.....	39
3.3.2 Modèles de régression en présence de risque compétitif de décès.....	40
3.3.3 Modèles utilisés.....	41
3.4 Sélection des facteurs explicatifs et des sources de données	44
3.4.1 Revue systématique de la littérature	44
3.4.2 Facteurs explicatifs choisis.....	57

3.4.3	Bases de données utilisées.....	60
4	Patients des registres des cancers de Gironde 2014.....	62
4.1	Introduction	62
4.2	Méthodes	63
4.2.1	Population d'étude	63
4.2.2	Périodes de sélection et de suivi	63
4.2.3	Critères de jugement.....	64
4.2.4	Facteurs explicatifs	65
4.2.5	Gestion des données	67
4.2.6	Stratification des analyses.....	68
4.3	Résultats	69
4.3.1	Sélection de la population	69
4.3.2	Caractéristiques de la population	70
4.3.1	Recours aux soins palliatifs hospitaliers	72
4.3.2	Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers	73
4.3.3	Facteurs associés au temps moyen de suivi après des soins palliatifs hospitaliers	76
5	Patients avec cancer du sein métastatique de la cohorte ESME-CSM 2008-2016	77
5.1	Introduction	77
5.2	Publication	78
5.3	Analyse complémentaire	89
5.3.1	Méthodes spécifiques.....	89
5.3.2	Résultats	94
6	Discussion et perspectives	102
6.1	Principaux résultats.....	102
6.1.1	Patients des registres de Gironde avec cancer incident en 2014	102
6.1.2	Patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016.....	103
6.2	Probabilité et précocité du recours aux soins palliatifs hospitaliers	104
6.3	Facteurs prédictifs du recours aux soins palliatifs hospitaliers	105
6.3.1	Sociodémographiques.....	105
6.3.2	Socioéconomiques.....	106
6.3.3	Liés au cancer.....	107
6.3.4	Liés aux soins	108
6.4	Forces.....	109
6.5	Limites.....	110
6.6	Perspectives	113
6.6.1	Pratique clinique.....	113
6.6.2	Formation.....	113

6.6.3	Recherche.....	114
6.6.4	Organisation des soins.....	115
6.7	Conclusion	116
	Références.....	117
	Annexes	130

Liste des abréviations

AAH : allocation aux adultes handicapés

ACS : acquisition d'une complémentaire santé

ALD : affection longue durée

AME : aide médicale d'état

APL : accessibilité potentielle localisée

ARC : assistant de recherche clinique

ATIH : agence technique de l'information sur l'hospitalisation

CEREES : comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé

CHU : centre hospitalo-universitaire

CLCC : centre de lutte contre le cancer

CMU-c : couverture maladie universelle - complémentaire

CNAMTS : caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CNIL : commission nationale informatique et liberté

CNSPFV : centre national des soins palliatifs et de la fin de vie

CSM : cancer du sein métastatique

DREES : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

EBM : « evidence based medicine »

EDI : « european deprivation index »

EGA : évaluation gériatrique approfondie

ELOS : « expected lenght of stay »

EMSP : équipe mobile de soins palliatifs

EORTC : échelle de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

ESAS : échelle d'évaluation des symptômes d'Edmonton

ESME : « epidemiological strategy and medical economics »

ETP : équivalent temps plein

HCL : hôpitaux civils de Lyon

HER2- : « human epidermal growth factor receptor 2-negative »

HR- : « hormonal receptor-negative »

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IMC : indice de masse corporelle

INCa : institut national du cancer

INDS : institut national des données de santé

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

LISP : lits identifiés de soins palliatifs

MSA : mutualité sociale agricole

OMS : organisation mondiale de la santé

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

RNIAM : répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie

RNIPP : registre national d'identification des personnes physiques

RSI : régime social des indépendants

RSS : résumés standardisés des séjours

SNC : système nerveux central

SNDS : système national des données de santé

SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

SPH : soins palliatifs hospitaliers

TAU : tranches d'aires urbaines

TSM : taux standardisé à la population mondiale

USP : unité de soins palliatifs

Table des figures

Figure 1 : Concept de souffrance globale en médecine palliative.	20
Figure 2 : Trajectoires typiques d'aggravation fonctionnelle des patients avec maladies chroniques.	21
Figure 3 : Phases de la maladie et continuité de la prise en charge chez les patients avec cancer.	22
Figure 4: Comparaison des modèles anglo-saxons et français de soins palliatifs spécialisés.	24
Figure 5 : Schéma conceptuel des « supportive care », « palliative care », et « hospice care » en cancérologie.	25
Figure 6 : Dotation en lits d'unités de soins palliatifs (USP) par départements français, rapportée à 1000 personnes décédées et ayant été susceptibles de bénéficier de soins palliatifs.	26
Figure 7 : Prévalence partielle à 5 ans des cancers en 2018 en Europe.	28
Figure 8 : Déterminants de santé d'après Dalen et Whitehead, 1991.	29
Figure 9 : Exemple de modèle à risque compétitif prenant en compte un état initial « cancer » et deux états absorbants (événement d'intérêt « décès par cancer » et événement compétitif « décès par autre cause »).....	41
Figure 10 : Modèle à risque compétitif utilisé pour l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) et prenant en compte un état initial « cancer » et deux états absorbants (événement d'intérêt « recours aux SPH » et événement compétitif « décès sans SPH »)...41	41
Figure 11 : Exemple de modèle multi-état prenant en compte un état initial « cancer », un état transitoire « recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) » et un état final, absorbant, « décès ».....	42
Figure 12 : Représentation schématique des principales variables disponibles dans les bases de données des registres des cancers de Gironde.....	60
Figure 13 : Représentation schématique des principales variables disponibles dans les bases de données « patient » et « séjour » de la cohorte de patients avec cancer du sein métastatique du projet ESME.	61
Figure 14 : Représentation schématique des périodes de sélection et de suivi lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers des patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014.	63
Figure 15 : Représentation schématique du parcours de soins et des périodes de sélection et de suivi lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers des patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014.....	64
Figure 16 : Sélection de la population d'analyse lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Diagramme de flux.....	69
Figure 17 : Survie globale de la population d'analyse (n = 8 424) et des sous-groupes de pronostic tumoral favorable (n = 6 582) et de pronostic tumoral défavorable (n = 1 842) lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Méthode de Kaplan-Meier.	72

Figure 18 : Incidence cumulée de soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014 (n = 8 424) et des sous-groupes de pronostic tumoral favorable (n = 6 582) et défavorable (n = 1 842). Estimateur d'Aalen-Johansen.....	73
Figure 19 : Représentation schématique des périodes de sélection et de suivi des patients avec cancer du sein métastatique inclus dans la cohorte ESME-CSM 2008-2016 lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers.....	89
Figure 20 : Représentation schématique du parcours de soins et des périodes de sélection et de suivi des patients avec cancer du sein métastatique inclus dans la cohorte ESME-CSM 2008-2016 lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers.....	90
Figure 21 : Sélection de la population d'analyse des facteurs associés au recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients avec cancer du sein métastatique de la cohorte ESME-CSM 2008-2016. Diagramme de flux	94
Figure 22 : Survie globale de la population d'analyse issue de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 lors de l'étude du recours aux SPH (n = 12 375). Méthode de Kaplan-Meier.....	96
Figure 23 : Incidences cumulées des soins palliatifs hospitaliers (SPH) et des décès sans SPH dans la population d'analyse issue de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 lors de l'étude du recours aux SPH (n = 12 375). Estimateur d'Aalen-Johansen.	97

Tables des tableaux

Tableau 1 : Sources de données et disponibilité des variables explicatives potentiellement d'intérêt pour l'étude du recours aux soins palliatifs spécialisés chez les patients atteints de cancer en France.	33
Tableau 2 : Facteurs explicatifs retenus pour l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014.	67
Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'analyse (n = 8 424) et des sous-groupes de pronostic tumoral favorable (n = 6 582) et défavorable (n = 1 842) lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014.	71
Tableau 4 : Premier recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) au cours du suivi des patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014.	73
Tableau 5 : Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers (SPH) à 4 ans chez les patients des registres de cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Analyse stratifiée selon le pronostic tumoral. Régressions linéaires multivariées avec pseudo-observations de la fonction d'incidence cumulée des SPH comme variable dépendante.	75
Tableau 6 : Facteurs associés au temps moyen de suivi (jours) après recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres de cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Analyse stratifiée selon le pronostic tumoral. Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations du « temps moyen de suivi après SPH » (« Expected Length of Stay », ELOS) comme variable dépendante.	76
Tableau 7 : Facteurs explicatifs retenus pour l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients avec cancer du sein métastatique de la cohorte ESME-CSM 2008-2016.	92
Tableau 8 : Caractéristiques de la population d'analyse lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375).	95
Tableau 9 : Premier recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) par année de suivi chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375).	97
Tableau 10 : Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers (SPH) à 2 ans chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375). Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations de la fonction d'incidence cumulée comme variable dépendante.	99
Tableau 11 : Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers (SPH) à 8 ans chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375). Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations de la fonction d'incidence cumulée comme variable dépendante.	100
Tableau 12: Facteurs associés au temps moyen de suivi (jours) après recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375). Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations du « temps moyen de suivi après SPH » (« Expected Length of Stay », ELOS) comme variable dépendante.	101

1 Etat de connaissances

Dans ce premier chapitre, nous allons présenter successivement les éléments nécessaires pour introduire l'objet de ce travail de thèse, à savoir :

- les définitions des soins palliatifs, du concept associé de souffrance globale, des phases palliatives d'une maladie. Nous préciserons également les indications et l'organisation des soins palliatifs hospitaliers (SPH) en France.
- la définition des cancers ainsi que l'évolution récente de l'incidence, mortalité et prévalence de cette maladie ;
- les déterminants de santé dans la littérature, notamment ceux rapportés pour les cancers et les soins palliatifs ;
- et enfin les sources de données disponibles dans le champ de notre travail.

1.1 Soins palliatifs

1.1.1 Définition

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les soins palliatifs visent à augmenter la qualité de vie des patients et de leur famille confrontés à des maladies menaçant le pronostic vital telles que les cancers, les insuffisances d'organe ou les maladies neurodégénératives. Par une planification avancée des soins et un accompagnement supplémentaire, ils améliorent l'évaluation et le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychosociaux et existentiels. Les soins palliatifs préviennent et favorisent un soulagement global de la souffrance (1-3).

Les termes de « soins palliatifs » et « médecine palliative » sont utilisés dans la littérature de manière relativement interchangeable. Cependant, sur le plan sémantique et historique, le terme « soins palliatifs » mentionne plus particulièrement les pratiques de soins, tandis que le terme « médecine palliative », plus récent, désigne prioritairement les structures et équipes spécialisées. Le terme de « soins palliatifs spécialisés » est également fréquemment utilisé pour désigner ces structures. Ce dernier terme différencie ainsi les soins palliatifs délivrés en pratique courante par les équipes référentes du patient de ceux, plus complexes et souvent plus interdisciplinaires, délivrés par les équipes spécialisées en médecine palliative » (4, 5).

1.1.2 Concept de souffrance globale

Le concept de souffrance globale guide l'approche de la personne malade en médecine palliative (6, 7). Ce concept définit quatre dimensions : physique, psychique, socio-familiale et existentielle (Figure 1). Au sein de chaque dimension, plusieurs problèmes fréquemment rencontrés en soins palliatifs sont décrits. Les souffrances physiques comprennent par exemple la douleur, l'amaigrissement, la dyspnée, les vomissements, la constipation, les convulsions, les hémorragies, la perte d'autonomie ou les mutilations. Au sein des souffrances psychiques, les peurs (de souffrir, de l'avenir, du poids pour les proches, ...) sont fréquentes tout comme l'anxiété, la dépression, ou les sentiments d'incompréhension (difficultés d'adaptation) ou de solitude. Les décalages (en termes d'information ou d'adaptation psychologique), les proches à charge, les conflits familiaux, les pertes de rôle familial ou social, les arrêts d'activité, les problèmes financiers, de succession, les deuils font partie de la souffrance sociofamiliale. Enfin, les questionnements sur le sens de la maladie, de la vie ainsi que les considérations confessionnelles sont des éléments de la souffrance existentielle.

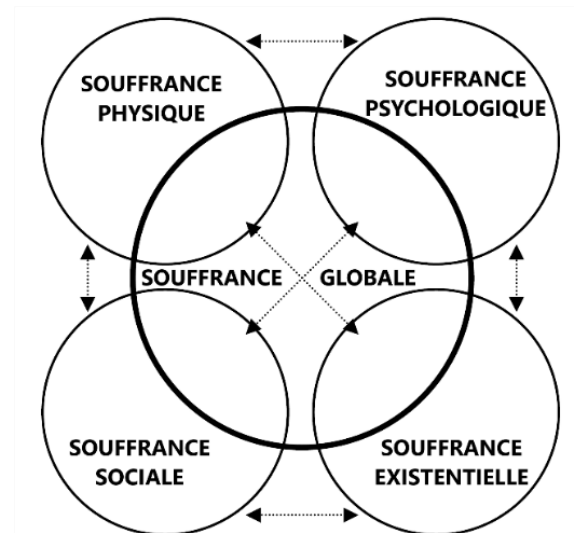


Figure 1 : Concept de souffrance globale en médecine palliative. ¹

1.1.3 Situations relevant de soins palliatifs et phases palliatives

La proportion de patients relevant de soins palliatifs est estimée à 62% des personnes décédées en France en 2014 toutes causes confondues (8). Trois contextes de maladies ont été identifiés dans la littérature comme causes fréquentes de situations relevant de soins palliatifs. Ces groupes de maladies se distinguent par leur rythme d'évolution et d'aggravation. Selon cette classification, un premier groupe est constitué par les cancers, décrits comme ayant une aggravation progressive jusqu'à une phase terminale relativement identifiable. Plus de la moitié des personnes décédées par cancer ont recours aux structures hospitalières de soins palliatifs (9). Les maladies par insuffisance d'organe telles que les cardiopathies, bronchite chronique ou cirrhose constituent un deuxième groupe identifiable. Leur aggravation souvent plus graduelle, ponctuée d'épisodes de détérioration aigus et de récupération, implique le plus souvent des prises en charge palliatives de long terme. Enfin, les maladies neurodégénératives telles que les démences ou la sclérose latérale amyotrophique constituent un troisième groupe et se distinguent par une évolution graduelle et prolongée, avec peu ou pas de récupération (10) (Figure 2).

¹ Figure issue de l'article : Mehta, A., & Chan, L. S. (2008). Understanding of the Concept of "Total Pain." Journal of Hospice & Palliative Nursing, 10(1), 26–32

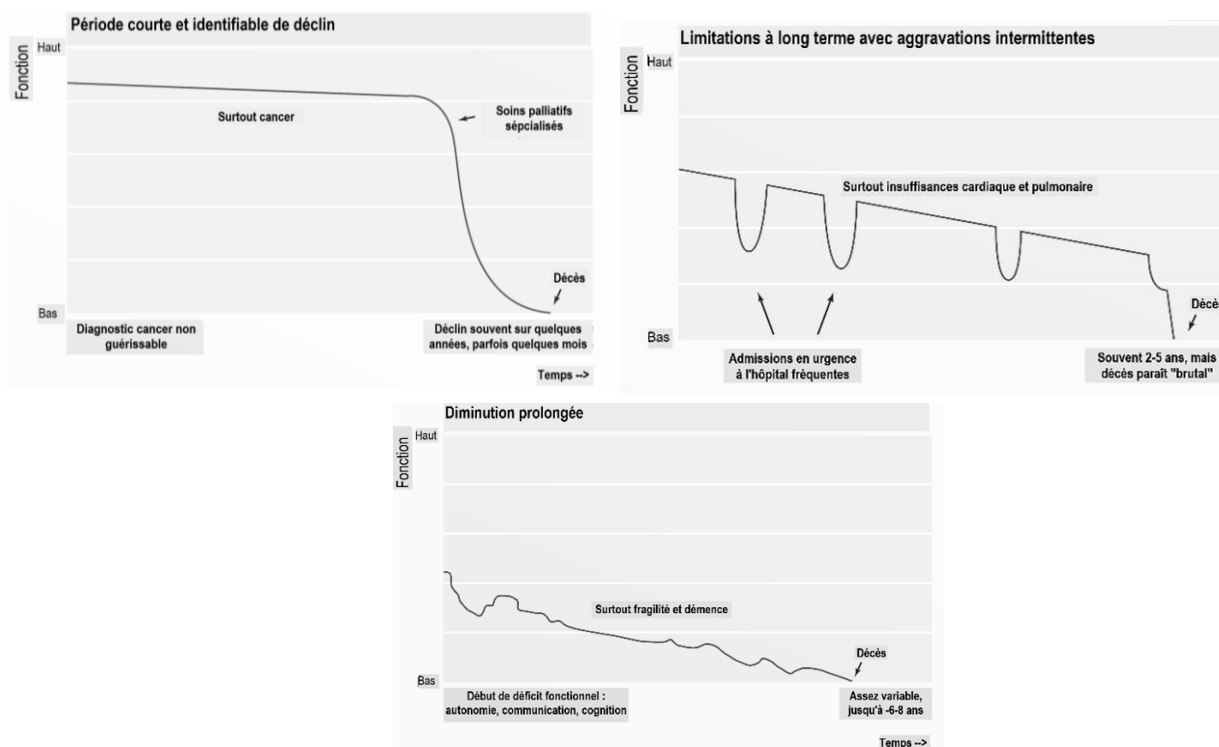


Figure 2 : Trajectoires typiques d'aggravation fonctionnelle des patients avec maladies chroniques.²

Le terme « fragilité » utilisé dans la publication dont est issue la figure 2 et décrivant la perte fonctionnelle progressive du fait d'une ou plusieurs pathologies évolutives chez une personne âgée fait en réalité référence à ce qui pourrait désormais être appelé un « vieillissement pathologique ». Le vieillissement est un processus évolutif, hétérogène, dont on distingue trois modes évolutifs principaux : 1. Le vieillissement réussi (« successfull aging ») avec une absence ou une atteinte minime des fonctions physiologiques et une absence de pathologie ; 2. Le vieillissement habituel ou usuel (« usual aging »), avec des atteintes considérées comme physiologiques, liées à l'âge, de certaines fonctions, mais sans pathologie bien définie ; 3- Enfin un vieillissement avec pathologies et/ou handicaps (« pathological aging »), responsable le plus souvent d'un état de dépendance. Le concept de fragilité se conçoit comme un état intermédiaire, entre le vieillissement habituel et le vieillissement pathologique. Cet état est potentiellement réversible, mais à risque de perte fonctionnelle pouvant survenir en cas de pathologie aiguë ou d'événements extérieurs (11).

Quelle que soit la maladie menaçant le pronostic vital, trois phases continues sont habituellement décrites en situation palliative, c'est-à-dire de maladie non guérissable. La phase dite spécifique durant laquelle les traitements spécifiques de la maladie sont poursuivis afin de limiter sa progression et les symptômes. Lorsque ces traitements sont arrêtés par inefficacité ou mauvaise tolérance, la phase palliative est dite « symptomatique ». Enfin, la

² Figure issue de l'article : Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ*. 2005;330(7498):1007-1011. doi:10.1136/bmj.330.7498.1007

phase palliative terminale précède la mort ; elle est décrite dans la littérature comme la période des quatre dernières semaines de vie (12). Ces phases correspondent aux temps des différentes annonces faites au patient à savoir respectivement, l'annonce de non curabilité, celle de l'arrêt des traitements spécifiques, et enfin l'identification d'un risque vital à court terme. L'étude d'une population inclus au moment de l'entrée dans une de ces phases, telle que la découverte d'une métastase rendant la maladie non guérissable (phase palliative spécifique) est d'intérêt pour ce travail (Figure 3).

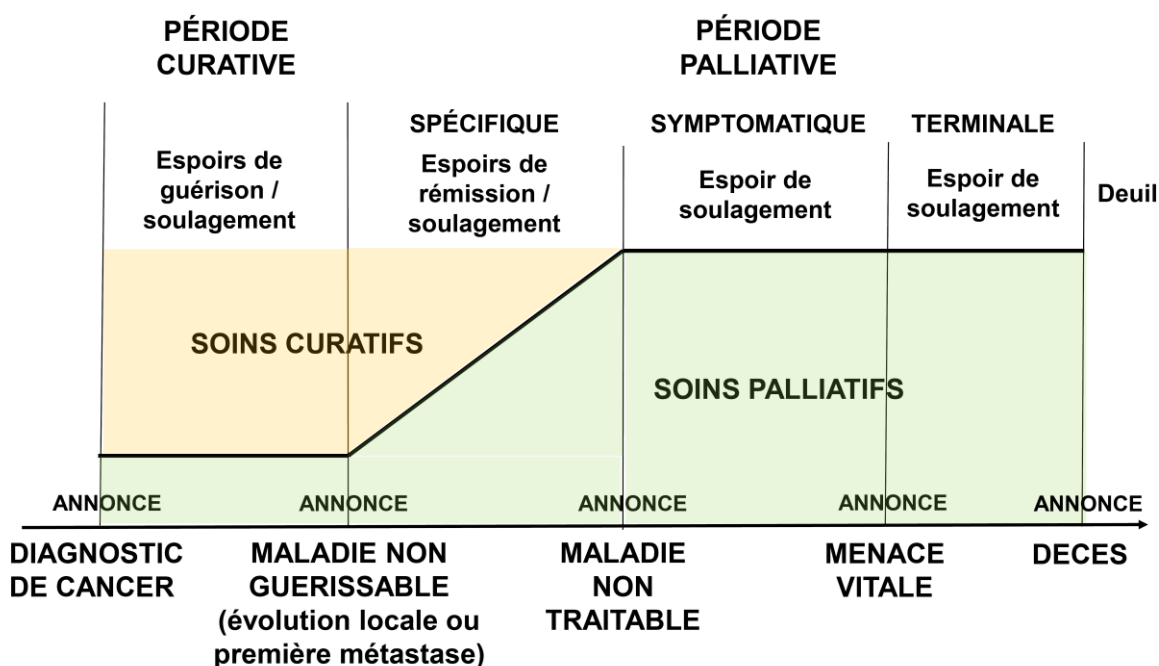


Figure 3 : Phases de la maladie et continuité de la prise en charge chez les patients avec cancer. ³

La plupart du temps, ces phases se succèdent mais parfois une annonce d'abstention de traitement spécifique peut être faite dès le diagnostic (absence de phase spécifique) ou un patient peut décéder alors qu'il recevait un traitement spécifique (absence de phase symptomatique). L'éventuelle absence de ces phases, de par le cumul d'annonces qu'elle sous-entend pour le patient et ses proches, est aussi importante à identifier que leur présence pour adapter l'accompagnement.

Enfin, les progrès récents des traitements anticancéreux, en particulier de l'immunothérapie, ont favorisé la poursuite des traitements spécifiques y compris en cas de cancer avancé ou de patients avec comorbidités. Ainsi, les phases palliatives symptomatiques tendent à être moins fréquentes en cancérologie, au profit de phases spécifiques prolongées.

³ Figure inspirée de la brochure de l'INPES à destination du grand public (2009) : « Soins palliatifs et accompagnement » ; disponible sur le site de la SFAP : <http://www.sfap.org/rubrique/pour-le-grand-public>

1.1.4 Soins palliatifs spécialisés

1.1.4.1 Définition

Les pratiques de soins palliatifs doivent être réalisées par tous les soignants, à l'hôpital comme à domicile. Bien que l'importance croissante des symptômes et de la souffrance peut conduire à des besoins plus importants en fin de vie, les pratiques de soins palliatifs sont requises tout au long de la maladie dès lors qu'elle n'est pas guérissable. Les structures spécialisées complètent ou assurent la prise en charge pour les situations les plus complexes (13). Les équipes de ces structures sont pluridisciplinaires afin d'assurer une prise en charge globale (14-17). Elles associent par exemple médecin, infirmier, aide-soignant, psychologue, assistant social, kinésithérapeute, diététicien, psychomotricien, secrétaire et bénévoles d'accompagnant (18).

1.1.4.2 Indications

Pour les patients avec cancer, le recours est recommandé en cas de symptômes importants, de besoins psycho-sociaux et/ou de cancer avancé (19). Une situation symptomatique ou psycho-sociale complexe nécessite le recours aux soins palliatifs spécialisés quel que soit l'avancée du cancer. Un cancer avancé n'est de plus pas forcément un cancer en phase terminale. Il est défini comme un cancer non guérissable ayant, pour les tumeurs solides, progressé hors de la partie de l'organe d'où elle était partie (localement avancée), ou diffusée à des parties distantes de l'organisme (métastatique) (20).

Le recours précoce aux soins palliatifs spécialisés est désormais jugé préférable. Il ne raccourcit pas la survie (21, 22) et améliore le parcours de soins pour les patients et les aidants (23-27). Il conduit à une orientation plus appropriée, un meilleur contrôle des symptômes, une réduction des réhospitalisations et des soins moins agressifs en fin de vie (28, 29). La qualité de vie est ainsi meilleure chez les patients ayant reçu des soins palliatifs dès le diagnostic (30). Enfin, la plupart des études démontrent au moins une neutralité voire une réduction des coûts grâce au recours précoce aux consultations en soins palliatifs (31, 32).

1.1.4.3 Modèle d'organisation

Le modèle d'organisation des soins palliatifs spécialisés a évolué au cours des dernières décennies d'une philosophie de soins focalisés sur la fin de vie vers approche intégrée aux traitements antinéoplasiques (33, 34). Conceptualisé en Angleterre il y a 60 ans, le premier modèle était communautaire, installé hors des centres hospitaliers (35). Ce modèle est celui des services d'« hospice care » délivrant dans les pays anglo-saxons des soins de confort en phase symptomatique ou terminale (36, 37). Des structures communautaires de « palliative

care » prennent désormais en charge les patients en cours de traitement anticancéreux (phase palliative spécifique).

Les structures hospitalières et ambulatoires se complètent afin d'assurer la continuité des soins tout au long du parcours de soins (38). Les unités de soins palliatifs (USP) et les équipes mobiles (EMSP) intrahospitalières constituent les fondements des soins palliatifs hospitaliers (SPH) dans le monde comme en France. Des hôpitaux de jour s'ajoutent désormais afin de faciliter l'évaluation et le suivi précoce des patients (29, 39). Les secteurs de lits identifiés de soins palliatifs (LISP) sont spécifiques à la France. Ces ensembles de lits sont ouverts au sein de services de soins aigus fréquemment confrontés aux situations palliatives tels que ceux de cancérologie (Figure 4). Le recours aux SPH concernaient en France en 2015 entre 52 et 57% des patients décédés par cancer (9, 40).

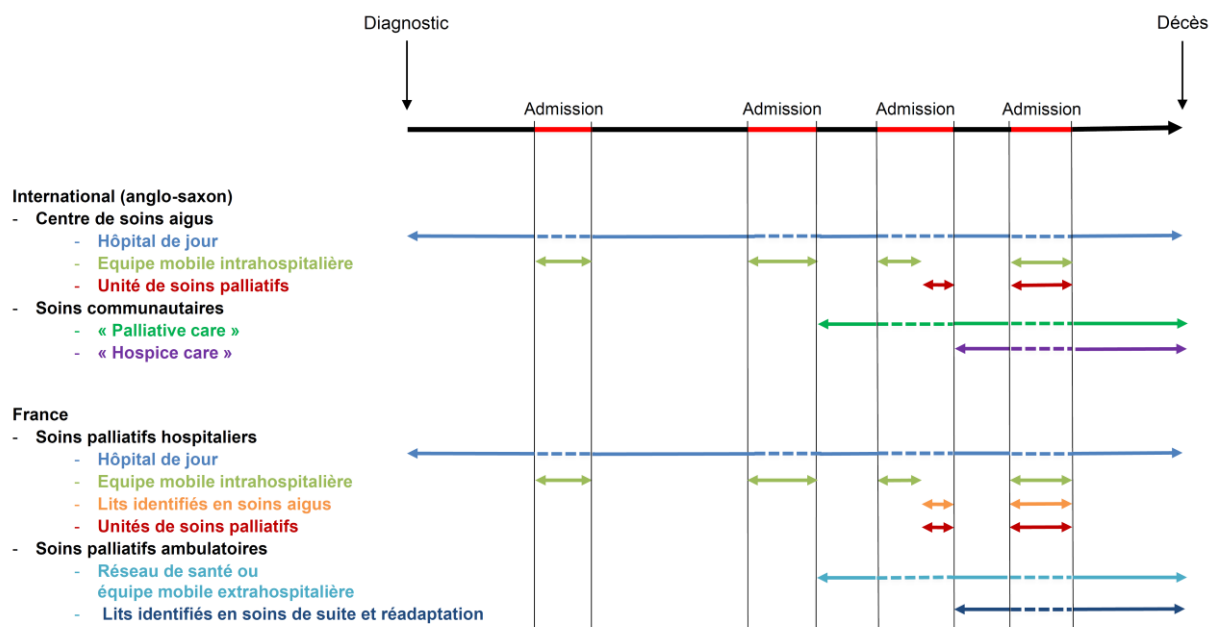


Figure 4: Comparaison des modèles anglo-saxons et français de soins palliatifs spécialisés. ⁴

Le concept de soins de support est utilisé en cancérologie, ce cadre conceptuel décrit les « palliative care » comme une branche des « supportive care » pour les patients avec cancer non guérissable, et les « hospice care » comme une branche des « palliative care » pour les patients en fin de vie (38, 41) (Figure 5). Aucune société savante ne précise de moment ou d'objectifs spécifiques aux soins de support ou aux soins palliatifs (42). Ce travail ne distingue donc pas les équipes de soins de support, soins palliatifs.

⁴ Figure inspirée de l'article Hui D, Bruera E. Models of Palliative Care Delivery for Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(9):852-865. doi:10.1200/JCO.18.02123

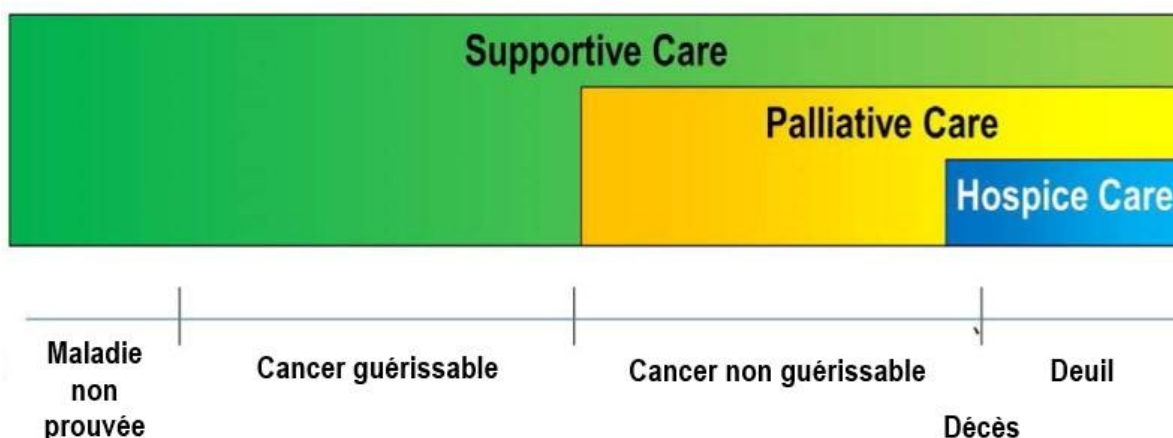


Figure 5 : Schéma conceptuel des « supportive care », « palliative care », et « hospice care » en cancérologie.⁵

1.1.4.4 Offre en soins palliatifs hospitaliers

Depuis 2003, les différents « plan cancer » mettent ainsi l'accent sur l'importance de la prise en charge palliative (43). Le plan national « Soins Palliatifs » 2015-2018 prévoit également un axe dédié à la réduction des inégalités d'accès et à la détection précoce des besoins (44). Ces efforts continus ont permis un renforcement des structures palliatives sur le territoire. En 2014, on comptait en France 139 USP, 5040 LISP, 424 EMSP et 90 réseaux de santé de soins palliatifs. La part des établissements hospitaliers disposant de LISP est passée de 14 % en 2006 à 31 % en 2015. Sur cette même période, le nombre d'USP a augmenté de 42 % et le nombre d'établissements disposant d'une EMSP de 47 %. A titre de comparaison, les USP et EMSP sont présentes dans près de 90% des centres spécialisés de lutte contre le cancer aux Etats-Unis. Peu de données existent hors de ces centres (8, 45).

Des disparités persistent sur le territoire national. En 2014, le nombre médian de lits d'unités de soins palliatifs était de 0 pour 1 000 personnes décédées dans le département des Alpes de Haute-Provence, 3,1 pour la Gironde et 24 pour Paris, la médiane nationale étant à 2 (Figure 6). On comptabilisait par ailleurs entre 1 et 110 LISP par établissement, la médiane se situant à 5 (46).

⁵ Figure issue de l'article Hui, David, and Eduardo Bruera. "Integrating palliative care into the trajectory of cancer care." *Nature reviews. Clinical oncology* vol. 13,3 (2016): 159-71. doi:10.1038/nrclinonc.2015.201

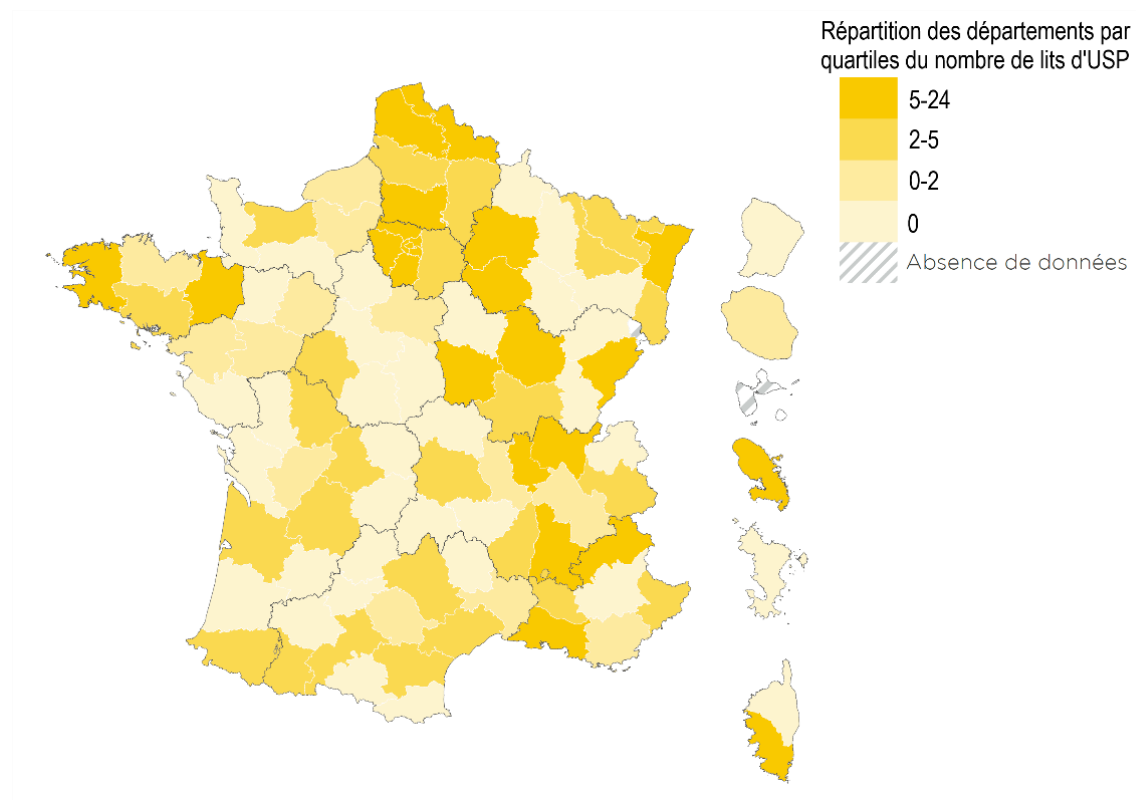


Figure 6 : Dotation en lits d'unités de soins palliatifs (USP) par départements français, rapportée à 1000 personnes décédées et ayant été susceptibles de bénéficier de soins palliatifs. ⁶

⁶ Source : Estimation à partir des données DREES Enquête SAE 2013, 2015 ; CépiDc-Inserm 2014, Exploitation CNSPFV. Rapport CNSPFV, Atlas des soins palliatifs et de la fin de vie en France, 2014.

1.2 Cancer

1.2.1 Définition

Le terme de « cancer » désigne une classe diversifiée de maladies caractérisée par une croissance incontrôlée de cellules ayant le potentiel de devenir malignes. Cette croissance est le résultat de l'acquisition au cours du développement des cellules de diverses caractéristiques aberrantes en raison de facteurs génétiques ou environnementaux (47-50). L'acquisition de ces caractéristiques conduit à l'infiltration, la destruction et la transformation du stroma environnant, et souvent des métastases vers d'autres organes du corps via le système lymphatique ou circulatoire (51).

1.2.2 Incidence

Dans une population mondiale de plus en plus nombreuse et âgée, l'incidence des cancers augmente régulièrement avec 18,1 millions de nouveaux cas recensés dans le monde en 2018 (52). La même année, en France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas était estimé à près de 382 000 dont 204 600 chez les hommes. Entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers a augmenté de 65 % chez l'homme (124 000 et 204 600 cas respectivement), et de 93 % chez la femme (91 800 et 177 400) (53).

1.2.3 Survie

Les cancers restent la deuxième cause de décès dans les pays à niveau de vie élevé (54). De fortes inégalités sont observées selon les localisations, l'âge et le sexe (55). En 2018, 9,6 millions de décès par cancer sont survenus dans le monde dont 157 400 en France (89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme) (52). Chez l'homme, le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer (22 761 décès en 2018), devant le cancer colorectal (9 209 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la première cause (12 146 décès), devant celui du poumon (10 356 décès) (53).

La mortalité liée au cancer diminue dans les pays à haut niveau de vie tels que la France, du fait de l'arrivée régulière de nouvelles thérapeutiques. Les progrès récents en génétique moléculaire ont identifié les mutations spécifiques à certains cancers permettant l'élaboration de thérapies dites « ciblées ». Elles ont été utilisées par exemple contre les cancers du sein (inhibiteurs de la protéine HER2). L'identification des mécanismes d'immunosuppression impliqués dans les phénomènes de résistance a également conduit à de nouvelles immunothérapies (« checkpoint inhibitor ») (54) utilisées par exemple contre les cancers du sein métastatique. Ces évolutions motivent l'étude de cette population dans ce travail.

Le taux de survie est lié à la localisation du cancer et à son stade au moment du diagnostic, en particulier la survie nette, c'est-à-dire celle que l'on observerait en l'absence des causes de

décès non liés au cancer. Une typologie des 25 cancers les plus fréquents en trois grandes classes basée sur la survie nette a été proposée. Elle distingue : 1- des cancers de bon pronostic (survie nette à 5 ans supérieure ou égale à 80 %), 2- des cancers de pronostic intermédiaire (survie nette à 5 ans entre 20 et 80 %), 3- des cancers de mauvais pronostic (survie nette à 5 ans inférieure ou égale à 20 %) (56, 57). Cette méthode de classification selon la survie pourrait aider à tenir compte de l'hétérogénéité des besoins en SPH selon les localisations tumorales dans les analyses en population globale avec cancer.

Par ailleurs, de récents travaux sur la survie nette conditionnelle, c'est-à-dire la probabilité de survie au fur et à mesure que le temps s'écoule depuis le diagnostic, ont montré qu'en dehors de périodes critiques comme le début de la maladie, le risque de décéder de son cancer tend à diminuer pour la plupart des localisations. La survie nette à 5 ou 10 ans est ainsi largement conditionnée par le risque de décès dans la période qui suit immédiatement le diagnostic voire dans les deux premières années suivant le diagnostic (58). Ce délai soutient l'étude de l'incidence cumulée à 2 ans des SPH en complément de celle en fin de suivi.

1.2.4 Prévalence

Dans les pays où l'incidence et la survie sont élevées, les cas prévalents sont de plus en plus nombreux (59). En France, la prévalence partielle à 5 ans tout cancer confondu était parmi les plus élevées au monde avec, en 2018, plus de 1,4 millions de cas (2132/100000 habitants) (Figure 7). Les cancers de la prostate et du sein sont les plus fréquents (228 420 et 228 252 cas respectivement). Cette prévalence croissante des cancers et pose la question de l'accès d'un nombre croissant de patients avec cancer aux SPH (60-65).

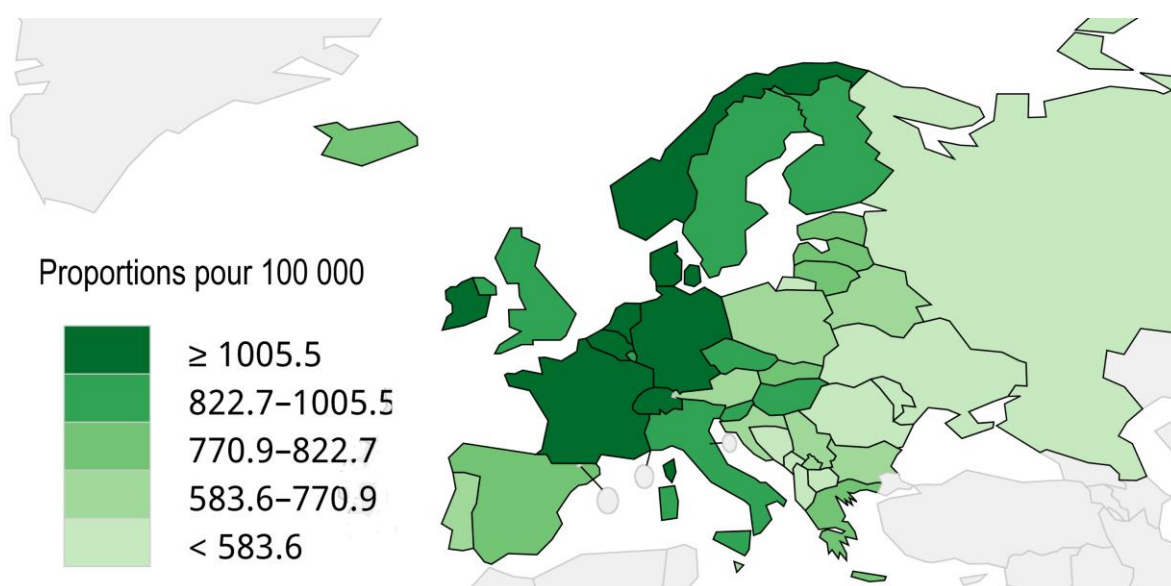


Figure 7 : Prévalence partielle à 5 ans des cancers en 2018 en Europe. ⁷

⁷ Source : WHO, Global cancer observatory. <https://gco.iarc.fr/>

1.3 Déterminants de santé

1.3.1 Définitions

Lors de l'étude des différences d'état de santé des populations, plusieurs termes sont souvent utilisés. On parle ainsi de disparités, d'inégalités ou encore de déterminants de santé.

On parle de disparités de santé pour définir un type particulier de différences en santé relatives à un désavantage économique, social ou lié à l'environnement (66). Les disparités de santé affectent différemment les groupes d'individus selon leur origine ethnique, leur âge, leur genre, leur lieu de résidence, leurs déficits physiques, cognitifs ou sensoriels. Les inégalités de santé sont, elles, généralement définies comme des différences de santé qui sont non nécessaires, évitables et considérées comme injustes (67). Les termes de disparités de santé et d'inégalités de santé sont parfois utilisés de façon interchangeable (68, 69).

Dans un rapport datant de 2009, le Haut Conseil de Santé Publique définit trois grandes familles de déterminants de santé : les facteurs socioéconomiques (éducation, conditions de travail, conditions de vie), les comportements (consommation d'alcool, consommation de tabac, nutrition) et les systèmes de santé (couverture complémentaire, accès aux soins primaires, accès aux soins secondaires) (70). Comme le soulignent Dalen et Whitehead, les déterminants de santé interviennent dans différentes sphères de la vie des individus (Figure 8) (67).

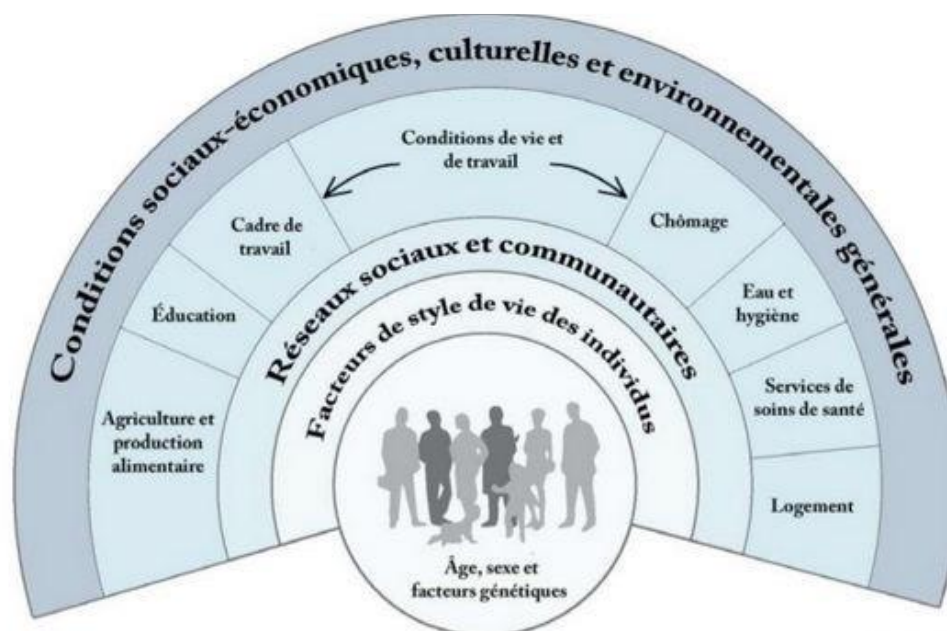


Figure 8 : Déterminants de santé d'après Dalen et Whitehead, 1991.

Parmi les déterminants de santé, les déterminants sociaux de santé sont les plus fréquemment étudiés. Ils sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé comme les conditions dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent (71). De façon

générale, les déterminants sociaux de santé représentent l'ensemble des facteurs non médicaux qui influencent l'état de santé (72). Ils résultent d'un cycle d'opportunités et d'obstacles qui débutent dès l'enfance et interviennent à chaque étape de la vie. Les déterminants sociaux de la santé sont l'une des principales causes des inégalités de santé. D'autres types de déterminants comme les facteurs médicaux ou cliniques peuvent également participer aux inégalités de santé.

1.3.2 Déterminants en cancérologie

De nombreuses études ont rapporté des disparités de dépistage, d'accès aux soins (diagnostic et traitement) et de survie chez les patients atteints d'un cancer. Ces disparités sont relatives aux caractéristiques sociodémographiques des patients, à leur statut socioéconomique, à leur environnement de vie, à leur santé ou encore au système de soins.

Les facteurs sociodémographiques sont les plus étudiés dans la littérature. Parmi eux, l'âge et le sexe sont considérés dans toutes les études, parfois uniquement en tant que facteurs d'ajustement (73, 74). L'origine ethnique est également très étudiée, dans les études américaines notamment (75). Enfin, on retrouve aussi d'autres facteurs sociodémographiques comme la situation familiale ou le fait de vivre seul. Autres facteurs fréquemment étudiés dans la littérature, les facteurs socioéconomiques font généralement référence au niveau d'éducation, au revenu ou encore au fait de vivre en dessous du seuil de pauvreté (76). Dans certaines études, ces facteurs sont étudiés à partir du statut socioéconomique créé à partir du niveau d'éducation, du niveau de revenu et du niveau de pauvreté. Compte tenu du manque de disponibilité de données individuelles, ces facteurs sont souvent étudiés à partir de données agrégées issues du recensement de la population. Le niveau d'éducation et le revenu sont les facteurs socioéconomiques les plus étudiés dans la littérature. Concernant l'environnement de vie, le lieu de résidence est le facteur principalement étudié en cancérologie (75). La présence de comorbidités est généralement utilisée dans les publications comme un proxy de l'état de santé des individus. Celle-ci est souvent mesurée par des scores de comorbidités comme le score de Charlson (77). Les déterminants relatifs à la tumeur sont également des facteurs en jeu dans l'accès aux soins de patients avec cancer. La plupart des publications ont ainsi mis en évidence un lien entre le stade du cancer au diagnostic et le fait de recevoir ou non un traitement. Enfin, parmi les déterminants relatifs au système de soins, la densité médicale, la fréquence de visites médicales et les caractéristiques des médecins ou du lieu de prise en charge sont également des facteurs d'accès aux soins souvent étudiés.

1.3.1 Déterminants en soins palliatifs

Du fait du caractère multidimensionnel des indications des soins palliatifs, de nombreux déterminants sont rapportés dans les articles étudiant l'accès à ces soins. Ils peuvent être là

encore socioéconomiques tels que l'âge, l'origine ethnique et le genre (78, 79) ou socioéconomiques tels que le niveau de revenu, le lieu de résidence, ou le type de couverture sociale (80, 81). Les caractéristiques du système de soins (caractéristiques des soignants ou des centres) sont également rapportées. Enfin, de façon similaire aux études en cancérologie, les caractéristiques tumorales telles que la localisation ou le stade tumoral et l'effet des comorbidités sont également fréquemment étudiés chez les patients en situation palliative du fait d'un cancer (37, 77).

1.4 Bases de données en cancérologie

1.4.1 Registres de morbidité et bases médico-administratives

Pour étudier le recours aux SPH chez les patients avec cancer, il est important de pouvoir accéder à des informations concernant cette population spécifique. En France, la surveillance épidémiologique des cancers en population générale repose sur un partenariat scientifique associant le réseau des registres de cancer Francim, le service de biostatistiques des Hôpitaux Civils de Lyon qui héberge la base de données, l'INCa et Santé Publique France. L'objectif de ce partenariat est la production et la mise à disposition d'indicateurs de surveillance et d'observation des cancers (incidence, mortalité, prévalence et survie des cancers) (82).

Les registres de cancers sont des registres en population. Ils répondent à la définition suivante : *« recueil exhaustif et continu de données nominatives sur une zone géographiquement définie à des fins de surveillance, évaluation, de recherche par des équipes compétentes »*. A partir de plusieurs sources de signalement nominatives (laboratoires d'anatomo-cyto-pathologie, départements d'information médicale des établissements de santé, enquêtes permanentes des centres de lutte contre le cancer, réseaux régionaux de cancérologie, caisses primaires d'assurance maladie, services de soins, de radiothérapie etc...), les registres collectent : 1- toute nouvelle tumeur ; 2- maligne, invasive quelle que soit sa localisation ; 3- bénigne du système nerveux central ; 4- chez un sujet résidant dans la zone géographique concernée au moment du diagnostic (dans notre cas la Gironde) ; 5- dont le diagnostic est établi à partir de la date de création du registre. Les critères d'exclusion sont : 1- toute récurrence tumorale ; 2- toute rechute métastatique ; 3- tout refus du patient d'être enregistré dans le registre, 4- tout patient résidant hors de la zone d'étude, 5- tout patient diagnostiqué avant la mise en œuvre du registre (82).

En 2020, Francim regroupe 32 registres disposant de 10 à 42 années d'enregistrement validées. Il comprend 19 registres généraux couvrant 22 départements dont 5 ultra-marins (Martinique, Guadeloupe, Guyane, Réunion, Nouvelle Calédonie), 10 registres spécialisés (3 en hématologie, 3 digestifs, 1 gynécologique, 1 système nerveux central, 1 thyroïde). Deux registres nationaux pédiatriques (hémopathies malignes et tumeurs solides). Un registre

multicentrique à vocation nationale des mésothéliomes pleuraux. Ce réseau couvre entre 18 et 29 % de la population française selon la localisation de cancer considérée.

Les organismes de protection médicosociale ou de gestion hospitalière gèrent des systèmes d'information complémentaires (83). Les systèmes d'informations de l'assurance maladie enregistrent des données sur les consommations de soins remboursés, les affections longue durée (ALD), les accidents du travail (AT) et les maladies professionnelles (MP) qui permettent d'obtenir de l'information sur l'état de santé des patients et à leur parcours de soins. Ces données sont regroupées au sein du répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie (RNIAM). Les informations sur le statut vital des personnes vivant en France sont fournies par le répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP). Cette base de données peut être interrogée afin de connaître par exemple le statut vivant/décédés des patients d'une cohorte. Les informations médicales sur les séjours hospitaliers de chaque patient (essentiellement diagnostic principal, diagnostics associés et actes pratiqués) sont quant à elles disponibles quel que soit le type d'établissement hospitalier via le programme de médicalisation du système d'information (PMSI). Les données du RNIPP, RNIAM et du PMSI sont réunies au sein du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM). Cet entrepôt regroupe les informations issues des remboursements de soins pour tous les régimes de l'Assurance maladie : CNAMTS, Mutualité sociale agricole (MSA), Régime social des indépendants (RSI) et les 16 autres régimes spéciaux, et concernent aussi bien la médecine de ville que les hospitalisations. Le « système national des données de santé » (SNDS) a été créé en 2016. Les données du SNIIRAM en constituent le socle, complétées de données de décès du centre épidémiologique CépIdc.

Le tableau 1 résume la disponibilité de certaines variables d'intérêt pour l'étude des SPH. Les bases de données des registres de cancer recueillent des données sociodémographiques et socioéconomiques tel que l'âge, le sexe, « l'European Deprivation Index » (EDI, index de déprivation sociale) voire des données de situation familiale tel que le statut marital. Ils collectent de plus les caractéristiques tumorales au diagnostic (date de diagnostic, code topographique et morphologique, statut métastatique notamment), les prises en charge (traitements anti tumoraux et séjours hospitaliers) ainsi que les décès. Ces données sont accessibles aux chercheurs sur l'ensemble de la zone registre *via* le réseau FRANCIM.

Les bases de données du SNDS contiennent des informations d'ordre socioéconomiques tels que l'ouverture de droits de CMUc ou d'ACS), socio familiaux tel que le nombre de personnes du foyer ou médical (comorbidités). Concernant les comorbidités, en plus des données brutes, des indices synthétiques de morbidité sont créés pour certaines populations (personnes âgées notamment) afin d'aider à l'ajustement ou la stratification sur la sévérité de l'état de santé (84).

Tableau 1 : Sources de données et disponibilité des variables explicatives potentiellement d'intérêt pour l'étude du recours aux soins palliatifs spécialisés chez les patients atteints de cancer en France.

Dimen- sion	Variables d'intérêt	Registres des cancers (Francim)		SNDS			
		Tumeurs solides	Hémopathies malignes	RNIPP	RNIAM	Cepi-DC	PMSI
Patient	- Date de naissance	+	+	+			
	- Sexe	+	+	+			
	Socioéconomique						
	<i>Liées aux droits</i>						
	- CMU-c				+		
	- ACS				+		
	- AME				+		
	<i>Ecologique (Résidence)</i>						
	- EDI (version française)	+	+		+		
	Situation familiale						
	Statut marital		+				
	Nombre de personnes foyer		+		+		
	Etat de santé						
	Echelle de performance	+	+				
	Comorbidités						
	- Indice de Charlson ¹	+/-					
	- ACE27		+				
	- Indices synthétiques de morbidité				+		
	- ALD ²	+	+		+		
	- AAH				+		
	Indemnités journalières > 6 mois ⁴				+		
	Maladies professionnelles ²				+		
	Invalidité ²				+		
Tumeur	Date de diagnostic	+	+				
	Topographie	+	+				
	Morphologie	+	+				
	Stades / Classifications ³	+	+				
	Statut métastatique (+/- sites)	+					
	Date première métastase	+/-					
Soins	Soins ambulatoires						
	- Médicaments ⁴		+/-		+		
	- Procédures ⁵				+		
	- Professionnels de santé ⁶				+		
	Soins hospitaliers ⁷						
	- Dates de séjour	+	+				+
	- Diagnostics associés au séjour ²	+	+				+
	- Médicaments ⁴	+	+				+
	- Procédures ⁵	+	+				+
	- Consultations externes						+
	- Passages services urgences						+/-
	Soins palliatifs hospitaliers	+	+				+
Décès	Statut vital	+	+	+		+	
	Date décès	+	+	+		+	
	Lieu de décès	+	+	+		+	
	Cause de décès					+	

SNDS : système national des données de santé ; RNIPP : registre national d'identification des personnes physiques ; RNIAM : répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie géré par la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ; PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information géré par l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) ; ACS : acquisition d'une complémentaire santé ; CMU-c : couverture maladie universelle - complémentaire ; AAH : allocation aux adultes handicapés ; AME : aide médicale d'état ; ALD : affection longue durée. Le rouge désigne des données sensibles à accès restreint. « + » = recueil de routine ; « +/- » = recueil par études haute résolution.

¹ Indice de Charlson après étude de haute résolution pour les registres des cancers solides, ACE27 pour les hémopathies malignes

² Selon la 10^{ème} édition de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé (ICD-10)

³ Indices de Clark et de Breslow, ulcération et régression pour les mélanomes de la peau ; Stade FIGO pour cancers infiltrant utérus ; Stade condensé ENCR pour tumeurs échantillonnées du colon, rectum et sein ; « cT » et « cN » du TNM clinique pour les tumeurs échantillonnées du sein ; Taille et « T » du TNM pathologique pour les tumeurs de la thyroïde opérés.

⁴ Quantité dispensée (différente de celle prescrite et réellement consommée) + hors médicaments délivrés à l'hôpital ou en soins de longue durée + hors médicaments non remboursés. Médicament identifié par code CIP (Code Identifiant de Présentation) ou classe de médicaments identifiée selon classification « anatomical therapeutic chemical » (ATC). Actes identifiés selon nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)

⁵ Selon classification commune des actes médicaux (CCAM) et liste des produits et prestations (LPP)

⁶ Motifs de consultation non disponible + hors procédures non remboursées. Selon nomenclature générale des actes professionnels (NGAP).

⁷ Services de court séjour MCO (Médecine-Chirurgie-Obstétrique), d'hospitalisation à domicile (HAD), de soins de suites et réadaptation (SSR), de psychiatrie (RIM-P)

L'utilisation des informations du SNDS en complément des données des registres ou d'une cohorte peut diminuer la fréquence de données manquantes, le nombre de perdus de vue ainsi que les biais d'information (recours aux SPH sur l'ensemble du territoire et des établissements de santé). Pour cela, un accès temporaire pour les études et recherches est possible après dossier auprès de l'INDS, avis du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) et autorisation de la commission nationale informatique et liberté (CNIL). Une étape d'appariement entre les patients du SNDS et des registres des cancers est nécessaire.

1.4.1 Cohortes épidémiologiques et données de vie réelle

La cohorte épidémiologique est un type d'enquête avec suivi longitudinal. Les cohortes peuvent inclure des malades atteints d'une pathologie particulière ou des patients de la population générale. Le premier type de cohorte étudie l'évolution d'une maladie en incluant des patients habituellement recrutés en milieu médical. C'est le cas de celles utilisées dans ce travail. Le second type de cohorte, généralement plus larges, s'intéresse aux causes des maladies, environnementales ou génétiques.

Certaines cohortes colligent des « données de vie réelle ». Ces données sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge. La méthodologie des essais cliniques randomisés est à la base de « l'evidence based medicine » (EBM). Elle apporte le meilleur niveau de preuve. Les résultats ont une forte validité interne mais ne sont pas facilement généralisables à la population réelle, plus large et plus hétérogène. Les données en vie réelle ne sont pas collectées dans un cadre expérimental et reflètent donc mieux la pratique courante. Elles peuvent provenir des dossiers informatisés de patients ou des informations de remboursement des soins. Ces études sont complémentaires. Elles permettent vérifier les essais cliniques dans la vraie vie, d'identifier par des populations plus nombreuses des effets non repérables, d'observer par un suivi plus prolongé des impacts à plus long terme. Elles sont particulièrement pertinentes pour les populations les plus vulnérables et fragiles telles que les patients en situation palliative, peu souvent éligibles aux essais cliniques (85, 86).

2 Justification et objectif du travail de thèse

2.1 Justification du travail de thèse

Plusieurs éléments justifiant ce travail de thèse ont été présentés dans le chapitre 1. L'importance de l'entrée en phase palliative pour les patients justifie de s'intéresser à cette étape du parcours de soins. Parmi les patients relevant de soins palliatifs, l'augmentation de la prévalence des cancers et l'allongement des phases palliatives liées à cette maladie incitent à étudier particulièrement cette population. Ceux avec cancer du sein métastatique sont particulièrement concernés de par l'évolution récente des stratégies thérapeutiques et la durée d'évolution potentiellement plus longue de cette localisation. L'évolution récente vers un modèle de soins palliatifs intégrés en cancérologie a de plus particulièrement modifié les modalités de recours aux structures hospitalières sur lesquelles porte ce travail. Enfin, les différences entre les SPH en France et le modèle international d'organisation nécessitent l'apport de données au niveau national.

Les travaux existants sur le sujet présentent par ailleurs des limites qui doivent être prises en compte pour répondre à l'objectif de ce travail. Les principales concernent les populations d'étude. La littérature est à ce jour essentiellement basée sur des échantillons de patients décédés, avec un risque de sélection des patients les plus graves (87, 88). Des études portant sur des échantillons plus représentatifs sont nécessaires. La majorité des études analysent de plus des populations globales avec cancer. Elles portent ainsi sur des populations hétérogènes en terme de maladie cancéreuse et de pronostic tumoral. Des données plus spécifiques seraient utiles au cancérologue confronté à des maladies souvent peu comparables. La prise en compte du pronostic tumoral dans l'étude du recours aux SPH est également nécessaire. D'autres limites concernent le modèle de soins palliatifs étudié, les soins palliatifs hospitaliers et ambulatoires étant peu souvent distingués. Enfin, à notre connaissance, aucune étude sur le recours aux soins palliatifs ne prend en compte le risque compétitif de décès. Lorsqu'on étudie la survenue d'un évènement autre que le décès chez des sujets avec cancer, le décès peut pourtant biaiser les résultats, en particulier l'estimation de la fonction d'incidence cumulée (89).

2.1 Objectif

Le travail de cette thèse a pour objectif d'identifier des facteurs prédictifs sociodémographiques, socioéconomiques, liés au cancer et liés aux soins associés à l'incidence cumulée du recours aux SPH, en tenant compte du risque compétitif de décès, chez les patients avec cancer en France. Il étudie également les facteurs prédictifs de la précocité du recours, estimée par le temps moyen de suivi des patients après SPH.

Dans la suite de ce manuscrit, nous présentons d'abord la méthode générale **(chapitre 3)** relative à :

- la démarche prédictive des analyses,
- le choix des critères de jugement,
- la prise en compte du risque compétitif de décès,
- l'identification des SPH dans les bases médico-administratives,
- la sélection des facteurs explicatifs sur la base d'une revue systématique de la littérature **(article 1, publié)**,
- la sélection des sources de données utilisées.

Les chapitres suivants cette présentation des méthodes sont les études sur les données spécifiques pour les facteurs prédictifs du recours aux SPH.

D'abord **(chapitre 4)**, nous avons analysé le recours aux SPH par l'étude d'un échantillon de patients enregistrés pour cas incident de cancer en 2014 dans les registres de Gironde **(article 2, soumis, en annexe)**. Nous présentons dans ce chapitre les méthodes (population d'étude, période d'étude, critères de jugement, facteurs explicatifs et gestion des données) puis les résultats.

Ensuite, pour compléter cette vision globale par une localisation tumorale d'intérêt et à évolution potentiellement longue, nous avons utilisé les données nationales d'un échantillon de patients avec cancer du sein métastatique issus de la cohorte EMSE-CSM 2008-2016 **(chapitre 5)**. Le travail est présenté sous forme d'un article **(article 3, publié)** et nous avons complété cette section par des analyses qui utilisent la même définition de la variable « âge » que celle de l'article 2 et étudie la précocité des SPH afin d'aider à la comparaison des résultats.

Enfin, nous synthétisons les principaux résultats de ce travail sur les facteurs prédictifs du recours aux SPH pour en discuter l'apport scientifique, les forces et les limites et proposer des perspectives en termes de pratique clinique, de formation, de recherche et d'organisation des soins **(chapitre 6)**.

3 Méthode générale

Ce chapitre introduit les éléments généraux expliquant les choix méthodologiques principaux faits pour ce travail.

3.1 Démarche prédictive

La démarche de ce travail est prédictive dans le sens où l'objectif est d'estimer la valeur prédictive du recours aux SPH de déterminants sélectionnés du fait de leur pertinence clinique à identifier les besoins de prise en charge de certains sous-groupes (âge, localisation tumorale) ou de leur intérêt épidémiologique à mettre en évidence des disparités d'accès aux soins. Certaines de ces disparités telles que celles liées au statut socioéconomique ou au centre de soins peuvent être considérées comme non nécessaires, évitables ou injustes, et constituer des inégalités contre lesquelles des politiques de santé sont souhaitables.

La démarche de ce travail n'est pas analytique, dans le sens où l'objectif n'est pas l'interprétation causale d'une association entre une variable explicative principale et l'évènement d'intérêt, tenant compte de l'ensemble des facteurs de confusion possibles. Des méthodologies spécifiques aux études observationnelles aident une telle démarche telle que la sélection d'un set d'ajustement à l'aide de Diagrammes Acycliques Généralisés (DAG) prenant en compte les éléments de la causalité (caractère directionnel de l'association, l'antériorité de la cause sur ses effets et les connaissances physiopathologiques) (90). L'utilisation d'un score de propension peut de plus limiter les biais d'indication. Pour cela, un score est attribué à chaque patient. Ce score est la probabilité de recevoir le traitement à l'étude en fonction des caractéristiques initiales individuelles (91, 92). Enfin, des analyses de sensibilité pour évaluer les biais de confusion par calcul d'une « E-value » sont possibles. Le principe est de calculer, à partir du risque observé, le biais maximum qu'une variable de confusion non mesurée pourrait avoir et estimer ainsi si ce biais peut expliquer l'effet observé (93).

La réalisation d'une étude adoptant une démarche prédictive constitue une première étape nécessaire pour identifier les principales disparités de recours aux SPH pour les patients avec cancer en France. Les résultats pourront conduire dans un second temps à l'élaboration de travaux analytiques visant à mieux comprendre les mécanismes en jeu.

3.2 Critères de jugement

3.2.1 Evènement d'intérêt

L'évènement d'intérêt de ce travail est le premier recours aux SPH après le début du suivi.

En France, le recours aux SPH est identifié par la présence d'un code PMSI « Z515 » en diagnostic principal (DP) ou associé (DAS) d'un séjour hospitalier, à partir des Résumés Standardisés des Séjours (RSS) du PMSI transmis par les établissements de santé aux registres des cancers. La date d'entrée du premier séjour avec code « Z515 » après le diagnostic de cancer a été retenu comme date de recours aux SPH.

Le code « Z515 » est le code unique se rapportant aux SPH. Il apporte une revalorisation des tarifs du séjour. Lorsqu'il est renseigné en DP, il identifie un séjour réunissant les quatre critères suivants : 1- une pathologie grave et incurable ; 2- une prise en charge pluri professionnelle (au moins un intervenant psychologue, psychiatre, diététicien, assistant social, kiné ou ergothérapeute en plus des médecins et infirmiers). 3- la mise en œuvre d'au moins trois soins de support spécifiques (parmi lesquels les prises en charge de la douleur, psychologique, de nursing, de symptômes inconfortables, nutritionnelle, de kiné/rééducation, sociale) ; 4- une situation de traitement médical unique, c'est-à-dire un diagnostic d'entrée dans le service, ayant pour motif principal la mise en œuvre de soins palliatifs. Si les trois premiers critères seulement sont réunis, le code Z51.5 peut être renseigné en DAS.

Ce code traduit en pratique le recours aux équipes interdisciplinaires des hôpitaux de jour, équipes mobiles intrahospitalières, lits identifiés et unités de soins palliatifs. Ces structures peuvent être intitulées de « soins palliatifs » ou de « soins de support » selon les établissements. En revanche, étant par définition pluri professionnel, le code Z51.5 n'inclut pas les « simples » consultations médicales ou paramédicales.

3.2.2 Quantités d'intérêt

Le choix des quantités d'intérêt dépend de l'objectif de l'étude. Lorsque l'objectif est analytique, la quantité d'intérêt est le « Hazard ratio » afin de mesurer l'effet de l'exposition ajusté sur les facteurs de confusion. L'objectif de ce projet étant prédictif, la quantité d'intérêt est la probabilité d'évènement. Du fait de la présence d'un risque compétitif, il n'y a pas de lien direct entre probabilité et risque instantané de l'évènement d'intérêt, un facteur pouvant agir d'une certaine façon sur le risque instantané et différemment sur la probabilité (94, 95). La probabilité d'évènement a donc été estimée dans ce travail par la fonction d'incidence cumulée, c'est-à-dire sur la probabilité de faire l'évènement d'intérêt à un temps t (risque absolu). L'incidence cumulée a donc été choisie comme critère de jugement principal pour ce travail. Une estimation en fin de suivi a été jugée pertinente afin d'évaluer le recours à long terme aux SPH. Néanmoins, une estimation complémentaire à 2 ans a été jugée pertinente afin d'évaluer le recours à court terme. Ce délai a été choisi sur la base des données montrant le conditionnement de la survie nette à long terme des patients avec cancer par le risque de décès dans les deux premières années suivant le diagnostic (58).

Par ailleurs, le recours précoce aux SPH est recommandé dans la littérature. L'évaluation de la précocité du recours est donc nécessaire en complément de celle de l'incidence cumulée. Dans la littérature, le délai médian de décès après SPH est souvent utilisé (88). Il sera utilisé dans ce travail à visée descriptive afin de pouvoir comparer notre échantillon à ceux de la littérature. Néanmoins, cet indicateur nécessite l'utilisation d'échantillon de patients décédés, moins représentatifs des patients avec cancer. L'utilisation des modèles à risque compétitif utilisant des pseudo-valeurs permettent l'estimation du temps moyen de suivi après survenue de l'évènement d'intérêt (« Expected Length of Stay », ELOS) (96). Cette estimation tient compte de l'ensemble des patients inclus dans l'étude, en particulier de ceux exclus-vivants. Cet indicateur a donc été préféré dans ce travail pour l'étude des facteurs associés à la précocité du recours aux SPH.

3.3 Prise en compte du risque compétitif

3.3.1 Définition

On parle de risque compétitif lorsque la survenue d'un évènement au cours du suivi empêche l'observation de l'évènement d'intérêt ou modifie la probabilité de survenue de celui-ci (97). Lors d'analyses dites de survie dans lesquelles il est question d'étudier le délai entre un temps d'origine et le temps de survenue d'un évènement d'intérêt, la présence d'un risque compétitif au cours du suivi pose plusieurs problèmes méthodologiques.

D'abord, se pose la question de la censure des sujets présentant un risque compétitif. Dans le cas d'une censure, on part du principe que les sujets censurés peuvent présenter l'évènement d'intérêt après le temps de censure. Procéder à une censure renvoie donc à l'hypothèse d'indépendance et sous-entend alors que le risque de présenter l'évènement chez les sujets censurés soit le même que chez les sujets non censurés. Toutefois, dans de nombreux cas, les sujets présentant l'évènement compétitif n'ont pas le même risque de présenter l'évènement d'intérêt que les autres sujets. Par conséquent, censurer les sujets présentant un évènement compétitif revient à biaiser l'estimation de la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt (98).

De plus, les facteurs qui peuvent influencer la survenue de l'évènement d'intérêt peuvent également influencer la survenue de l'évènement compétitif, les deux évènements n'étant donc pas forcément indépendants.

Enfin, dans les modèles de survie classiques, il existe une relation simple entre la fonction de risque instantané et la probabilité de se trouver dans un état. En effet, lorsque le risque est élevé, la probabilité l'est également. Cette relation est moins simple en présence

d'évènements compétitifs car lors de la prise en compte de facteurs explicatifs dans le modèle, ceux-ci peuvent être liés à plusieurs risques d'évènements.

Dans ce travail, l'évènement d'intérêt étudié est le recours aux SPH chez des sujets avec cancers. Le décès constitue ici un risque compétitif. Les sujets décédant sans avoir reçu des SPH ne pouvant plus présenter l'évènement d'intérêt tandis que les exclus vivants conservent une probabilité résiduelle. Procéder à une censure à droite pour les sujets décédés reviendrait à considérer que ces derniers ont le même risque de recevoir des SPH après leur censure que les sujets non censurés (hypothèse d'indépendance) alors que ce n'est pas le cas.

De façon générale, lorsqu'on étudie la survenue d'un évènement autre que le décès, le décès constitue un risque compétitif. Ce risque est important chez les patients avec cancer, cette population ayant une mortalité plus élevée que la population non atteinte. Ne pas le prendre en compte peut conduire à biaiser les résultats, en particulier l'estimation de la fonction d'incidence ou de survie (89). L'estimateur de Kaplan-Meier est ainsi biaisé en cas de présence de risque compétitif. Les patients exclus-vivants car perdus de vue avant l'évènement d'intérêt ne sont plus considérés à risque. Les effectifs à risque sont ainsi sous-estimés pour chaque temps de survenue de l'évènement d'étudié. Les probabilités conditionnelles et donc cumulées (incidences cumulées) sont ainsi surestimées et la survie sans l'évènement étudié sous-estimée.

3.3.2 Modèles de régression en présence de risque compétitif de décès

Plusieurs méthodes statistiques ont été développées afin de prendre en compte les risques compétitifs. Ces méthodes prennent en compte un état initial et plusieurs états absorbants ou non. Les modèles à risque compétitifs sont par exemple adaptés aux études consistant à étudier le décès spécifique à une maladie (1^{er} état absorbant) en tenant compte du risque compétitif de décès pour une autre cause (2^{ème} état absorbant) (Figure 9).

Le choix des modèles à risques compétitifs à utiliser dépend des critères de jugement choisis. Lorsque la quantité d'intérêt est le « Hazard ratio », le modèle à utiliser est alors un modèle de Cox censurant à droite aux évènements compétitifs (appelé modèle de Cox « cause-spécifique »). La quantité d'intérêt de ce travail est la probabilité d'évènement. Elle peut être estimée par l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen, ou des modèles de régression sur des fonctions d'incidence cumulée. Deux méthodes de régression sont possibles pour cela, celle développée par Fine et Gray (99) ou celle sur pseudo-valeurs (100, 101). Seul ce dernier type de régression permet l'interprétation des paramètres (95) et d'étudier d'autres types d'indicateurs que l'incidence cumulée, tel que le temps moyen de suivi après des SPH (« Expected Length of Stay », ELOS) (96). Cette méthode a donc été choisie pour ce travail.

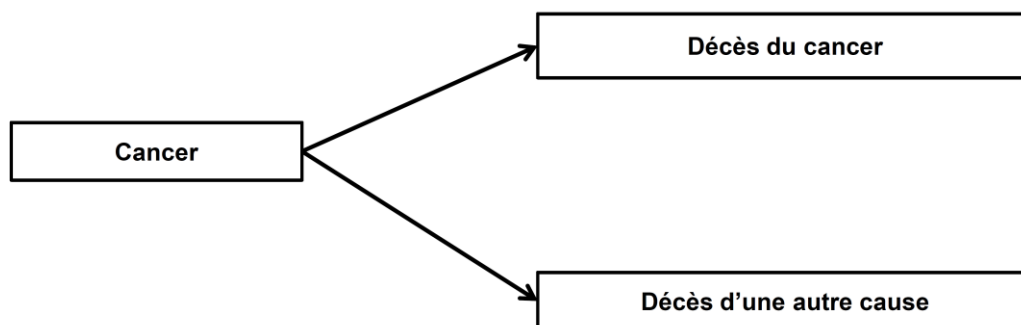


Figure 9 : Exemple de modèle à risque compétitif prenant en compte un état initial « cancer » et deux états absorbants (événement d'intérêt « décès par cancer » et événement compétitif « décès par autre cause »).

Si un état considéré n'est pas absorbant, les modèles à risques compétitifs ne permettent pas d'étudier ce qui se passe après le passage de l'état initial au nouvel état. Des modèles multi-états sont alors nécessaires afin de prendre en compte un état initial, un état final (absorbant), un ou plus plusieurs états intermédiaires (98)

3.3.3 Modèles utilisés

3.3.3.1 Etude de l'incidence cumulée

L'estimation de l'incidence cumulée des SPH ne nécessitant l'étude que de la seule transition de l'état « cancer » à l'état « recours aux SPH », un modèle à risques compétitifs a été utilisé pour décrire trois états possibles du patient : l'état 0 "cancer", l'état 1 absorbant "recours aux SPH" et l'état 2 absorbant "décès sans recours aux SPH". Les probabilités de chaque transition (de l'état 0 "cancer" à l'état 1 "SPH" et de l'état 0 "cancer" à l'état 2 "décès sans SPH") correspondent aux incidences cumulées respectivement de l'évènement étudié et de l'évènement compétitif (Figure 10).

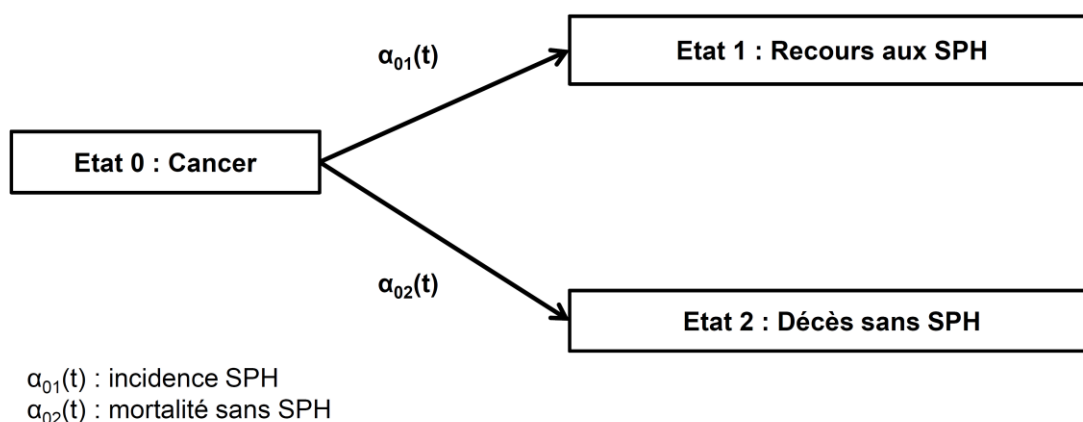


Figure 10 : Modèle à risque compétitif utilisé pour l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) et prenant en compte un état initial « cancer » et deux états absorbants (événement d'intérêt « recours aux SPH » et événement compétitif « décès sans SPH »).

3.3.3.2 Etude du temps moyen de suivi après SPH

L'estimation du temps moyen de suivi après SPH nécessite l'étude du décès après recours aux SPH. L'état « recours aux SPH » n'est plus considéré comme absorbant. Dans cette situation, un modèle multi-état a été utilisé afin de prendre en compte l'état 0 "cancer", l'état 1 intermédiaire "recours aux SPH" et l'état 2 absorbant "décès" (Figure 11). Bien que non réalisé dans le cadre de ce travail, ce modèle serait utile pour comparer les facteurs associés à la survie des patients décédés sans recours aux SPH à ceux associés à la survie de patients décédés après recours aux SPH.

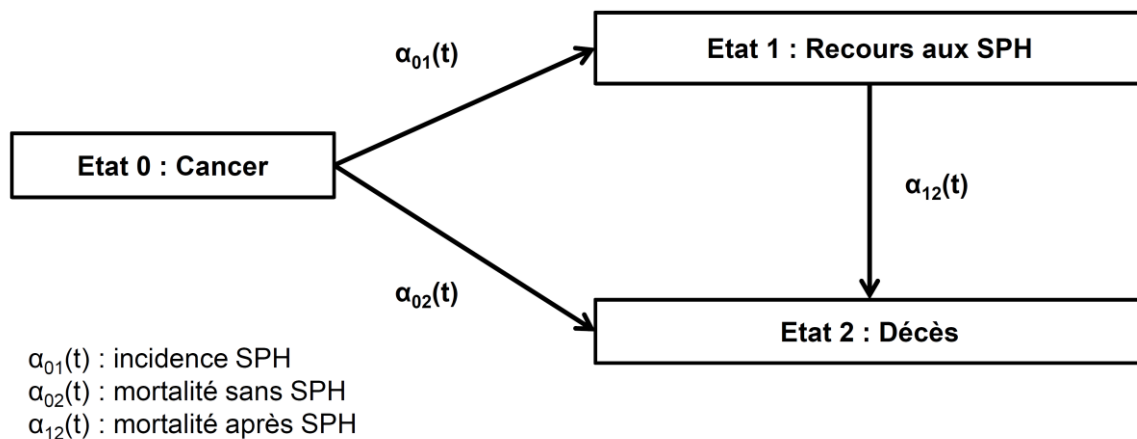


Figure 11 : Exemple de modèle multi-état prenant en compte un état initial « cancer », un état transitoire « recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) » et un état final, absorbant, « décès ».

3.3.3.3 Analyse de la fonction d'incidence cumulée de SPH

La fonction de risque d'incidence cumulée des SPH et son intervalle de confiance à 95% ont été décrits en tenant compte du risque compétitif de décès à l'aide de l'estimateur d'Aalen-Johansen. Une analyse de sensibilité comparant les méthodes de Kaplan-Meier et d'Aalen-Johansen a été réalisée afin d'estimer le biais d'estimation au cours du suivi en cas de non prise en compte du risque compétitif de décès, sur le modèle des travaux de Andersen et al. et de Noordzij et al. (94, 102).

La première étape de l'analyse de la fonction d'incidence cumulée des SPH a estimé les pseudo valeurs d'incidence cumulée de SPH (état 1) à l'aide de la fonction "pseudoCI" du package R "pseudo". Les pseudo-valeurs ainsi obtenues décrivent la contribution des caractéristiques de chaque patient à l'incidence cumulée de SPH à un temps donné, en tenant compte du risque compétitif de décès. Afin d'étudier les éventuelles variations dans le temps des effets des facteurs explicatifs sur l'incidence cumulée des SPH, l'estimation des pseudo-valeurs a été réalisée à plusieurs temps de suivi. A court terme, les pseudo-valeurs d'incidence cumulée ont été estimées à 2 ans pour les deux populations d'étude (issue des registres et

issue de la cohorte ESME-CSM) afin de faciliter la comparaison des résultats. A long terme, elles ont été estimées à des temps tenant compte du suivi de chaque échantillon, soit à 4 ans pour l'analyse de la population issue des registres et à 8 ans pour celle issue de la cohorte EMSE-CSM. Pour cette dernière population, une analyse de sensibilité basée sur une estimation des pseudo-valeurs d'incidence cumulée à 5 ans a également été réalisée afin de mieux comprendre l'évolution dans le temps des associations.

Dans un deuxième temps, un modèle de régression linéaire a estimé les variations moyennes des pseudo-valeurs associées aux variables explicatives et leurs intervalles de confiance à 95% (un modèle par temps de suivi) (101). Les paramètres estimés correspondent à l'augmentation (si positif) ou la réduction (si négatif) moyenne de l'incidence cumulée de SPH à la date de point choisie pour le calcul des pseudo-valeurs. L'analyse a recherché les interactions des covariables avec les variables « âge », « pronostic tumoral » et « centre » pour l'analyse de la population issue des registres et avec les variables « âge », « sous-type tumoral » et « centre » pour celle de la population issue de la cohorte EMSE-CSM. Le modèle final comprenait l'ensemble des variables explicatives choisies pour leur pertinence clinique ainsi que les termes d'interaction associé avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

3.3.3.4 Analyse du temps moyen de suivi après des SPH

La précocité du recours aux SPH a été décrite dans les populations d'étude à l'aide du délai de premier recours aux SPH après inclusion. Le délai de décès après SPH a également été décrit dans le sous-groupe de patients décédés après SPH.

Pour cette analyse, les pseudo-valeurs du temps moyen de suivi après des SPH (état 1) ont été estimées en utilisant la fonction "msprep" du package R "mstate". Les pseudo-valeurs décrivent la contribution des caractéristiques de chaque patient au temps de suivi après le premier recours aux SPH en tenant compte du risque compétitif de décès (96). Les méthodes pour l'analyse de l'association des facteurs explicatifs avec les variations des pseudo-valeurs du temps moyen de suivi après des SPH sont similaires à celles utilisées pour l'analyse de la fonction d'incidence cumulée. Les paramètres estimés (« β ») en deuxième étape de cette analyse (régression linéaire utilisant les pseudo-valeurs comme variable à expliquer) correspondent à l'augmentation (si positif) ou la réduction (si négatif) moyenne du temps moyen de suivi après des SPH.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 3.6.2 (103).

3.4 Sélection des facteurs explicatifs et des sources de données

3.4.1 Revue systématique de la littérature

Les recommandations internationales préconisent un accès précoce aux structures spécialisées de soins palliatifs pour les patients avec cancer (34). La littérature rapporte néanmoins une sous-utilisation de ces services et un accès souvent tardif (104). Dans la plupart des systèmes de santé du monde, deux types de structures palliatives interviennent. Les services de soins palliatifs, souvent situés au sein des centres de soins aigus, délivrent des soins de confort parallèlement aux traitements du cancer, tandis que les hospices interviennent auprès des patients en situation avancée, après l'arrêt des traitements du cancer (36).

Une première étape de la sélection des facteurs explicatifs utilisé pour ce travail a consisté en une revue systématique de la littérature des facteurs associés au recours aux structures spécialisées de soins palliatifs dans le monde. Cette étude a identifié les facteurs associés aux recours précoce et tardif aux soins palliatifs spécialisés, en considérant le type de structures étudiés (« soins palliatifs » vs « hospices »).

Cette revue systématique de la littérature a été enregistrée prospectivement sur PROSPERO (ID : CRD42018110063). Les recherches ont été réalisées à partir des bases de données Medline et Scopus. Deux examinateurs indépendants ont extrait les données. La qualité des études a été évaluée à l'aide des échelles d'évaluation critique de l'institut Joanna Briggs selon les recommandations pour les revues systématiques (105).

Les 51 articles inclus correspondaient à 67 analyses de patients avec cancer. La plupart étaient basés sur des cohortes rétrospectives et des populations vivant aux Etats-Unis. Les scores de qualité médian étaient de 19/22 pour les cohortes et de 15/16 pour les études transversales.

L'âge avancé, le sexe masculin, les localisations d'hémopathies malignes et les centres peu actifs étaient rapportés comme des facteurs de moindre accès aux soins palliatifs spécialisés. Certains facteurs étaient différents entre structure de soins palliatifs et hospices. Les patients plus âgés avaient moins recours aux structures de soins palliatifs mais recevaient plus souvent des soins d'hospice que les patients plus jeunes. Les patients avec cancer à grade élevé avaient plus souvent recours aux structures de soins palliatifs tandis que cette augmentation n'était pas retrouvée pour les soins d'hospice. Les femmes et les patients avec peu de comorbidités recevaient plus souvent des soins d'hospice que les hommes et les patients polypathologiques. Ces différences n'étaient pas retrouvées pour les structures de soins palliatifs.

Au total, cette étude a montré que les principales disparités d'accès aux soins palliatifs spécialisés (soins palliatifs et hospices confondus) concernaient au niveau international les personnes âgées, les hommes et les patients avec hémopathies malignes. Les personnes âgées et les femmes avaient de plus principalement recours aux soins tardifs des hospices. Elle a mis enfin en évidence le besoin en données supplémentaires, en particulier sur des populations non-américaines et les facteurs socioéconomiques.

Ce travail a donné lieu à publication d'un article dans la revue « BMJ Supportive and Palliative care » (Impact factor = 2,681).

Review

Palliative versus hospice care in patients with cancer: a systematic review

Matthieu Frasca ^{1,2} Angeline Galvin,² Chantal Raherison,³ Pierre Soubeyran,^{4,5} Benoît Burucoa,¹ Carine Bellera,^{2,4} Simone Mathoulin-Pelissier^{2,5}

ABSTRACT
Background Guidelines recommend an early access to specialised palliative medicine services for patients with cancer, but studies have reported a continued underuse. Palliative care facilities deliver early care, alongside antineoplastic treatments, whereas hospice care structures intervene later, when cancer-modifying treatments stop.
Aim This review identified factors associated with early and late interventions of specialised services, by considering the type of structures studied (palliative vs hospice care).
Design We performed a systematic review, prospectively registered on PROSPERO (ID: CRD42018110063).
Data sources We searched Medline and Scopus databases for population-based studies. Two independent reviewers extracted the data and assessed the study quality using Joanna Briggs Institute critical appraisal checklists.
Results The 51 included articles performed 67 analyses. Most were based on retrospective cohorts and US populations. The median quality scores were 19/22 for cohorts and 15/16 for cross-sectional studies. Most analyses focused on hospice care (n=37). Older patients, men, people with haematological cancer or treated in small centres had less specialised interventions. Palliative and hospice facilities addressed different populations. Older patients received less palliative care but more hospice care. Patients with high-stage tumours had more palliative care while women and patients with a low comorbidity burden received more hospice care.
Conclusion Main disparities concerned older patients, men and people with haematological cancer. We highlighted the challenges of early interventions for older patients and of late deliveries for men and highly comorbid patients. Additional data on non-American populations, outpatients and factors related to quality of life and socioeconomic status are needed.

INTRODUCTION
 Cancer is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. With 18.1 million new cases and 9.6 million cancer-related deaths reported in 2018, cancer is a leading cause of situations requiring palliative care.¹ According to the WHO, palliative medicine aims at improving the quality of life of patients and their families facing the problems associated with life-threatening illness. By an early assessment and treatment of pain and physical, psychosocial and spiritual problems, palliative care prevents and improves relief of suffering.²
 Palliative medicine is a continuous approach, recommended from diagnosis to the end of life. Initially administered to patients with cancer as part of the comprehensive cancer care provided by the primary oncology team, preserving the quality of life often requires the intervention of specialised facilities. Different structures exist depending on the progression of the disease and the setting of care. In most healthcare systems, palliative care structures intervene early, alongside antineoplastic treatments, while hospice care usually begins after the cancer-modifying treatment is stopped. Although hospice care is most often provided in a patient's home setting, palliative and hospice facilities may address both outpatients or inpatients.³
 Several factors determine the access of patients with cancer to palliative or hospice care. These include patient-related factors such as sociodemographic characteristics and markers of health status; age-related disparities have been reported in access by older patients, and patients with physical dependencies reportedly have greater access to palliative care facilities.⁴ Tumour-related factors, such as cancer

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002195>).

¹Department of Palliative Medicine, CHU of Bordeaux, Bordeaux, Aquitaine, France
²Epice Team, Inserm UMR 1219, Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, Bordeaux, Aquitaine, France
³Department of Pneumology, CHU of Bordeaux, Bordeaux, Aquitaine, France
⁴CIC1401, Bergonié Institute, Comprehensive Cancer Center, Bordeaux, Aquitaine, France
⁵UMR 1218, ACTION, University of Bordeaux, Bordeaux, Aquitaine, France

Correspondence to
 Dr Matthieu Frasca, Palliative Medicine department, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, Aquitaine, France; matthieu.frasca@chu-bordeaux.fr

Received 10 January 2020
 Revised 23 May 2020
 Accepted 26 May 2020

 Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Frasca M, Galvin A, Raherison C, et al. *BMJ Supportive & Palliative Care* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/bmjspcare-2020-002195

BMJ Supportive Palliative Care: first published as 10.1136/bmjspcare-2020-002195 on 17 July 2020. Downloaded from <http://spcare.bmj.com/> on July 18, 2020 by guest. Protected by copyright.

site or stage, also influence the provision of palliative care, as patients with haematological malignancies often have less access.³ Care-related determinants also exist, including hospital characteristics and the use of antineoplastic treatments.⁵

Guidelines recommend simultaneous and integrated disease-targeting and palliative approaches.^{6,7} Several randomised controlled trials have shown the benefits of the early delivery of palliative care alongside usual oncology care,^{8,9} particularly on quality of life and symptom intensity.¹⁰ Early specialised palliative care should thus be provided in parallel with antineoplastic treatment in all newly diagnosed patients with a high symptom burden, unmet psychosocial needs or advanced cancer.¹¹ However, recent studies have reported a continued underuse of palliative medicine services among patients with cancer.¹² Most eligible patients are either referred too late or never have access to specialised facilities¹³ even though outpatient facilities may enable earlier access.³ However, factors specifically associated with early and late interventions remain unclear in studies.

More effective and efficient access to specialised palliative medicine requires a better understanding of the factors involved all along the health pathway, from the cancer diagnosis to the terminal illness. The aim of this systematic review was to identify the patient-related, tumour-related and care-related factors associated with the early and the late interventions, by considering the type of structures studied (palliative vs hospice care). We also explored the setting of the delivery, as well as the geographical area.

MATERIALS AND METHODS

This review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines.¹⁴

Search strategy

We performed a search of the Medline and Scopus databases limited to articles published in English and French from January 2008 to June 2018 and using the Medical Subject Headings (MeSH)/Thesaurus/Keyword headings or relevant search terms for each database. All searches essentially combined all terms found for the foci of the search: patients with cancer, palliative care, factors and access (online supplementary e-material 1; online supplementary e-table 1).

Study selection

Inclusion criteria were: (1) population-based studies, (2) studies of the determinants of palliative care and (3) studies carried out with patients with cancer. Exclusion criteria were: (1) clinical trials and review articles, (2) surveys on the declared use of palliative medicine services, (3) studies not subjected to a multivariate analysis, as this review focused on the

estimated effects of risk factors, (4) articles reporting results not only from cancer-based samples, or from non-adult patients, and (5) studies not addressing interdisciplinary care. The search was limited to recent articles because the practices of palliative medicine have changed significantly in the past decade. The articles were selected in a stepwise fashion. Two authors (MF, AG) screened independently all of the article titles and abstracts, thereby selecting eligible articles by identifying determinants of access to a specialised palliative medicine team. A third author (SM-P) redid the search and 10% of the abstracts were randomly selected to see if he selected the same studies as the other two. The protocol was registered on PROSPERO (ID: CRD42018110063).

Data extraction

Two authors (MF, AG) extracted the following data in duplicate: information on the articles (first author, journal, publication year), study characteristics (objectives, design, source of patients, population, setting, sample size, analysis characteristics) and the studied factors. The extraction considered the different types of palliative medicine delivery, including access to a specialised team (consultation or admission to specialised facilities) or to specific interventions provided by supportive caregivers (dietary, nursing, physical or psychological care, and rehabilitation programmes). The extraction also noted whether the structure delivered hospice care or palliative care as well as if the setting was inpatient or outpatient. The extraction considered as hospices all the facilities that delivered specialised care exclusively after that the antineoplastic treatment was stopped. As both hospital-based and hospice-based facilities may include home services, the authors determined the setting of care not based on the type of structures but on population and outcome descriptions.

Data quality

Quality of the included studies was evaluated independently by two reviewers, using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklists and according to published guidelines for the systematic review of observational studies.¹⁵ The JBI tools assessed sample representativeness, condition assessment and statistical methods.¹⁶ Cohort and cross-sectional studies were separately evaluated using the corresponding JBI checklist. For each item, the answer categories were 'yes', 'no', or 'unclear'. Each study was assigned a quality score (max score=22 for cohorts and 16 for cross-sectional studies) based on fulfilment of the quality criteria (0 if 'no', 1 if 'unclear', or 2 if 'yes') and then allocated to one of four groups (A if the quality score was $\geq$ the third quartile of scores, B if $\geq$ the median score, C if $\geq$ the first quartile and D if under). We did not exclude any study based on the quality assessment because we wanted to provide

a comprehensive overview of all factors reported in the literature, but the results have been discussed excluding articles in groups C and D.

Main analyses

To summarise information, forest plots synthesised the results (ORs) about the main published determinants according to the type of facilities studied. However, this report does not include summary ORs due to the heterogeneity of factor modalities and the numerous subgroup analyses in the included articles. Because each study may have addressed several outcomes and included stratified analyses, the results reported herein regarding outcomes and factors are not reported based on the number of studies, but on the number of analyses. The analysis focused on patient-related, tumour-related and care-related factors according to the existing literature. The results for each factor have been globally reported and then compared between high-quality and low-quality score studies (A+B vs C+D groups), type of palliative medicine structures (palliative care vs hospice care) and geographical areas (America, Europe and Asia).

RESULTS

Literature search and study characteristics

Among the 418 articles identified in the literature search, 97 abstracts were potentially relevant to our research question. After a full-text reading, 51 studies were included (figure 1). Most were set in America

(n=43), included retrospective cohorts (n=43), used the databases of cancer registries (n=42) and were published in the past 5 years (n=36). Few articles studied the European and Asian populations (n=5 and n=2 respectively). Thirty-one studies analysed a population with several cancer locations. Sixteen studies analysed specialised care only in patients with advanced or incurable cancer. Most studies used standardised data collection methods. Numerous analyses included aggregated data for socioeconomic characteristics (income, education, socioeconomic status; n=27). Most studies reported the results of a logistic regression analysis (n=48). Only five articles took into account several levels of data in their analyses (eg, individual level, area level, hospital level) using multilevel methods of analysis.^{17–21} Few studies clearly reported how the problem of missing data was addressed. In three of them, imputation methods were used,^{18 19 22} while others acknowledged removing cases with missing data for the main variables studied (n=3).^{21 23 24} Sensitivity analyses to evaluate confounding factors and/or selection bias were conducted in only six and five studies, respectively.^{21 22 25–33} No study considered the competing risk of death before palliative care delivery, but one sensitivity analysis was conducted excluding patients who died soon after receiving a diagnosis²¹ (online supplementary e-table 2).

Study quality scoring

The median study quality scores were 19 (range 12–22, Q1=17, Q3=20) for cohort studies (n=45) and 15 (range 10–16, Q1=13, Q=16) for cross-sectional studies (n=6). All authors described the target population in detail and either sampled the entire population or used probability sampling (online supplementary e-table 3; online supplementary e-table 4). The articles studying hospice care had more cohorts with the best quality score (groups A and B) than those focusing on palliative care (14/27 vs 11/24, respectively). They also included less cross-sectional designs (1/24 vs 5/24, respectively).

Outcomes

The 51 studies conducted 67 analyses. Most of them assessed admission to a specialised facility (n=60). Other analyses estimated the length of stay at such services^{34–36} or defined the realisation of palliative care as the association of interdisciplinary interventions, such as a social worker or a psychologist, and the administration of symptomatic and antineoplastic treatments to relieve symptoms.^{27 37} Access to hospice care was the most frequently assessed (n=37). Most analyses included both inpatient and outpatient facilities (n=55). Only eight focused on the specialised services available to inpatients^{18 22 38–42} while four were limited to outpatient services.^{23 43–45} American and European studies were similar regarding the type of structures and setting of care studied.

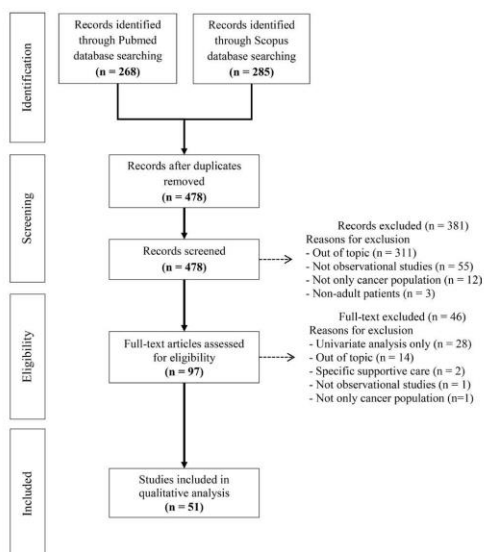


Figure 1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flow chart from the literature search regarding factors relating to palliative and hospice care delivery for patients with cancers, 2008–2018.

Studied factors

This article reports only factors investigated in more than height analyses and with comparable modalities between studies (table 1). The results have not been compared regarding setting of care or between Asia and other geographical areas due to the lack of studies taking such an approach. The complete list of factors reported and results of studies with the best quality score are detailed in complementary materials (online supplementary e-table 5; online supplementary e-table 6).

Patient-related factors

The most frequently studied patient-related factor was age (n=41), followed by race/ethnicity/immigrant status (n=35), and sex (n=32). Socioeconomic status was also explored, based on income (n=21), place of residence (n=17) or primary earner (n=10). Marital status was seldom assessed (n=10). Twenty-four analyses explored the effect of comorbidities on access to specialised care, with most using a comorbidity count based on the Charlson Comorbidity Index (n=15).

Age

Forty-one analyses reported the effect of age on specialised care delivery. Advanced age patients globally had a lower referral, although the published ORs ranged from 0.28 to 2.54 for patients over 75 years of age versus younger subgroups.^{20 21 26 27 33 37 45–57 58} The studies with the best quality scores (groups A and B) had similar results. Regarding the type of structures, advanced age was associated with less access in 75% of the significant analyses focusing on palliative care (n=12/16), whereas the same proportion of analyses on hospice care concluded to a greater referral (figure 2A and B). Finally, older patients had greater access in America than in Europe (n=10/33 vs 0/6).

Sex

Women were more likely to access palliative care facilities in 13/32 analyses. Many analyses focusing on sex showed a non-significant effect (n=13), mostly in cross-sectional or cohort studies with C or D quality scores (n=9). Further insights were obtained by studying the effects of sex regarding the timing of delivery. Females more often had better access according to studies focusing on hospice care rather than to those reporting palliative care delivery from cancer diagnosis (n=9/15 vs n=4/17). Finally, results regarding sex were similar between American and European populations.^{20 21 26 29 30 32 33 37 38 40 44–46 49 50 52 54 58 59}

Comorbidities

A high comorbidity count was associated with a lower access to palliative care in 11 on the 24 concerned studies. Many other analyses concluded in a non-significant effect (n=8/24). The subgroup of studies with the best quality scores (groups A and B) had

similar results. However, in the subgroup of studies focusing on hospice care, a high comorbidity count was significantly associated with a lower access (n=9/15) while results were contradictory in those reporting palliative care structures. Finally, European studies rarely reported effect of a high comorbidity count.^{20 23 26–28 30 32 33 38 49–51 55 57}

Other patient-related factors

Patients from a minority group usually had less hospice care delivery. Place of residency usually had an insignificant effect except in the subgroup of studies focused on hospice care with a better access to these structures for urban patients. Patients with public medical coverage were more likely to receive both palliative and hospice care, and the effect was greater concerning palliative care. These factors (minority status, place of residency and health coverage) were rarely or not studied in the European population. Patients with a higher education level received less palliative and hospice care. The education level did not have an impact on the access to palliative care in Europe, while highly educated people in America had lower delivery. Finally, most of the studies focusing on other socioeconomic factors, such as income or marital status, revealed insignificant or contradictory results. All these findings were similar in the subgroup of studies with good quality scoring.^{27 28 37 38 41 53–58 60 61}

Tumour-related factors

Tumour site was the most frequently explored tumour-related factor (n=20). Most of the analyses compared one or more solid cancers with haematological malignancies (n=11). In all analyses with significant results, palliative care was less often available for patients with haematological malignancies than for those with solid cancers.^{28 46 48 55 62} (OR of 0.46–0.99; figure 3). This trend was similar in the subgroup of studies with a good quality scoring and whatever the studied histological subtype, type of facilities or geographical area (America or Europe) was.

The effect of tumour stage or grade was also included in some analyses, with different classifications depending on the type of included cancer (n=9). Advanced disease^{18 21 28 30 35 39 52 63} or a high tumour grade^{24 25 27 37 39 64} was mainly associated with a higher referral. Results regarding effects of tumour stage and grade were mostly reported in studies on palliative care and globally similar in America and Europe.

The analysis highlighted that metastasis status was rarely reported (n=5). Similarly, only three studies focused on the association between symptoms and palliative care access, using the Edmonton Symptom Assessment System scale⁴⁴ or the Quality of Life Questionnaire (QLQ)- Core (C30) and Lung cancer (LC13) modules of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).⁶⁵ Only one study

Table 1 Palliative and hospice care delivery for patients with cancers: summary of associated factors reported

Type of structure	First author, year*	Quality score, important studies	Factors												Cares	
			Subgroup analysis	Patient			Tumour			Cares						
				Admitted age	Female sex status	High income	Urban place of residency	Married status	High education level	Public coverage	High comorbidity count	Hematological cancer	High stage or grade	Antineoplastic treatment	Large hospital	
Hospice care																
	Brown et al. ²⁴	A		+	+	+	+	NS								
	Fairfield et al. ²⁴	A		-	NS	NS	+	NS								
	Kesting et al. ²⁵	A		NS	NS	NS	+	NS						+		
	Sandri et al. ²⁶	A		+	-	NS	+	NS							+	
	Stearns et al. ²⁶	A		NS	NS	NS	+	NS								
	Sheffield et al. ²⁶	A		NS	NS	NS	+	NS								
	Shugart et al. ²⁴	A		+	+	NS	+	NS								
	Tang et al. ²⁴	A		+	+	NS	+	NS								
	Tang et al. ²⁶	A		NS	-	NS	+	NS								
	Taylor et al. ²⁶	A		NS	NS	NS	+	NS								
	Zou et al. ²⁶	A		NS	NS	NS	+	NS								
	Adarsen et al. ²⁶	B		NS	NS	NS	+	NS								
	Guadagnolo et al. ²⁴	B		+	+	NS	+	NS								
	Sammon et al. ²⁶	B		+	+	NS	+	NS								
	Watanabe-Galloway et al. ²³	B		+	+	NS	+	NS								
	Wright et al. ²⁴	B		+	+	NS	+	NS								
	Fuku et al. ²³	C		NS	NS	NS	+	NS								
	Mack et al. ²⁶	C		NS	NS	NS	+	NS								
	Nayer et al. ²⁶	C		NS	NS	NS	+	NS								
	Smith et al. ²⁶	C		NS	NS	NS	+	NS								
	de Oliveira Valente et al. ²⁴	D		NS	NS	NS	+	NS								
	Salem et al. ²⁶	NA		NS	NS	NS	+	NS								

Continued

of geriatric syndromes and severe comorbidities such as dementia in this population.^{75–78} Only a few studies focused specifically on older patients with cancer. The increased care demands among this population should motivate further research in this field.

This analysis highlights how women had access to hospice care more frequently than men, while the results were inconclusive concerning palliative care. Although cancer-related needs in palliative medicine may differ depending on gender-specific tumours, literature shows only minor differences in symptoms between these two populations.⁷⁹ Some data suggest rather gender-specific expectations and behaviours. Women seem more likely to communicate on emotional and existential themes including death, and have stronger caregiving behaviours and well-being expectations.⁸⁰ Accordingly, some authors report that women could recognise a need for hospice more easily and that such care is more compatible to female patients' needs.^{46 81} On the contrary, men seem more likely to receive aggressive care near death.⁸² Strategies and clinical guidelines should be implemented to support healthcare professionals in providing gender-sensitive palliative care.

Similarly to advanced age, complex care coordination may also explain lower referrals to hospice care for patients with several comorbidities. The articles on comorbidities among hospice patients with cancers report a high prevalence of comorbid conditions including chronic pulmonary disease, diabetes, congestive heart failure, cerebrovascular disease or dementia.⁸³ However, patients with a high comorbidity burden have more complex clinical needs, often not adequately addressed by hospice facilities. They are therefore more likely than those with low comorbidity to disenroll from hospice, particularly from small facilities.^{84 85} The articles included in this review lead to inconclusive results regarding access of patients with a high comorbidity burden to palliative care facilities. This finding contrasts with the high proportion of significant results showing a lower rate of hospice enrolment. Palliative care structures may address more adequately complex needs of patients with multiple comorbid diseases owing to their close collaboration with cancer centres.

This review yielded striking results concerning haematological cancers. Poor and late access to specialised care for patients with haematological cancers was also regularly reported.^{86 87} This is consistent with previous reports that underline haematologists' reluctance to refer patients to palliative care due to factors including different treatment goals, prognostic difficulties, palliative care specialists' lack of training in haematology and divergences between curative and palliative priorities.⁸⁸ However, in the articles included in this review, patients with haematological cancers poorly accessed to specialised care regardless of the histological subtype. This result suggests

that, in haematology, care-related factors might have a more leading role than patient-related or tumour-related determinants for access to palliative care. This unmet need is highly damaging as symptoms in patients with haematological malignancies are often more severe than in those with non-haematological cancers. Most common symptoms are associated with bone marrow failure and with related complications, such as fatigue, dyspnoea, bleeding, infections, mucositis, delirium, drowsiness, nausea and vomiting.⁸⁹ Pain is also frequent, particularly in patients with multiple myeloma.^{90 91} Health policies supporting integrated care in oncology should include a focus on haematological malignancies as they induce different practices of referral than solid cancers.

This analysis underlines some of the gaps regarding studied factors and outcomes in the current literature. The reviewed articles thus failed to assess the components of the quality of life, probably due to the retrospective design of analyses. Many palliative or hospice care referrals are based on such considerations. Yet, previous reports confirm that such care improves outcomes related to quality of life, especially pain, dyspnoea, anxiety or depression.²³ Similarly, studies on social factors such as income, marital status or education level either were rare or led to inconclusive results. Additionally, this review highlights the variability in the reported care-related factors. This heterogeneity and the scarcity of studies of non-American populations prevented any clear conclusions from being drawn regarding potential differences between European and American healthcare systems. As recently recommended, the harmonisation of the guidelines regarding health practices and policies should support a qualitative homogenisation of the indicators for the quality of care that will also be of value for use in research.⁹² This review also emphasises the need of specific studies on early interventions. A more accurate and standard definition of the time to the first palliative care intervention that would define an early delivery of specialised care is required.⁹³ Additional researches should also precise the effect and the specific indications of early palliative care.¹⁰ Similarly, this review failed to describe factors for inpatients or outpatients, due to a lack of studies taking such an approach. Further research should consider to distinguish inpatient and outpatient palliative care delivery. Detailed data on access to the main current clinical models of specialist palliative care delivery are required.⁹⁴ Improving research on outpatients may thus support the need of research on the early palliative care as outpatient facilities provide patients with access to specialists early in the disease trajectory.^{5 95}

This review reports on key characteristics of included studies and assesses their quality based on a standardised tool. Good quality scores have been globally reported, probably due to the exclusion of articles without multivariate analysis. However, this assessment led to several methodological issues in the included studies. The study outcomes were commonly analysed using logistic

regression models without precisely describing patients lost to follow-up. In addition, despite the use of socioeconomic aggregated data, multilevel analyses were rarely applied. Analysing data from different levels at a single common level is inadequate and can lead to statistical and conceptual problems.⁹⁶ Another methodological concern is that no study took into account the competitive risk of death. Cancers have a high rate of mortality. In a context of low or late referral, a rapid degradation or unexpected complications may prevent the delivery of palliative care.⁹⁵ Because classical predictive survival methods would be biased in these situations, competitive risk models should be used.⁹⁷

One of the limitations was that the analysis was not quantitative due to the impossibility to access to original data. Also, comparison among studies was hampered by the heterogeneity of the results from different studies. This can be explained by differences in: (1) the study populations analysed, including the cancer site and age range; (2) the covariates included in the statistical models of the studies; (3) the analytical methods selected for the studies; (4) measurements of the selected determinants; and (5) the time period that was studied. There may also have been country-related differences because health policies and healthcare systems differ. Finally, despite a rigorous review process, the search algorithm may have missed relevant articles due to misclassification or the non-use of well-defined MeSH terms.

Despite these limitations, our review provides an overview of the current factors of access to specialised facilities of palliative medicine among patients with cancer. Main disparities of access remain older age, male gender and haematological cancers. By distinguishing palliative and hospice care, this analysis revealed differences in population accessing early and late interventions. Since hospice facilities may be considered as late-delivering structures, late referrals mostly concerned older patients, women and those with a low comorbidity burden. This study particularly underlines the challenges to improve earlier access for older patients and to support better access to late delivery for men and highly comorbid patients. This analysis also highlights some of the gaps in the current literature. The definition of early access to palliative care and specific factors influencing it need clarification. Improved data on the effect of quality-of-life-related outcomes would facilitate relevant referrals. Non-American healthcare systems and populations must be more considered. Finally, appropriate statistical methods should be used to take into account the competing risk of death. Such investigations are required to guide health policies and programmes and to achieve integrated palliative care in oncology.

Acknowledgements The authors particularly thank Sebastien Moine for his contribution to the data interpretation. They also acknowledge the clinical research department of the University Hospital of Bordeaux and the Public Health Department of

the University of Bordeaux for having supported the English checking of the manuscript.

Contributors MF and SM-P conceived the presented idea. They also planned and conducted the literature search and the data collection. MF, AG, CB and SM-P contributed to the design and the analytical methods. CR, PS and BB contributed to data interpretation. MF is responsible for the overall content of the article.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

ORCID iD

Mathieu Frasca <http://orcid.org/0000-0003-3723-7231>

REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, *et al*. Palliative care: the world Health organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:91–6.
- Hui D, Kim S-H, Kwon JH, *et al*. Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center. *Oncologist* 2012;17:1574–80.
- Walsh C, Todd C, Caress A, *et al*. Patterns of access to community palliative care services: a literature review. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:884–912.
- Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:159–71.
- Jordan K, Aapro M, Kaasa S, *et al*. European Society for medical oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2018;29:36–43.
- Kaasa S, Loge JH, Aapro M, *et al*. Integration of oncology and palliative care: a lancet oncology Commission. *Lancet Oncol* 2018;19:e588–653.
- Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, *et al*. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the enable III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1438–45.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al*. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733–42.
- Haun MW, Estel S, Rücker G, *et al*. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD011129.
- Ferrell BR, Temel JS, Temin S, *et al*. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:96–112.
- Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, *et al*. Palliative care consultation trends among hospitalized patients with advanced cancer in the United States, 2005 to 2014. *Am J Hosp Palliat Care* 2019;36:294–301.
- Wang X, Knight LS, Evans A, *et al*. Variations among physicians in hospice referrals of patients with advanced cancer. *J Oncol Pract* 2017;13:e496–504.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al*. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Med* 2009;3:e123–30.
- Pollock A, Berge E. How to do a systematic review. *Int J Stroke* 2018;13:138–56.

- 16 Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, *et al.* The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med* 2015;8:2–10.
- 17 Oishi SM, Antonio ALM, Ryoo J, *et al.* Quality of supportive care for patients with advanced lung cancer in the Veterans health administration. *J Community Support Oncol* 2014;12:361–9.
- 18 Rosenfeld EB, Chan JK, Gardner AB, *et al.* Disparities associated with inpatient palliative care utilization by patients with metastatic gynecologic cancers: a study of 3337 women. *Am J Hosp Palliat Care* 2018;35:697–703.
- 19 Sammon JD, McKay RR, Kim SR, *et al.* Burden of hospital admissions and utilization of hospice care in metastatic prostate cancer patients. *Urology* 2015;85:343–50.
- 20 Tang ST, Huang E-W, Liu T-W, *et al.* Aggressive end-of-life care significantly influenced propensity for hospice enrollment within the last three days of life for Taiwanese cancer decedents. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:68–78.
- 21 Walter J, Tufman A, Leidl R, *et al.* Rural versus urban differences in end-of-life care for lung cancer patients in Germany. *Support Care Cancer* 2018;26:2275–83.
- 22 Wright AA, Zhang B, Keating NL, *et al.* Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1219.
- 23 Kwon JH, Hui D, Chisholm G, *et al.* Clinical characteristics of cancer patients referred early to supportive and palliative care. *J Palliat Med* 2013;16:148–55.
- 24 Patel MI, Bhattacharya J, Asch SM, *et al.* Acceptance of advance directives and palliative care referral for veterans with advanced cancer: a retrospective analysis. *Am J Hosp Palliat Care* 2016;33:742–7.
- 25 Keating NL, Landrum MB, Guadagnoli E, *et al.* Care in the months before death and hospice enrollment among older women with advanced breast cancer. *J Gen Intern Med* 2008;23:11–18.
- 26 Mack JW, Chen K, Boscoe FR, *et al.* Underuse of hospice care by Medicaid-insured patients with stage IV lung cancer in New York and California. *J Clin Oncol* 2013;31:2569–79.
- 27 Osagiede O, Colibaseanu DT, Spaulding AC, *et al.* Palliative care use among patients with solid cancer tumors: a national cancer data base study. *J Palliat Care* 2018;33:149–58.
- 28 Salemi JL, Chima CC, Spooner KK, *et al.* Unplanned hospitalizations for metastatic cancers: the changing patterns of inpatient palliative care, discharge to hospice care, and in-hospital mortality in the United States. *Fam Med Community Health* 2017;5:13–28.
- 29 Sanoff HK, Chang Y, Reimers M, *et al.* Hospice utilization and its effect on acute care needs at the end of life in Medicare beneficiaries with hepatocellular carcinoma. *J Oncol Pract* 2017;13:e197–206.
- 30 Sheffield KM, Boyd CA, Benarroch-Gampel J, *et al.* End-of-life care in medicare beneficiaries dying with pancreatic cancer. *Cancer* 2011;117:5003–12.
- 31 Shiovitz S, Bansal A, Burnett-Hartman AN, *et al.* Cancer-Directed therapy and hospice care for metastatic cancer in American Indians and Alaska natives. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2015;24:1138–43.
- 32 Shugarman LR, Bird CE, Schuster CR, *et al.* Age and gender differences in medicare expenditures and service utilization at the end of life for lung cancer decedents. *Women's Health Issues* 2008;18:199–209.
- 33 Watanabe-Galloway S, Zhang W, Watkins K, *et al.* Quality of end-of-life care among rural medicare beneficiaries with colorectal cancer. *J Rural Health* 2014;30:397–405.
- 34 Brown AJ, Sun CC, Prescott LS, *et al.* Missed opportunities: patterns of medical care and hospice utilization among ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2014;135:244–8.
- 35 Huo J, Du XL, Lairson DR, *et al.* Utilization of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hospice at the end of life for patients diagnosed with metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 2015;38:235–41.
- 36 Smith AK, Earle CC, McCarthy EP. Racial and ethnic differences in end-of-life care in fee-for-service Medicare beneficiaries with advanced cancer. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:153–8.
- 37 Colibaseanu DT, Osagiede O, Spaulding AC, *et al.* The determinants of palliative care use in patients with colorectal cancer: a national study. *Am J Hosp Palliat Care* 2018;35:1295–303.
- 38 Gani F, Enumah ZO, Conca-Cheng AM, *et al.* Palliative care utilization among patients admitted for gastrointestinal and thoracic cancers. *J Palliat Med* 2018;21:428–37.
- 39 Lefkowitz C, Binstock AB, Courtney-Brooks M, *et al.* Predictors of palliative care consultation on an inpatient gynecologic oncology service: are we following ASCO recommendations? *Gynecol Oncol* 2014;133:319–25.
- 40 Okafor PN, Stobaugh DJ, Nnadi AK, *et al.* Determinants of palliative care utilization among patients hospitalized with metastatic gastrointestinal malignancies. *Am J Hosp Palliat Care* 2017;34:269–74.
- 41 Sharma RK, Cameron KA, Chmiel JS, *et al.* Racial/Ethnic differences in inpatient palliative care consultation for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3802–8.
- 42 Vergnenegre A, Hominal S, Tchalla AE, *et al.* Assessment of palliative care for advanced non-small-cell lung cancer in France: a prospective observational multicenter study (GFPC 0804 study). *Lung Cancer* 2013;82:353–7.
- 43 Campbell M, Grande G, Wilson C, *et al.* Exploring differences in referrals to a hospice at home service in two socio-economically distinct areas of Manchester, UK. *Palliat Med* 2010;24:403–9.
- 44 Jang RW, Burman D, Swami N, *et al.* Impact of an oncology palliative care clinic on access to home care services. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:425–31.
- 45 Neergaard MA, Jensen AB, Olesen F, *et al.* Access to outreach specialist palliative care teams among cancer patients in Denmark. *J Palliat Med* 2013;16:951–7.
- 46 Adersens M, Thygesen LC, Jensen AB, *et al.* Is admittance to specialised palliative care among cancer patients related to sex, age and cancer diagnosis? A nation-wide study from the Danish palliative care database (DPD). *BMC Palliat Care* 2017;16:21.
- 47 de Oliveira Valentino TC, Paiva BSR, de Oliveira MA, *et al.* Factors associated with palliative care referral among patients with advanced cancers: a retrospective analysis of a large Brazilian cohort. *Support Care Cancer* 2018;26:1933–41.
- 48 Hui D, Parsons H, Nguyen L, *et al.* Timing of palliative care referral and symptom burden in phase 1 cancer patients: a retrospective cohort study. *Cancer* 2010;116:4402–9.
- 49 Maddison AR, Asada Y, Burge F, *et al.* Inequalities in end-of-life care for colorectal cancer patients in nova Scotia, Canada. *J Palliat Care* 2012;28:90–6.
- 50 Nayar P, Qiu F, Watanabe-Galloway S, *et al.* Disparities in end of life care for elderly lung cancer patients. *J Community Health* 2014;39:1012–9.
- 51 Roeland EJ, Triplett DR, Matsuno RK, *et al.* Patterns of palliative care consultation among elderly patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:439–45.
- 52 Tang ST, Huang E-W, Liu T-W, *et al.* A population-based study on the determinants of hospice utilization in the last year of life for Taiwanese cancer decedents, 2001–2006. *Psychooncology* 2010;19:1213–20.
- 53 Fairfield KM, Murray KM, Wierman HR, *et al.* Disparities in hospice care among older women dying with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:14–18.

- 54 Guadagnolo BA, Huo J, Buchholz TA, *et al.* Disparities in hospice utilization among American Indian Medicare beneficiaries dying of cancer. *Ethn Dis* 2014;24:393–401.
- 55 Salemi JL, Chima CC, Spooner KK, *et al.* Unplanned hospitalizations for metastatic cancers: the changing patterns of inpatient palliative care, discharge to hospice care, and in-hospital mortality in the United States. *Fam Med Community Health* 2017;5:13–28.
- 56 Zou WY, El-Serag HB, Sada YH, *et al.* Determinants and outcomes of hospice utilization among patients with Advance-Stage hepatocellular carcinoma in a veteran Affairs population. *Dig Dis Sci* 2018;63:1173–81.
- 57 Fukui N, Golabi R, Otgonsuren M, *et al.* Hospice care in Medicare patients with primary liver cancer: the impact on resource utilisation and mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:680–8.
- 58 Bell CL, Kuriya M, Fischberg D. Hospice referrals and code status: outcomes of inpatient palliative care consultations among Asian Americans and Pacific Islanders with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:557–64.
- 59 Morris RS, Gani F, Hammad AY, *et al.* Factors associated with palliative care use in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Res* 2017;211:79–86.
- 60 Sharma RK, Dy SM. Documentation of information and care planning for patients with advanced cancer: associations with patient characteristics and utilization of hospital care. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28:543–52.
- 61 Taylor JS, Brown AJ, Prescott LS, *et al.* Dying well: how equal is end of life care among gynecologic oncology patients? *Gynecol Oncol* 2016;140:295–300.
- 62 Widger K, Sutradhar R, Rapoport A, *et al.* Predictors of specialized pediatric palliative care involvement and impact on patterns of end-of-life care in children with cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:801–7.
- 63 Bramley T, Antao V, Lunacek O, *et al.* The economic burden of end-of-life care in metastatic breast cancer. *J Med Econ* 2016;19:1075–80.
- 64 Nitecki R, Diver EJ, Kamdar MM, *et al.* Patterns of palliative care referral in ovarian cancer: A single institution 5 year retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2018;148:521–6.
- 65 Burt J, Plant H, Omar R, *et al.* Equity of use of specialist palliative care by age: cross-sectional study of lung cancer patients. *Palliat Med* 2010;24:641–50.
- 66 Kumar P, Casarett D, Corcoran A, *et al.* Utilization of supportive and palliative care services among oncology outpatients at one academic cancer center: determinants of use and barriers to access. *J Palliat Med* 2012;15:923–30.
- 67 Wright AA, Zhang B, Keating NL, *et al.* Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1219.
- 68 Craig CL, West RM, Hurlow A, *et al.* Access to hospital and community palliative care for patients with advanced cancer: a longitudinal population analysis. *PLoS One* 2018;13:e0200071.
- 69 Gardiner C, Cobb M, Gott M, *et al.* Barriers to providing palliative care for older people in acute hospitals. *Age Ageing* 2011;40:233–8.
- 70 Leutz WN. Five laws for integrating medical and social services: lessons from the United States and the United Kingdom. *Milbank Q* 1999;77:77–110.
- 71 Veras RP, Caldas CP, Motta LBda, *et al.* Integration and continuity of care in health care network models for frail older adults. *Rev Saude Publica* 2014;48:357–65.
- 72 Noordman J, Drienaar JA, Henselmans I, *et al.* Patient participation during oncological encounters: barriers and need for supportive interventions experienced by elderly cancer patients. *Patient Educ Couns* 2017;100:2262–8.
- 73 Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, *et al.* Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:801–7.
- 74 Feller A, Schmidlin K, Bordon A, *et al.* Socioeconomic and demographic disparities in breast cancer stage at presentation and survival: a Swiss population-based study. *Int J Cancer* 2017;141:1529–39.
- 75 Baillargeon J, Kuo Y-F, Lin Y-L, *et al.* Effect of mental disorders on diagnosis, treatment, and survival of older adults with colon cancer. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1268–73.
- 76 Gorin SS, Heck JE, Albert S, *et al.* Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1897–904.
- 77 Neuman HB, O'Connor ES, Weiss J, *et al.* Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older : analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. *Cancer* 2013;119:639–47.
- 78 DeSantis CE, Miller KD, Dale W, *et al.* Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:452–67.
- 79 Johnsen AT, Petersen MA, Pedersen L, *et al.* Symptoms and problems in a nationally representative sample of advanced cancer patients. *Palliat Med* 2009;23:491–501.
- 80 Washington KT, Pike KC, Demiris G, *et al.* Gender differences in caregiving at end of life: implications for hospice teams. *J Palliat Med* 2015;18:1048–53.
- 81 Ullrich A, Grube K, Hlawatsch C, *et al.* Exploring the gender dimension of problems and needs of patients receiving specialist palliative care in a German palliative care unit - the perspectives of patients and healthcare professionals. *BMC Palliat Care* 2019;18:59.
- 82 Sharma RK, Prigerson HG, Penedo FJ, *et al.* Male-Female patient differences in the association between end-of-life discussions and receipt of intensive care near death. *Cancer* 2015;121:2814–20.
- 83 Legler A, Bradley EH, Carlson MDA. The effect of comorbidity burden on health care utilization for patients with cancer using hospice. *J Palliat Med* 2011;14:751–6.
- 84 Carlson MDA, Herrin J, Du Q, *et al.* Hospice characteristics and the disenrollment of patients with cancer. *Health Serv Res* 2009;44:2004–21.
- 85 Carlson MDA, Herrin J, Du Q, *et al.* Impact of hospice disenrollment on health care use and Medicare expenditures for patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4371–5.
- 86 Boyes AW, Clinton-McHarg T, Waller AE, *et al.* Prevalence and correlates of the unmet supportive care needs of individuals diagnosed with a haematological malignancy. *Acta Oncol* 2015;54:507–14.
- 87 Beaussant Y, Daguindau E, Chauchet A, *et al.* Hospital end-of-life care in haematological malignancies. *BMJ Support Palliat Care* 2018;8:314–24.
- 88 Wright B, Forbes K. Haematologists' perceptions of palliative care and specialist palliative care referral: a qualitative study. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7:39–45.
- 89 Moreno-Alonso D, Porta-Sales J, Monforte-Royo C, *et al.* Palliative care in patients with haematological neoplasms: an integrative systematic review. *Palliat Med* 2018;32:79–105.
- 90 Loberiza FR, Swore-Fletcher BA, Block SD, *et al.* Coping styles, health status and advance care planning in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2011;52:2342–8.
- 91 Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, *et al.* Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:76–103.
- 92 Kamal AH, Bausewein C, Casarett DJ, *et al.* Standards, guidelines, and quality measures for successful specialty palliative care integration into oncology: current approaches and future directions. *J Clin Oncol* 2020;38:987–94.

Review

- 93 Sullivan DR, Chan B, Lapidus JA, *et al.* Association of early palliative care use with survival and place of death among patients with advanced lung cancer receiving care in the Veterans health administration. *JAMA Oncol* 2019;5:1702–9.
- 94 Hui D, Bruera E. Models of palliative care delivery for patients with cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:852–65.
- 95 Hawley P. Barriers to access to palliative care. *Palliat Care* 2017;10:117822421668888.
- 96 Dasgupta P, Cramb SM, Aitken JF, *et al.* Comparing multilevel and Bayesian spatial random effects survival models to assess geographical inequalities in colorectal cancer survival: a case study. *Int J Health Geogr* 2014;13:36.
- 97 Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007;26:2389–430.

3.4.2 Facteurs explicatifs choisis

A partir des facteurs rapportés au niveau internationale, ce chapitre présente ceux considérés pour ce travail car adaptés à l'étude des structures palliatives hospitalières du système de soins français.

3.4.2.1 Facteurs sociodémographiques

L'âge apparaît dans la littérature comme un déterminant de moindre recours aux soins palliatifs spécialisés, dans la population âgée globale (78), comme dans celle avec cancer (106-118). Mais ces données sont essentiellement anglo-saxonnes et cet accès restreint dépend du type de structures palliatives étudiées, avec un moindre recours aux soins palliatifs précoces (« palliative care ») mais à un accès plus fréquent aux « hospice care » (88). Des données selon les lieux de soins (hospitalier ou ambulatoire) seraient plus généralisables au système de santé français.

Le genre féminin est décrit comme un facteur de recours plus fréquent aux soins palliatifs spécialisés dans la littérature, en particulier aux services délivrant des soins palliatifs terminaux (« hospice care ») (106, 113, 114, 117, 119-122). Certaines données qualitatives suggèrent des attentes et des comportements spécifiques au sexe. Les femmes seraient plus susceptibles de communiquer sur des thèmes émotionnels et existentiels, dont la mort et le mourir, et de reconnaître un besoin de soins en « hospice » (79). La question se pose de savoir si ces résultats sont reproductibles dans d'autres cultures et système de santé. La prise en compte des besoins en SPH liés aux cancers (localisations et pronostics) entre les hommes et les femmes est également nécessaire pour l'étude de ce déterminant.

3.4.2.2 Facteurs socioéconomiques

Aux Etats-Unis, le lieu de résidence n'est en général pas associé au recours aux soins palliatifs précoces, tandis que le recours aux structures d'hospices est décrit plus fréquent pour les patients urbains (117, 121-124). Le modèle prédominant pour les soins d'hospice américains étant l'intervention à domicile, il est possible que l'accès à ces structures soit plus facile en milieu urbain (125). Des données sont nécessaires afin d'identifier des éventuelles disparités socioéconomiques à l'accès aux structures hospitalières de soins palliatifs.

Dans la littérature, les caractéristiques des zones de résidence sont fréquemment utilisées afin de suppléer l'absence de données socioéconomiques individuelles. Cette méthode repose sur l'hypothèse qu'une part de l'association écologique peut refléter l'association individuelle niveau (126). Les indices synthétiques du désavantage social utilisent des variables dérivées des caractéristiques individuelles potentiellement liées à la santé. Un autre argument en faveur des données écologiques est la forte corrélation spatiale entre les différentes dimensions du

désavantage social qui rend délicat d'interpréter les associations de chaque dimension en effets indépendants. Enfin, la petite taille de certaines unités géographiques peut entamer la puissance statistique d'une caractéristique. Le niveau socioéconomique a donc été étudié dans ce travail à l'aide de l'indice de défavorisation européen EDI (« *European Deprivation Index* ») (127). Il est déterminé à partir de l'IRIS (« Ilots regroupés pour l'information statistique ») de résidence du patient. L'IRIS est une zone géographique incluant environ 2 000 personnes homogènes au niveau socioéconomique (128). La défavorisation (« deprivation ») est un état de désavantage relatif de la communauté à laquelle appartient une personne (129). Ce concept multidimensionnel est étroitement lié à la pauvreté et donc au niveau socioéconomique. La perception du désavantage social individuel étant spécifique à chaque communauté, les variables agrégées constituant l'EDI de chaque pays varient. L'EDI facilite ainsi la généralisation des résultats à l'échelle européenne.

Afin de limiter l'utilisation de données écologiques, l'utilisation de la CMU complémentaire pourrait s'envisager. Néanmoins, l'indice de défavorisation permet d'approcher le gradient social, au contraire de la CMU-C qui définit un niveau de revenu maximal pour un individu. La CMU-C est, à ce titre, plutôt un indicateur de précarité financière que de défavorisation.

L'étude du code de Tranches d'Aires Urbaines (TAU) du lieu de résidence peut compléter l'EDI. Ce code indique la tranche de taille de l'aire urbaine à laquelle appartient une commune. Il comprend 11 modalités (« 00 » si hors aire urbaine ; de « 01 » à « 10 » si zone urbaine et selon nombre d'habitants). Le caractère urbain ou rural du lieu de résidence a été étudié dans les études anglo-saxonnes avec un effet généralement non significatif (88). Mais ces études ne différenciaient pas le recours aux structures ambulatoires et hospitalières. Le recours hospitalier aux soins palliatifs étudié dans ce projet pose plus particulièrement la question de l'accessibilité des établissements de santé dotés en services spécialisés. Cet élément est indépendant de la perception de défavorisation sociale mesurée par l'EDI. L'étude de la TAU du lieu de résidence paraît donc pertinente en complément de l'EDI dans le cadre de ce travail.

La TAU a été préférée à l'Accessibilité Potentielle Localisée (APL), indicateur développé en France par la Drees (130) à partir notamment des travaux de Luo et al. afin de mesurer l'accessibilité aux soins (131)(128). Le calcul de l'APL intègre l'offre et la demande de soins en prenant en compte l'activité des professionnels et la structure d'âge de la population pouvant recourir aux soins. Exprimé en nombre d'équivalent temps plein (ETP) de médecins pour 100 000 habitants, il prend en compte l'offre de soins, contrairement à la TAU. Cependant, il ne considère que l'offre libérale et ne semble donc pas adapté à l'étude de soins spécifiquement hospitaliers.

3.4.2.3 Facteurs liés aux cancers

La localisation tumorale est un facteur fréquemment rapporté de recours aux équipes de soins palliatifs. Le recours des patients atteints de tumeurs solides est souvent comparé à celui des patients avec hémopathies malignes avec un recours aux soins palliatifs moins fréquents pour les patients hématologiques (106, 109, 132, 133). Cette tendance est rapportée quel que soit le sous-type histologique, le type de structures palliatives (« palliative » vs « hospice care ») ou la zone géographique (Amérique ou Europe) étudiés (134, 135). L'effet du type de tumeur peut être un proxy de facteurs organisationnels liés aux soins. Des analyses prenant en compte le pronostic tumoral initial des hémopathies seraient utiles étant donné la grande variabilité de survie entre les différents sous-types. De plus, les modalités de la variable « localisation tumorale » sont hétérogènes dans la littérature. Une définition de cette variable facilitant l'étude des cancers les plus fréquents et des hémopathies malignes a été retenue ici.

En cohérence avec les recommandations, un stade avancé de cancer (114, 116, 120, 132, 136-139) ou un grade tumoral élevé (107, 124, 138, 140, 141) sont dans la littérature un déterminant de recours plus fréquent aux soins palliatifs. Le statut métastatique reste peu étudié. Bien que la définition des cancers avancés soit consensuelle, les grades et stades étudiés sont variables d'une étude à une autre du fait de l'hétérogénéité des cancers et des différences de classifications. Un travail de définition d'une variable indicatrice du pronostic tumoral initial serait utile afin d'étudier ce facteur dans une population globale atteinte de cancer. L'étude des facteurs pronostiques spécifiques à chaque localisation tumorale doit de plus compléter ces données générales.

3.4.2.4 Facteurs liés aux soins

De nombreuses études ont exploré différents facteurs liés aux soins. Si l'hôpital est un centre d'enseignement (ou tertiaire) a été souvent analysé (113-115, 139, 142-144) La taille du centre a également été étudiée, le recours à des soins spécialisés étant globalement meilleur dans les grands hôpitaux (113, 132, 142, 143). Le niveau d'activité est aussi souvent rapporté au niveau international mais peu de données existent dans la population européenne (88). Enfin, le caractère public ou privé du centre est également étudié.

Le statut universitaire du centre a été préféré dans ce travail au caractère public ou privé. Il a semblé plus à même de différencier l'offre de soins et la capacité de prise en charge des situations complexes des centres au sein du système de soins français. En complément, le niveau d'activité a été utilisé pour différencier les centres universitaires entre eux et afin de compléter les données européennes sur ce facteur.

3.4.3 Bases de données utilisées

Pour ce travail, les données d'identification des SPH et les facteurs explicatifs choisis sont issus de deux bases de données : les registres des cancers de Gironde, et la cohorte nationale de patients avec cancer du sein métastatique (CSM).

3.4.3.1 Registres des cancers de gironde

Le département de la Gironde compte quatre registres des cancers : un général, et trois spécialisés (système nerveux central (SNC), hémopathies malignes, mésothéliome).

Les registres des cancers de Gironde colligent de manière exhaustive les données de diagnostic de cancer sur le département relatives : 1- aux patients (âge, sexe, commune de résidence), 2- à la tumeur (localisation, sous-type histologique, statut métastatique) 3- et aux centres de prise en charge. Des données de suivi sont également colligées et mises à jour annuellement. Elles correspondent aux séjours hospitaliers (date entrée / sortie, actes de soins et traitements reçus) et aux décès (dates, causes et lieu de décès) (Figure 12).

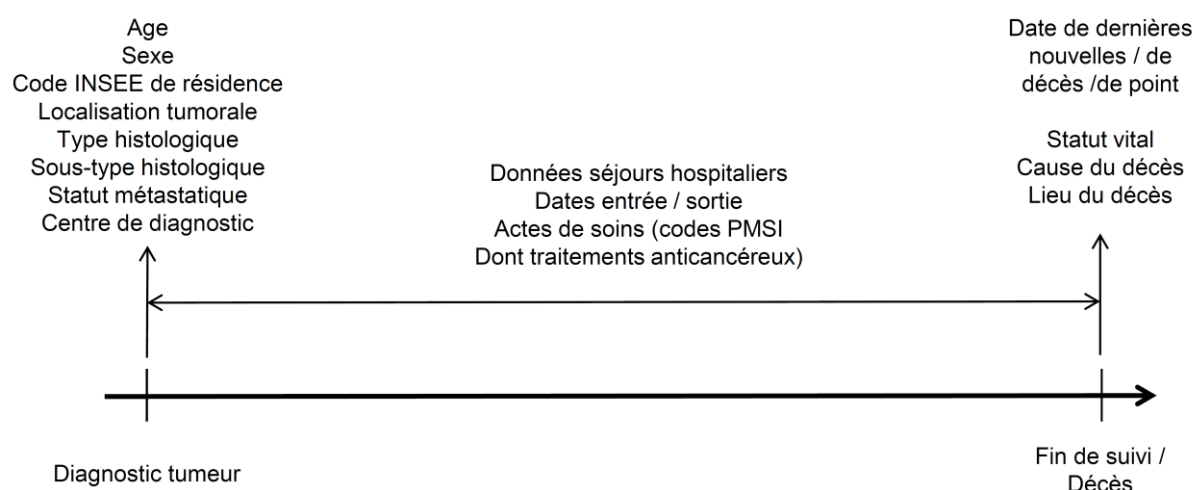


Figure 12 : Représentation schématique des principales variables disponibles dans les bases de données des registres des cancers de Gironde

3.4.3.2 Cohorte ESME-CSM 2008-2016

La plateforme de données ESME-CSM est une cohorte nationale dynamique. Elle inclut tous les patients avec CSM consécutivement traités et inclus dans les 18 CLCC français. Les données sont documentées par les professionnels de santé, recueillies rétrospectivement à partir des sources de données disponibles dans chaque CLCC, sans démarche interventionnelle auprès des soignants et/ou des patients (données de vie réelle). Une vérification est réalisée par des ARC spécifiquement formés (145).

Les données constituent trois sources d'information : la base « patient », la base « séjour » et la base « traitement » [21]. La base « patient » inclut les données retranscrites à partir des

dossiers médicaux. Pour les patients avec CSM, l'histoire de la maladie débute par le diagnostic d'une tumeur primitive et se poursuit par une évolution métastatique. Le début du traitement de la première métastase constitue la date de sélection. Le recueil de données de la base « patient » comprend donc des données rétrospectives sociodémographiques (âge, sexe, profession) et tumorales (type et sous-type histologique tumeur primitive, antécédents cancers, rechutes locorégionales, traitements anticancéreux, délai entre tumeur primitive et évolution métastatique). Les caractéristiques à l'inclusion des patients (âge, IMC, échelle de performance), de la maladie métastatique (statut De Novo, méthode d'identification, nombre de sites métastatiques), du centre et du premier traitement contre la maladie métastatique sont colligées à la date d'inclusion. Plusieurs dates sont recueillies (survenue de la tumeur primitive, rechutes locorégionales, évolutions métastatiques). Les lieu, date et causes de décès sont également colligés. La base « séjour » inclut les données issues du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI), décrivant les séjours hospitaliers et les actes de soins (dont les SPH). La base « traitement n'a pas été utilisée pour ce travail (Figure 13).

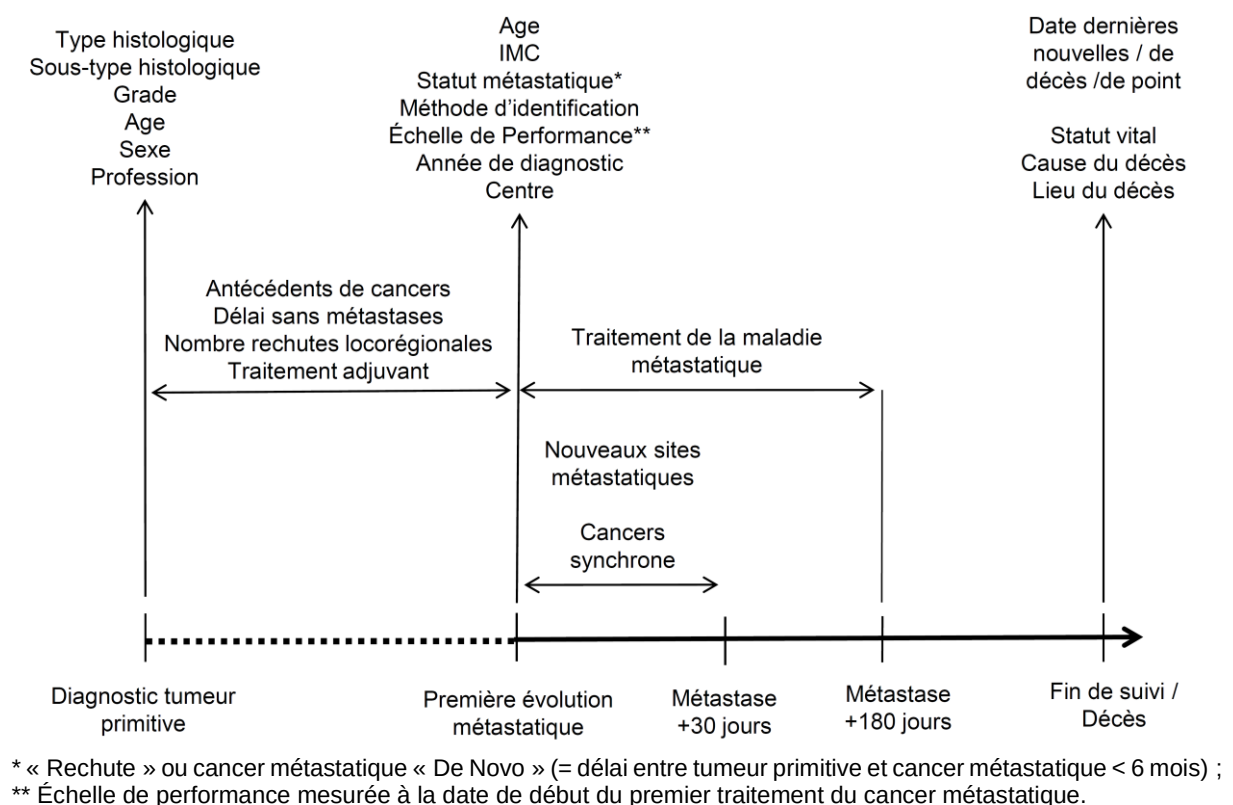


Figure 13 : Représentation schématique des principales variables disponibles dans les bases de données « patient » et « séjour » de la cohorte de patients avec cancer du sein métastatique du projet ESME.

4 Patients des registres des cancers de Gironde 2014

Ce chapitre est consacré à l'analyse du recours aux SPH chez les patients issus des registres de cancers de Gironde. Il présente successivement :

- les éléments d'introduction à cette analyse,
- les méthodes utilisées,
- les résultats concernant l'incidence cumulée et la précocité des SPH.

La discussion des résultats sera réalisée en partie 6 afin de pouvoir les comparer avec ceux de l'analyse des patients avec CSM issus de la cohorte ESME 2008-2016.

Cette analyse a donné lieu à la soumission d'un article dans la revue « Public Health » (Impact factor = 1,774), actuellement en cours de relecture (Annexe 1).

4.1 Introduction

Avec 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès liés au cancer en 2018, le cancer est une cause majeure de recours aux soins palliatifs spécialisés dans le monde. Plus de la moitié des personnes décédées par cancer ont recours aux SPH (40). Les structures hospitalières telles que les hôpitaux de jour, équipes mobiles, lits identifiés et unités de soins palliatifs sont en première ligne de l'intégration de ces soins en cancérologie (13). L'accès et la précocité du recours aux SPH sont des défis importants de la prise en charge (34). Mieux connaître les facteurs prédictifs de ce recours, notamment ceux identifiables dès le diagnostic, peut aider à mieux anticiper les besoins, adapter les soins et lutter contre les disparités.

Les registres des cancers fournissent des données populationnelles objectives sur les patients avec cancer d'une région spécifique, souvent le département. Ces données incluent les prestations en soins de santé en milieu hospitalier, en particulier le recours aux SPH. Cette étude est basée sur la population des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014. Elle étudie les facteurs sociodémographiques, socioéconomiques, liés au cancer ou au centre de l'incidence cumulée à 2 ans et en fin de suivi du recours aux SPH dans cette population, en tenant compte le pronostic du cancer et du risque compétitif de décès. Les facteurs associés à la précocité de ce recours, estimée par le temps moyen de suivi après SPH, ont également été étudiés.

4.2 Méthodes

4.2.1 Population d'étude

Pour étudier les facteurs de recours aux SPH chez les patients adultes avec cancer, un échantillon a été inclus à partir des patients enregistrés en 2014 pour cancer incident dans un des registres des cancers de Gironde.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients âgés de 18 ans et plus,
- un diagnostic de cancer validé en 2014 par un des quatre registres du cancer de Gironde.

Les critères d'exclusion étaient :

- patients avec tumeurs multiples (au moins un autre cancer incident entre 2005 et 2018 enregistré dans un des registres)
- recours aux SPH antérieur de plus de 30 jours à la date de diagnostic du cancer.

Les patients avec tumeurs multiples ont été exclus pour aider l'interprétation des données concernant la localisation tumorale. Une analyse de sensibilité incluant les patients exclus pour cause de tumeurs multiples a été réalisée en considérant le premier diagnostic tumoral.

L'évènement étudié étant le premier recours aux SPH, l'exclusion des patients avec recours aux SPH antérieur au diagnostic de cancer sélectionne ceux encore « à risque » pour cet évènement à l'inclusion. Le délai de 30 jours tient compte du délai nécessaire à la confirmation du diagnostic (examen anatomopathologique).

4.2.2 Périodes de sélection et de suivi

Pour cette analyse, la date d'inclusion correspond au diagnostic de la tumeur primitive. La période de sélection était fixée entre le 01/01/2014 et le 31/12/2014 et la date de point était le 31/12/2018. La période de suivi permet un recul minimal de quatre ans (Figure 14).

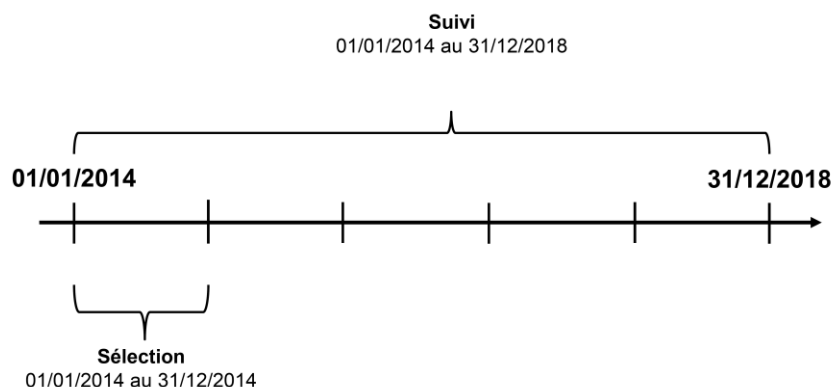


Figure 14 : Représentation schématique des périodes de sélection et de suivi lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers des patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014.

Durant cette période, plusieurs évènements peuvent survenir tels que des rémissions, des rechutes locorégionales et/ou métastatiques de la tumeur, des recours aux SPH voire un décès du patient (Figure 15).

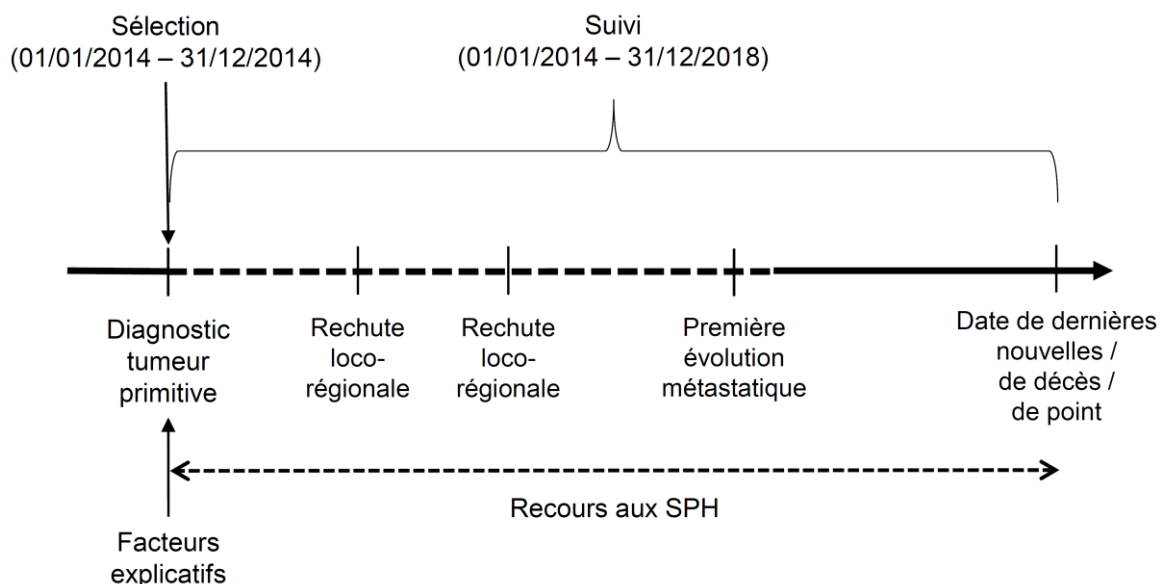


Figure 15 : Représentation schématique du parcours de soins et des périodes de sélection et de suivi lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers des patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014.

4.2.3 Critères de jugement

4.2.3.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de ce projet est la fonction d'incidence cumulée de SPH à 4 ans, en tenant compte du risque compétitif de décès. Ce critère correspond à la probabilité de recours aux SPH en fin de suivi.

4.2.3.2 Critères de jugement secondaires

Un premier critère de jugement secondaire est la fonction d'incidence cumulée de SPH à 2 ans, en tenant compte du risque compétitif de décès. Ce critère correspond à la probabilité de recours aux SPH à court terme.

Le deuxième critère de jugement secondaire est la fonction du temps moyen de suivi après recours aux SPH, c'est-à-dire du délai moyen entre le premier recours aux SPH et la date de dernières nouvelles, en tenant compte du risque compétitif de décès.

4.2.4 Facteurs explicatifs

Parmi les facteurs envisagés pour ce projet, certains étaient disponibles dans les bases de données des registres des cancers ou calculables à partir de ces bases. D'autres ont été dérivés de données issues de sources extérieures (Tableau 2).

4.2.4.1 Facteurs issus des bases de données des registres

Des informations sociodémographiques, carcinologiques et liées au parcours de soins étaient disponibles dans les bases de données des registres des cancers, fournis par les établissements de santé partenaires au moment du signalement des cas de cancer, puis actualisés annuellement.

L'âge du patient au diagnostic de cancer a été étudié comme facteur prédictif de recours aux soins palliatifs. Il a été calculé comme le délai entre la date de naissance du patient et la date de diagnostic de cancer. Cette variable a été calculée en continu mais afin de faciliter l'interprétation des résultats, une version catégorielle de l'âge a été utilisée (<65, [65-75] et ≥75 ans). Les seuils ont été définis en cohérence avec la littérature sur les patients âgés avec cancer et afin d'identifier un éventuel effet spécifique du grand âge au sein d'une population avec tout type de localisation tumorale (146-149).

Le sexe a également été extrait depuis les bases de données registres.

Les autres facteurs étaient dérivés de variables présentes au sein des bases de données des registres. Ils consistaient en :

- la localisation tumorale, dérivée des codes morphologiques des cancers incidents. Les modalités de localisation tumorale étudiées dans ce projet étaient les cancers du sein, du colon-rectum, du poumon, de la prostate, du système nerveux central (SNC) et les hémopathies malignes. Elles ont été choisies en raison : 1- de leur fréquence dans la population (sein, colon-rectum, poumon, prostate) ; 2- de leur besoin connus en soins palliatifs spécialisés (tumeurs du SNC) ; 3- du fait de la particularité décrite d'accès aux SPH (hémopathies malignes).
- le pronostic tumoral initial. Il a été défini comme une variable binaire : « Favorable » / « Défavorable ». Un pronostic a été considéré défavorable en cas : 1- de tumeur solide (hors SNC) métastatique ; 2- de tumeur solide du SNC de grade 3 ou 4 (classification OMS 2007) (150) ; 3- d'une hémopathie maligne avec survie nette à 5 ans ≤ 40% (données nationales 1989-2013) (151). Le statut métastatique a été utilisé comme indicateur d'un pronostic défavorable pour les tumeurs solides hors SNC sur la base de la définition des cancers avancés décrite en introduction de ce travail. Le grade a en revanche été privilégié pour les tumeurs du SNC étant donné l'histoire naturelle rarement métastatique de ces maladies et l'homogénéité pronostic de ces grades. L'hétérogénéité des maladies rassemblées sous le

terme d'hémopathies malignes en termes de classifications et de paramètres pronostiques n'a pas permis leur utilisation. Une approche pronostique basée sur la survie a été utilisée sur le modèle des travaux de 2010 de l'INCa (152). Le pronostic des hémopathies malignes a été estimé pour chaque code morphologique à partir de la survie nette⁸ estimée à 5 ans sur la période 2010-2015 par les travaux des registres de cancer (151). Un seuil de survie nette à 5 ans volontairement bas, inférieur ou égal à 40%, a été choisi pour définir les hémopathies malignes considérées « défavorables », cela afin de vérifier le cas échéant de manière suffisamment conservatrice l'hypothèse décrite dans la littérature d'incidence plus faible des SPH pour les patients avec hémopathie maligne par rapport à ceux avec cancers solides. La classification pronostique retenue selon les codes morphologiques et les survies associés à chaque hémopathie maligne est détaillée en annexe 2. La cohérence de cette classification avec de précédents travaux basés sur les données des registres des cancers de Gironde a également été vérifiée (153).

- la variable « centre », définie comme une variable binaire « CHU ou CLCC » *versus* « Autres » afin de comparer les centres universitaires (centre hospitalo-universitaire et centre de lutte contre le cancer) aux autres centres. La valeur retenue était déterminée à partir du centre de réalisation du premier traitement antinéoplasique si ce dernier était disponible, sinon à partir du centre de diagnostic.

4.2.4.2 Facteurs dérivés de variables extérieures aux bases de données

Dans cette étude, la version française de l'EDI, basée sur le recensement de 2011, a été utilisée. La version catégorielle (quintiles nationaux) de l'EDI a été utilisée pour décrire la population. L'analyse a ensuite utilisé une forme dichotomique de cette variable et comparé les patients des deux quintiles les moins favorisés à ceux des trois quintiles les plus favorisés.

Le lieu de résidence a été dérivé à partir des données d'urbanisation mises à disposition pour chaque code INSEE de commune en France par l'INSEE. Il s'agit de données écologiques, à l'échelle d'un IRIS, disponibles en ligne. Cette variable a été calculée à partir des données de TAU du recensement 2014, en cohérence avec la période d'inclusion des patients analysés. Les patients vivants en commune rurale (TAU « 00 ») ont été comparés à ceux de communes urbaines, quelle que soit leur densité.

⁸ La survie nette représente la surmortalité due au cancer qui vient s'ajouter à la mortalité liée aux autres causes. Elle est estimée à partir de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité attendue due aux autres causes de décès. Elle s'affranchit donc des disparités de mortalité liées aux autres causes de décès (âge ou efficience des soins par exemple) et permet ainsi de comparer les pronostics des cancers.

Tableau 2 : Facteurs explicatifs retenus pour l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014.

Caractéristiques	Variables	Commentaires
Liées au patient		Variable continue (années) : Délai entre date de naissance et date de diagnostic
	Age au diagnostic	Variable dérivée binaire : - « < 65 ans » - « [65-75[ans » - « ≥ 75 ans »
	Genre	Variable binaire : - « Homme » - « Femme »
	EDI	Variable ordinale : quintiles EDI (1 à 5) France 2011 Variable dérivée binaire : - Les plus défavorisés (1 ^{er} et 2 ^{ème} quintiles) - Les plus favorisés (3 ^{ème} à 5 ^{ème} quintiles)
	Lieu de résidence (TAU)	Variable ordinale : Selon modalités INSEE de TAU « 00 » à « 10 » Variable dérivée binaire : - Commune rurale (TAU « 00 ») - Commune urbaine (TAU « 01 » à « 10 »)
Liées à la tumeur	Localisation tumorale	Variable catégorielle dérivée codes morphologiques : - « Poumon » - « Colon-rectum » - « Sein » - « Prostate » - « SNC » - « Hémopathies malignes » - « Autres cancers solides »
	Pronostic tumoral initial	Variable binaire : - « Favorable » - « Défavorable » ¹
Liée aux soins	Centre de prise en charge du patient	Variable binaire : - « CHU / CLCC » - « Autres »

EDI : « European Deprivation Index » ; TAU : Tranche d'aire urbaine

¹ « Pronostic défavorable » = Tumeurs solides métastatiques (hors SNC), tumeurs du SNC de haut grade ou hémopathies malignes avec survie nette à 5 ans inférieure à 40%

4.2.5 Gestion des données

4.2.5.1 Recueil, actualisation et contrôle des données

Certaines variables d'inclusion telle que l'âge, le sexe, les codes morphologique des cancers et les centre de prise en charge initiaux étaient disponibles au sein des bases de données des registres. Les données d'EDI, de statut vital et de recours aux SPH ont été actualisées pour ce projet (requête RNIPP 31/06/2019) et des PMSI des centres partenaires des registres. Cette étape a permis la mise à jour des dates de dernières nouvelles et la limitation du nombre de perdus de vue. La complétude du recueil de données de séjour auprès des établissements partenaires a été vérifiée. Les données d'âge au diagnostic, de sexe, d'EDI, de code INSEE de la commune de résidence, de code morphologique du cancer et du centre de prise en charge du patient ont ensuite été extraites des bases de données de chaque registre.

4.2.5.2 Croisement des bases de données registres

Une uniformisation de la définition (même modalités, même codage) des données issues des quatre registres de cancer de Gironde a été nécessaire pour la constitution d'une base d'analyse commune. Un croisement des bases de données des quatre registres des cancers de Gironde a ensuite été réalisé à partir du numéro d'identification Francim unique pour chaque patient et commun à tous les registres. Les variables dérivées telles que la localisation tumorale, le pronostic tumoral initial, le lieu de résidence et les centres de prise en charge ont ensuite été calculées. Les incohérences vis-à-vis des critères d'inclusion et des dates de diagnostic, de recours aux SPH et de dernières nouvelles ont été vérifiées et corrigées si besoin.

Ce croisement a permis la création de nouvelles variables :

- « localisation tumorale » dérivée des codes morphologiques collectés par les registres ;
- « pronostic tumoral initial » dérivée des variables : 1- « statut métastatique » du registre général et celui du mésothéliome, 2- « grade tumoral » du registre des tumeurs du SNC, 3- « code diagnostic » du registre des hémopathies malignes ;
- indicatrice du recours aux SPH (au moins un séjour avec code Z515)
- « date de première recours aux SPH » (date entrée premier séjour avec code Z515).

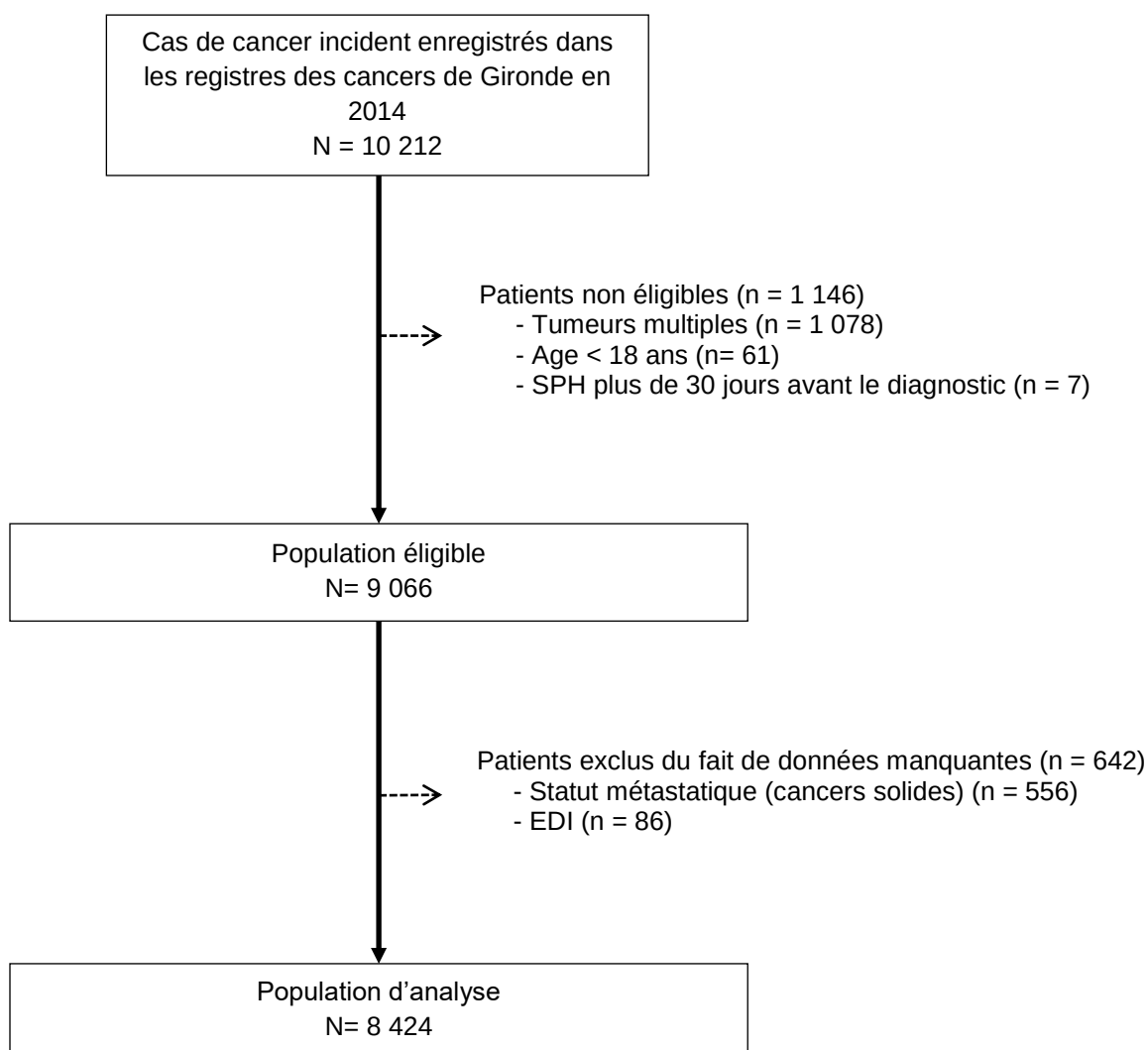
4.2.6 Stratification des analyses

Bien que les SPH sont indiqués devant la complexité des symptômes et non nécessairement l'avancé du cancer, les besoins attendus en SPH sont différents selon le pronostic et l'évolutivité de la maladie cancéreuse. Ainsi, afin d'identifier les besoins spécifiques des patients avec cancers indolents *versus* ceux avec cancers rapidement évolutifs, l'analyse a été stratifiée selon le pronostic initial du cancer (favorable *versus* défavorable). Cette stratégie facilitait de plus la comparaison de nos résultats avec la littérature existante, essentiellement basée sur des échantillons de patients décédés, et donc potentiellement plus graves. A l'échelle de ce projet, cette stratification visait également à faciliter la comparaison du sous-groupe avec cancers de pronostic défavorable avec l'échantillon des patients avec cancers du sein métastatique. En sus de ces raisons scientifiques, la validité de cette démarche de stratification était justifiée statistiquement lors de l'analyse univariée par l'estimation des interactions existantes entre la variable « pronostic tumoral » et les autres covariables.

4.3 Résultats

4.3.1 Sélection de la population

En 2014, les registres de cancers de Gironde ont enregistré 10 212 patients avec cas incidents de cancer. Parmi eux, 1 078 avaient déjà eu un cancer entre 2005 et 2018, 61 étaient mineurs et 7 avaient reçu des SPH plus d'un mois avant le diagnostic. La population éligible comptait donc 9 066 patients. Parmi eux, 642 (7,1%) ont été exclus du fait de données manquantes concernant le statut métastatique (n = 556, 6,1%) ou l'EDI (n = 86, 0,9%). La population d'analyse comptait donc 8 424 patients (Figure 16).



SPH : soins palliatifs hospitaliers ; EDI: « European Deprivation Index »

Figure 16 : Sélection de la population d'analyse lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Diagramme de flux.

4.3.2 Caractéristiques de la population

L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 67 ans (groupe 75+ ans : 2 695, 32,0%). Les femmes représentaient 48,7% (4 107). Les deux quintiles EDI les plus défavorisés regroupaient 38,4% de la population d'analyse (3 238) et 17,9% des patients (1 506) habitaient en zone rurale. L'échelle de performance OMS indiquait un statut ambulatoire (score 0-2) pour 2 298 des patients avec tumeurs solides et données disponibles (27,3% de la population d'analyse). Les tumeurs du sein étaient les plus fréquentes (1 247, 14,8%), suivies des cancers de la prostate (944, 11,2%), du poumon (890, 10,6%) et du colon-rectum (808, 9,6%). Les hémopathies malignes représentaient 1051 cas (12,6%). Un tiers des patients (2 778, 33,0%) ont été traité dans des centres universitaires (CHU ou CLCC).

Les cancers étaient de pronostic initial défavorable chez 1 842 patients (21,9%) (tumeurs solides non SNC : 1 633/7 022, 23,3% ; tumeurs solides SNC : 115/308, 37,3% ; hémopathies malignes : 94/1 051, 8,2%). Dans le sous-groupe à pronostic tumoral défavorable, les patients étaient plus souvent âgés, masculins et grabataires (score 3-4 à l'échelle de performance OMS) que dans celui avec tumeur à pronostic favorable. Les cancers du poumon y étaient plus fréquents tandis que ceux du sein ou de la prostate l'étaient moins. Enfin, les patients à pronostic tumoral défavorable étaient plus souvent pris en charge en CHU ou CLCC que ceux à pronostic favorable. Le niveau socioéconomique et le lieu de résidence étaient comparables entre les deux sous-groupes (Tableau 3).

Au cours du suivi, 3 324 patients (39,3%) sont décédés. La survie médiane n'était pas atteinte sur la période de suivi dans la population d'analyse et dans le sous-groupe avec tumeur à pronostic favorable. Elle était de 8,4 mois (IC95% [7,7 – 9,2]) dans le sous-groupe à pronostic défavorable. Le 25^{ème} percentile de la survie globale était à 18,6 mois (IC95% [16,9 – 19,9]) dans la population d'analyse, 52,1 mois (IC95% [50,5 – 53,2]) dans le sous-groupe favorable, et 2,5 mois IC95% [2,3 – 2,9]) dans celui défavorable (Figure 17). Enfin, chez les patients décédés ayant reçu des SPH (n = 1375), la survie médiane était de 11,2 mois (IC95% [10,5 – 12,2]).

La population d'analyse était comparable à la population éligible (Annexe 3).

Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'analyse (n = 8 424) et des sous-groupes de pronostic tumoral favorable (n = 6 582) et défavorable (n = 1 842) lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014.

Caractéristiques	Population d'analyse (n = 8 424)			Pronostic favorable (n = 6 582)			Pronostic défavorable ⁵ (n = 1 842)		
	N	%	Med [Q1-Q3]	N	%	Med [Q1-Q3]	N	%	Med [Q1-Q3]
Age au diagnostic (années)			67 [57-78]			67 [56-77]			68 [58-79]
Age au diagnostic									
< 65 ans	3 562	(42,3)		2 831	(43,0)		731	(39,7)	
[65-75[	2 167	(25,7)		1 687	(25,6)		480	(26,1)	
≥ 75 ans	2 695	(32,0)		2 064	(31,4)		631	(34,3)	
Genre									
Hommes	4 317	(51,3)		3 229	(49,1)		1 088	(59,1)	
Femmes	4 107	(48,7)		3 353	(50,9)		754	(40,9)	
EDI (quintiles nationaux)									
1	1 617	(19,2)		1 317	(20,0)		304	(16,5)	
2	1 621	(19,2)		1 302	(19,8)		339	(18,4)	
3	1 798	(21,3)		1 420	(21,6)		371	(20,1)	
4	1 885	(22,4)		1 424	(21,6)		449	(24,4)	
5	1 503	(17,8)		1 119	(17,0)		379	(20,6)	
Commune de résidence									
Hors aire urbaine ¹	1 506	(17,9)		1 208	(18,4)		298	(16,2)	
< 100 000 habitants	648	(7,7)		483	(7,3)		165	(9,0)	
≥ 100 000 habitants	6 270	(74,4)		4 891	(74,3)		1 379	(74,8)	
Echelle performance OMS									
Score 0-2	2 298	(27,3)		1 906	(29,0)		392	(21,3)	
Score 3-5	1 730	(20,5)		1 201	(18,2)		529	(28,7)	
Manquants	4 396	(52,2)		3 475	(52,8)		921	(50,0)	
Localisation tumorale									
Sein	1 247	(14,8)		1 178	(18,6)		69	(3,3)	
Prostate	944	(11,2)		868	(13,7)		76	(3,7)	
Poumon	890	(10,6)		279	(4,4)		611	(29,4)	
Colon-rectum	808	(9,6)		577	(9,1)		231	(11,1)	
Autre digestif	563	(6,7)		297	(4,7)		266	(12,8)	
Voies urinaires	399	(4,7)		319	(5,0)		80	(3,8)	
Tumeur cérébrale	308	(3,7)		193	(3,0)		115	(5,5)	
Autre gynécologique féminin ²	277	(3,3)		200	(3,2)		77	(3,7)	
Voies aérodigestives hautes	256	(3,0)		240	(3,8)		16	(0,8)	
Tumeur médullaire	43	(0,5)		43	(0,7)		0	(0,0)	
Autre cancer solide	1 546	(18,4)		1 428	(22,5)		118	(5,7)	
Lymphome malin non Hodgkinien	480	(5,7)		480	(7,3)		0	(0,0)	
Syndrome myélodysplasique ³	27	(0,3)		0	(0,0)		27	(1,5)	
Myélome	117	(1,4)		117	(1,8)		0	(0,0)	
Leucémie aigüe myéloïde	72	(0,9)		5	(0,1)		67	(3,6)	
Autre hémopathie maligne ⁴	355	(4,2)		355	(5,4)		0	(0,0)	
Localisation non attribuable	92	(1,1)		3	(0,1)		89	(4,8)	
Centre									
CHU ou CLCC	6 343	(75,3)		2 038	(31,0)		740	(40,2)	
Autres	2 081	(24,7)		4 544	(69,0)		1 102	(59,8)	

SPH : Soins Palliatifs Hospitaliers ; EDI : « European Deprivation Index » ;

¹ « Hors aire urbaine » si Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

² dont ovaire, corps utérus, col utérus ;

³ dont thrombocytopénie réfractaire ;

⁴ dont leucémie myéloïde chronique et lymphome hodgkinien ;

⁵ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies malignes (données INCA 2019)

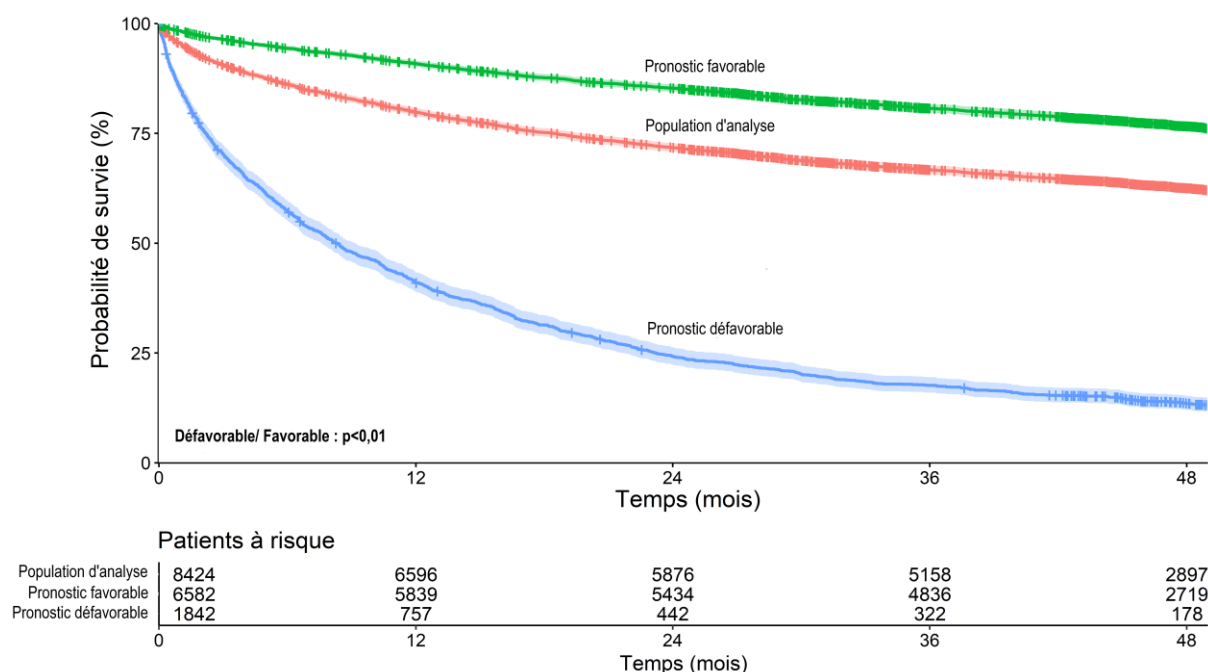


Figure 17 : Survie globale de la population d'analyse (n = 8 424) et des sous-groupes de pronostic tumoral favorable (n = 6 582) et de pronostic tumoral défavorable (n = 1 842) lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Méthode de Kaplan-Meier.

4.3.1 Recours aux soins palliatifs hospitaliers

Tous les établissements de Gironde ont transmis leurs données de séjours PMSI (Annexe 4). Le suivi médian de la population d'étude était de 56,9 mois (IC95% [56,0 – 57,8]).

L'incidence cumulée de SPH dans l'échantillon était de 13,5% (IC95% [13,1 – 13,9]) à 2 ans et de 16,7% (IC95% [15,9– 17,5]) à 4 ans. Dans le sous-groupe avec tumeurs à pronostic favorable, les incidences cumulées étaient de 5,5% (IC95% [4,9 – 6,0]) à 2 ans et de 7,9% (IC95% [7,2 – 8,5]) à 4 ans. Elles étaient plus élevées dans le sous-groupe à pronostic défavorable : 41,8% (IC95% [39,6– 44,1]) à 2 ans et 47,3% (IC95% [45,0 – 49,6]) à 4 ans (Figure 18).

Près de 80% des SPH ont été débutés dans les 3 premières années après le diagnostic pour les patients avec cancer à pronostic favorable et dans les 2 premières années pour ceux à pronostic défavorable (Tableau 4).

Parmi les patients décédés, l'incidence cumulée était de 33,3% (IC95, [31,7– 34,9]) à 2 ans et 40,3% (IC95% [38,6– 42,0]) à 4 ans. Dans le sous-groupe décédé avec cancer à pronostic favorable, les incidences cumulées étaient de 20,1% (IC95% [18,2 – 22,0]) à 2 ans et de 28,2% (IC95% [26,0 – 30,3]) à 4 ans. Elles étaient plus élevées en cas de pronostic tumoral défavorable : 47,1% (IC95% [44,7– 49,5]) à 2 ans et 53,0% (IC95% [50,5 – 55,4]) à 4 ans.

Chez les patients décédés ayant eu recours aux SPH (n = 1375), le délai médian de décès après SPH était de 24 jours (Q1-Q3, 11 - 50). Il était de 25 jours (n = 504, Q1-Q3, 11 - 55) en

cas de pronostic favorable et de 24 jours (n = 871, Q1-Q3 [11 – 49]) en cas de pronostic défavorable.

L'analyse de sensibilité comparant des méthodes de Kaplan-Meier et d'Aalen-Johansen pour l'estimation de la fonction de risque d'incidence cumulée des SPH confirme un biais en cas de non prise en compte du risque compétitif de décès, en particulier dans le sous-groupe de pronostic tumoral défavorable (Annexe 5).

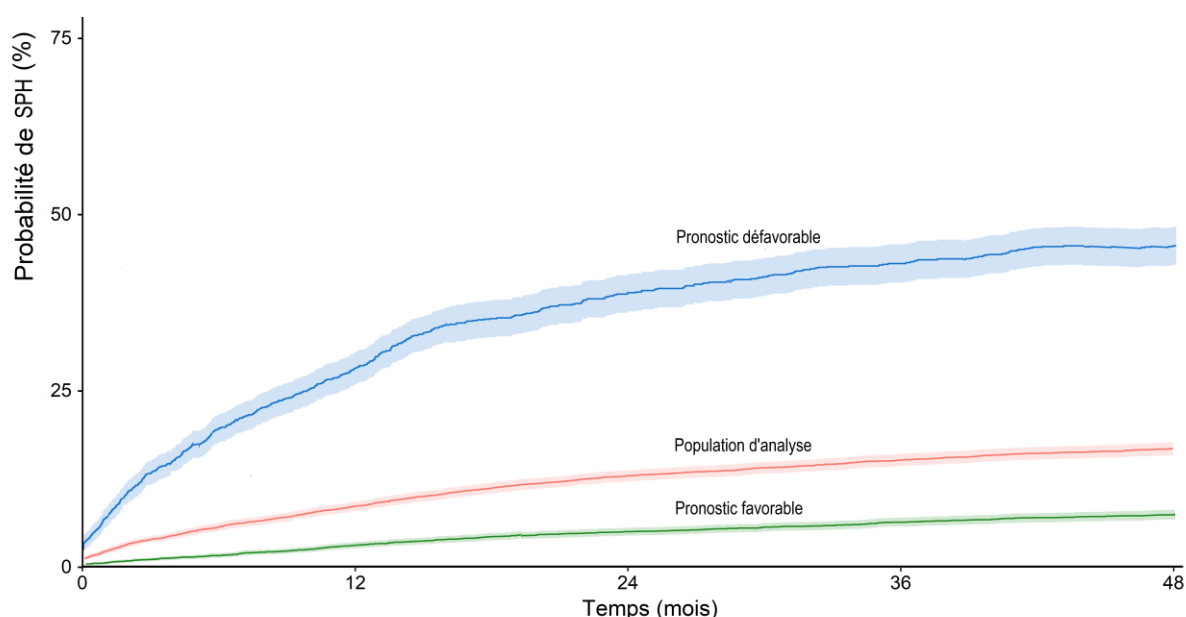


Figure 18 : Incidence cumulée de soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014 (n = 8 424) et des sous-groupes de pronostic tumoral favorable (n = 6 582) et défavorable (n = 1 842). Estimateur d'Aalen-Johansen.

Tableau 4 : Premier recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) au cours du suivi des patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014.

Suivi (Mois)	Initiation de SPH											
	Population d'analyse (n = 8 424)				Pronostic favorable (n = 6 582)				Pronostic défavorable ¹ (n = 1 842)			
	N	%	Effectif cumulé	% cumulé	N	%	Effectif cumulé	% cumulé	N	%	Effectif cumulé	% cumulé
12	719	51,2	719	33,0	184	35,0	184	35,5	535	61,0	535	59,6
24	342	24,4	1 061	75,6	139	26,4	323	61,4	203	23,1	738	84,1
36	166	11,8	1 227	87,4	91	17,2	414	78,6	75	8,6	813	92,7
48	107	7,6	1 334	95,0	63	12,0	477	90,6	44	5,0	857	97,7
60+	70	5,0	1 404	100,0	50	9,4	527	100,0	20	2,3	877	100,0

SPH : Soins Palliatifs Hospitaliers

¹ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies malignes (données INCA 2019)

4.3.2 Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers

A 2 et 4 ans, l'analyse univariée retrouve des interactions significatives ($p < 0.05$) entre la variable pronostic tumoral et les variables âge, EDI, lieu de résidence, localisation tumorale et

centre confortant la stratégie de stratification des analyses multivariées (Annexe 6). Les résultats des analyses de l'incidence cumulée à 2 et 4 ans sont comparables. Dans un souci de lisibilité, seuls les résultats de l'analyse à 4 ans seront détaillés ici. L'annexe 7 présente le tableau comparatif des résultats à 2 et 4 ans.

Pour le sous-groupe de patients avec les caractéristiques de références (<65 ans, femmes, favorisés, urbains, avec une localisation de tumeur solide classée « autres » et traités en dehors des établissements CHU/CLCC), l'incidence cumulée étaient de 8% en cas de tumeur à pronostic favorable et 49% en cas de tumeur à pronostic défavorable.

Parmi les déterminants sociodémographiques étudiés (âge et sexe), seul l'âge était associé à l'incidence cumulée des SPH. Cette association n'était significative que chez les patients avec les cancers les plus favorables et dépendait du type de centre de prise en charge. A 4 ans, les patients les plus âgés (≥ 75 ans) traités dans des centres universitaires avaient reçu en moyenne 8% de SPH en plus que les patients âgés de moins de 65 ans ($\beta = 0,08$; IC95% [0,05 ; 0,11]), ajusté sur les autres covariables. A la même période, cette augmentation n'était que de 4% dans les centres non universitaires ($\beta = 0,04$; IC95% [0,03 ; 0,06]).

Le statut socioéconomique et le lieu de résidence influençaient également le recours aux SPH. L'association de ces facteurs dépendait du pronostic initial du cancer. A 4 ans, un EDI défavorisé était associé à réduction moyenne de l'incidence cumulée de 2% parmi les patients avec les cancers les plus favorables ($\beta = -0,02$; IC95% [-0,03 ; -0,01]). Les patients avec les cancers les plus défavorables et vivant en zone rurale recevaient en moyenne 9 % de SPH en moins par rapport à ceux vivant en zone urbaine ($\beta = -0,09$; IC95% [-0,15 ; -0,02]).

Quel que soit le pronostic initial du cancer, les tumeurs fréquentes telles que celles du sein, de la prostate et du côlon-rectum ont conduit en moyenne à un recours moins fréquent que les autres cancers solides. Seuls les patients atteints de cancer du poumon ont reçu plus de SPH. Chez les patients avec les cancers les plus favorables, l'incidence de SPH chez les patients avec des tumeurs du SNC était en moyenne de 10% inférieure à celle du groupe de référence ($\beta = -0,10$; IC95% [- 0,14 ; -0,07]). Dans le sous-groupe avec les cancers les plus défavorables, cette diminution d'incidence atteignait 12% pour les patients présentant des hémopathies malignes ($\beta = -0,12$; IC95% [-0,23 ; -0,01]).

Le type de centre était également associé à l'incidence cumulée de SPH. Cette association dépendait du pronostic initial de la tumeur et de l'âge. Parmi les patients avec les cancers les plus favorables, l'incidence cumulée du recours aux SPH était plus élevée dans les centres universitaires que dans les autres centres, ajusté sur les autres covariables. Cette association était d'autant plus importante que le patient était âgé : <65 ans : $\beta = 0,03$ (IC95% [0,01 ; 0,05]), [65-75[ans : $\beta = 0,03$ (IC95% [0,01 ; 0,05]), ≥ 75 ans : $\beta = 0,07$ (IC95% [0,04 ; 0,10]). Parmi

les patients ayant des cancers de pronostic défavorable, l'incidence cumulée des SPH était également plus élevée dans les centres universitaires que dans les autres centres pour les patients âgés de 65 ans et plus, sans variation de l'effet lorsque l'âge augmente ([65-75[ans : $\beta = 0,09$; IC95% [0,01 ; 0,19] ; ≥ 75 ans : $\beta = 0,08$; IC95% [0,01 ; 0,17]) (Tableau 5).

L'analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples rapporte des résultats similaires (Annexe 8).

Tableau 5 : Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers (SPH) à 4 ans chez les patients des registres de cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Analyse stratifiée selon le pronostic tumoral. Régressions linéaires multivariée avec pseudo-observations de la fonction d'incidence cumulée des SPH comme variable dépendante.

Caractéristiques	Pronostic favorable (n = 6 582)		Pronostic défavorable ⁵ (n = 1 842)	
	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p
Intercept ¹	0,08 [0,07 ; 0,10]	<0,01	0,49 [0,43 ; 0,56]	<0,01
Age au diagnostic (réf, <65 ans)		<0,01		0,27
CHU/CLCC ²				
[65-75[ans	0,02 [-0,01 ; 0,05]	0,15	0,03 [-0,06 ; 0,11]	0,55
≥ 75 ans	0,08 [0,05 ; 0,11]	<0,01	-0,01 [-0,10 ; 0,08]	0,77
Hors CHU/CLCC ²				
[65-75[ans	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,01	-0,05 [-0,13 ; 0,03]	0,58
≥ 75 ans	0,04 [0,03 ; 0,06]	<0,01	-0,08 [-0,15 ; 0,01]	0,06
Genre (réf, Femmes)				
Hommes	-0,01 [-0,03 ; 0,01]	0,09	-0,01 [-0,03 ; 0,06]	0,55
EDI (réf, Favorisés) ³				
Défavorisés	-0,02 [-0,03 ; -0,01]	0,01	0,03 [-0,02 ; 0,08]	0,22
Lieu de résidence (réf, urbain) ⁴				
Rural	-0,01 [-0,03 ; 0,01]	0,27	-0,09 [-0,15 ; -0,02]	<0,01
Localisation (réf, Autres tumeurs solides)		<0,01		<0,01
Poumon	0,14 [0,10 ; 0,17]	<0,01	0,05 [0,01 ; 0,10]	0,04
Colon-rectum	-0,03 [-0,05 ; -0,01]	0,02	-0,02 [-0,09 ; 0,06]	0,68
Prostate	-0,09 [-0,11 ; -0,07]	<0,01	-0,19 [-0,31 ; -0,07]	<0,01
Sein	-0,07 [-0,09 ; -0,05]	<0,01	-0,13 [-0,26 ; -0,01]	0,04
Hémopathies malignes	0,01 [-0,01 ; 0,03]	0,51	-0,12 [-0,23 ; -0,01]	0,03
Tumeurs du SNC	-0,10 [-0,14 ; -0,07]	<0,01	-0,01 [-0,10 ; 0,10]	0,96
Centre (réf, Hors CHU/CLCC)				
<65 ans ²				
CHU/CLCC	0,03 [0,01 ; 0,05]	<0,01	0,02 [-0,06 ; 0,10]	0,67
[65-75[ans ²				
CHU/CLCC	0,03 [0,01 ; 0,06]	<0,01	0,09 [0,01 ; 0,19]	0,04
≥ 75 ans ²				
CHU/CLCC	0,07 [0,04 ; 0,10]	<0,01	0,08 [0,01 ; 0,17]	0,04

¹ Intercept = sous-groupe de patients âgés <65 ans, femmes, favorisés, urbains, avec tumeurs solides « autres » et traités hors des CHU/CLCC ;

² Interaction Age*centre : favorable : 2 ans : p=0,02 / 4 ans : p=0,04 ; défavorable : 2 ans : p=0,02 / 4 ans : p=0,04

³ EDI « European Deprivation Index » : « Favorisés » = les 3 quintiles les plus favorisés ; « Défavorisés » = Les 2 quintiles les moins favorisés ;

⁴ Lieu de résidence rural si lieu de résidence dans Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

⁵ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies malignes (données INCA 2019)

4.3.3 Facteurs associés au temps moyen de suivi après des soins palliatifs hospitaliers

Le sous-groupe de patients avec les caractéristiques de références (intercept) avait un temps moyen de suivi après des SPH de 16,0 jours IC95% [9,3 ; 22,6] parmi les cancers à pronostic favorable et de 40,2 jours IC95% [25,7 ; 54,7] parmi les cancers à pronostic défavorable.

Le genre était associé au temps moyen de suivi après des SPH. Les hommes avaient un temps de suivi en moyenne plus court de 6,5 à 11,5 jours que les femmes selon le pronostic initial du cancer (Favorable : $\beta = -6,5$; IC95% [-12,5 ; -0,5]) ; Défavorable : $\beta = -11,5$; IC95% [-22,5 ; -0,4]). La localisation tumorale était également associée. Parmi les cancers les plus favorables, le temps de suivi après des SPH en cas de tumeur du SNC était en moyenne inférieur de 23,3 jours à celui observé en cas d'autres tumeurs solides et celui des patients avec hémopathies malignes était en moyenne supérieur de 10,4 jours. Parmi les cancers les plus défavorables, ce temps était supérieur en moyenne de 58,6 jours pour les patients avec tumeurs du SNC ($\beta = 57,7$; IC95% [34,6 ; 80,8]), ajusté sur les autres covariables (Tableau 6).

L'analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples rapporte des résultats similaires (Annexe 8).

Tableau 6 : Facteurs associés au temps moyen de suivi (jours) après recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres de cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Analyse stratifiée selon le pronostic tumoral. Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations du « temps moyen de suivi après SPH » (« Expected Length of Stay », ELOS) comme variable dépendante.

Caractéristiques	Pronostic favorable (n = 6 582)		Pronostic défavorable ³ (n = 1 842)	
	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p
Intercept¹	16,0 [9,3 ; 22,6]	<0,01	40,2 [25,7 ; 54,7]	<0,01
Age au diagnostic (réf. <65 ans)		0,67		0,56
[65-75[ans	-2,2 [-8,5 ; 4,0]	0,49	-6,3 [-19,2 ; 6,7]	0,34
≥ 75 ans	-2,4 [-8,4 ; 3,5]	0,43	-5,5 [-17,9 ; 6,9]	0,38
Genre (réf. Femmes)				
Hommes	-6,5 [-12,5 ; -0,5]	0,03	-11,5 [-22,5 ; -0,4]	0,02
EDI (réf. Favorisés)¹				
Défavorisés	-2,1 [-7,2 ; 3,1]	0,43	-1,1 [-12,1 ; 9,9]	0,57
Lieu de résidence (réf. urbain)²				
Rural	-2,8 [-9,8 ; 4,2]	0,43	-10,0 [-24,7 ; 4,6]	0,08
Localisation (réf. Autres tumeurs solides)		<0,01		<0,01
Poumon	4,5 [-8,1 ; 17,1]	0,48	-4,8 [-17,4 ; 7,8]	0,45
Colon-rectum	-0,1 [-9,4 ; 9,2]	0,98	2,1 [-14,9 ; 19,1]	0,81
Prostate	-5,3 [-13,7 ; 3,1]	0,22	-10,7 [-38,1 ; 16,6]	0,44
Sein	-2,9 [-10,7 ; 4,9]	0,46	-9,7 [-38,3 ; 18,9]	0,51
Hémopathies malignes	10,4 [2,2 ; 18,5]	0,01	-7,5 [-32,7 ; 17,7]	0,56
Tumeurs du SNC	-23,3 [-37,4 ; -9,3]	<0,01	57,7 [34,6 ; 80,8]	<0,01
Centre (réf. Hors CHU/CLCC)				
CHU/CLCC	2,5 [-3,1 ; 8,2]	0,38	3,0 [8,3 ; 14,4]	0,60

¹ EDI « European Deprivation Index » : « Favorisés » = les 3 quintiles les plus favorisés ; « Défavorisés » = Les 2 quintiles les moins favorisés ;

² Lieu de résidence rural si lieu de résidence dans Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

³ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies malignes (données INCA 2019)

5 Patients avec cancer du sein métastatique de la cohorte ESME-CSM 2008-2016

Ce chapitre présente l'analyse du recours aux SPH à partir de l'échantillon de patients avec cancer du sein métastatique issus de la cohorte ESME-CSM 2008-2016.

Les éléments d'introduction à cette analyse sont d'abord abordés.

L'article publié et son abstract sont ensuite présentés. Afin de répondre aux attentes du journal, l'article a été axé sur l'étude de l'association de l'âge avec l'incidence cumulée de SPH.

Nous présentons en complément une analyse (avec une version catégorielle en 3 classes de la variable « âge ») afin de faciliter la comparaison avec les données des patients issus des registres des cancers. Cette analyse permet en sus de préciser l'effet du grand âge et étudie la précocité des SPH en plus de l'incidence cumulée. Cette partie aborde successivement les méthodes utilisées et les résultats de cette analyse.

La discussion des résultats sera réalisée en partie 6 afin de pouvoir les comparer avec données des patients des registres de cancer de Gironde.

5.1 Introduction

Avec plus de 2 millions de nouveaux cas en 2018, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde. Près d'un tiers des cancers du sein rechutent avec une lésion métastatique distante, et environ 5% des patientes atteintes d'un cancer du sein sont déjà métastatiques au moment du diagnostic (cancer métastatique *De novo*) (52). Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (CSM) ont souvent besoin de soins palliatifs spécialisés (33, 154, 155). Cependant, les données concernant le recours aux SPH chez les patients avec CSM restent limitées (9, 88).

L'étude des caractéristiques associés à ce recours doit prendre en compte les facteurs pronostics spécifiques de cette population. La survie des patients atteints d'un CSM diffère entre les trois principaux sous-types de tumeurs du sein, à savoir ceux avec récepteurs hormonaux positifs (HR+), ceux avec récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 positifs (HER2+) et les cancers du sein dits « triples négatifs » (HR-/HER2-) (154). Une étude récente a de plus rapporté que l'âge est un déterminant de la survie uniquement chez les patients avec sous-types HR+ et HER2+, les plus âgés ayant un pronostic moins favorable. Enfin, certaines caractéristiques de la maladie métastatique sont associées à une diminution de la survie telles qu'un délai sans métastase court, des sites métastatiques multiples ou un envahissement viscéral (156).

A partir d'une cohorte nationale de patients avec CSM, cette analyse a étudié l'incidence cumulée de SPH à court (2 ans) et long termes (8 ans) dans cette population, en tenant compte du risque compétitif de décès. La précocité du recours aux SPH a également été étudiée, estimée par le temps moyen de suivi après SPH.

5.2 Publication

Cette analyse a donné lieu à la soumission d'un article dans la revue « European Journal of Cancer » (Impact factor = 7,275). L'article a porté sur l'étude de la fonction d'incidence cumulée du recours aux SPH et sur la valeur prédictive de l'âge au diagnostic du CSM.

Méthodes. La cohorte nationale ESME (Epidemio-Strategy-Medical-Economical)-CSM 2008-2016 inclus tous les patients avec CSM traités durant cette période dans un des 18 CLCC français. Le projet ESME collige des données de vie réelle. Le codage CIM-10 des soins palliatifs des centres participants a été utilisé pour l'identification du recours aux SPH. Des modèles à risque compétitif utilisant des pseudo-valeurs d'incidence cumulée comme variables à expliquer ont été utilisés pour tenir compte du risque compétitif de décès.

Résultats. Notre analyse a inclus 12 375 patients, dont 5093 (41,2%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Le suivi médian était de 41,5 mois (intervalle de confiance à 95% [IC95%] [40,5 ; 42,5]). L'incidence cumulée de SPH était de 10,3% (IC95% [9,7 ; 10,8]) à 2 ans et 24,8% (IC95% [23,7 ; 25,9]) à 8 ans. À 2 ans, parmi les patients avec CSM triple négatif, les patients jeunes (<65 ans) avaient une incidence cumulée de SPH plus élevée que les patients plus âgés ajusté sur les caractéristiques du cancer, le centre et la période ($\geq 65 / < 65$: $\beta = -0,05$; IC95% [-0,08 ; -0,01]). Parmi les patients avec d'autres sous-types tumoraux, les plus âgés ont reçu plus fréquemment des SPH à court terme que les patients jeunes ($\geq 65 / < 65$: $\beta = 0,02$; IC95% [0,01 ; 0,03]). À 8 ans en revanche, en dehors des CLCC à forte activité, les SPH était moins fréquents chez les patients plus âgés ajustés sur les caractéristiques tumorales et la période ($\geq 65 / < 65$: $\beta = 0,03$; IC95% [0,06 ; 0,01]).

Conclusion. Cette étude met en évidence une incidence cumulée de SPH relativement basse dans cette population. Elle montre de plus que l'âge est prédictif du recours aux SPH, les jeunes patients avec CSM triple négatif et les patients âgés avec d'autres sous-types recevant plus de SPH à court terme. Les patients plus âgés traités hors des centres les plus actifs ont moins recours aux SPH à long terme. Ces découvertes soutiennent une implantation plus large des SPH au sein des CLCC et une meilleure prise compte de l'âge dans les stratégies de recours à ces structures.



Original Research

Palliative care delivery according to age in 12,000 women with metastatic breast cancer: Analysis in the multicentre ESME-MBC cohort 2008–2016



Matthieu Frasca ^{a,b,*}, Camille Sabathe ^c, Suzette Delaloge ^d,
Angeline Galvin ^a, Anne Patsouris ^e, Christelle Levy ^f,
Marie A. Mouret-Reynier ^g, Isabelle Desmoulins ^h,
Laurence Vanlemmens ⁱ, Thomas Bachelot ^j, Anthony Goncalves ^k,
Virginie Perotin ^l, Lionel Uwer ^m, Jean S. Frenel ⁿ, Jean M. Ferrero ^o,
Carole Bouleuc ^p, Jean C. Eymard ^q, Véronique Dieras ^r,
Marianne Leheurteur ^s, Thierry Petit ^t, Florence Dalenc ^u, Anne Jaffre ^v,
Michaël Chevrot ^w, Coralie Courtinard ^w, Simone Mathoulin-Pelissier ^{a,x}

^a University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Centre, Epicene Team, UMR 1219, 33000, Bordeaux, France

^b Department of Palliative Medicine, CHU Bordeaux, 33000, Bordeaux, France

^c University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Centre, Biostatistic Team, UMR 1219, 33000, Bordeaux, France

^d Department of Medical Oncology, Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800, Villejuif, France

^e Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de L'Ouest - Paul Papin, 49933, Angers, France

^f Department of Medical Oncology, Centre François Baclesse, 3, Avenue Du Général Harris, 14076, Caen, France

^g Department of Medical Oncology, Centre Jean Perrin, 58 Rue Montalembert, 63011, Clermont-Ferrand, France

^h Department of Medical Oncology, Centre Georges-François Leclerc, 1 Rue Professeur Marion, 21079, Dijon, France

ⁱ Department of Medical Oncology, Centre Oscar Lambret, 3 Rue Frédéric Combemale, 59000, Lille, France

^j Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, 28 Promenade Léa et Napoléon Bullukian, 69008, Lyon, France

^k Department of Medical Oncology, Institut Paoli-Calmettes, 232 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13009, Marseille, France

^l Department of Palliative Medicine, Institut Du Cancer de Montpellier, 208 Rue des Apothicaires, 34298, Montpellier, France

^m Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 Avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

ⁿ Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de L'Ouest - René Gauducheau, Boulevard Professeur Jacques Monod, 44805, Nantes, France

^o Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, 33 Avenue de Valambrose, 06189, Nice, France

^p Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 Rue D'Ulm, 75005, Paris & Saint-Cloud, France

^q Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie Jean-Godinot, 1 Rue de Général Koenig, 51100, Reims, France

^r Department of Medical Oncology, Centre Eugène Marquis, Avenue de La Bataille Flandres-Dunkerque, 35000, Rennes, France

^s Department of Medical Oncology, Centre Henri Becquerel, Rue D'Amiens, 76000, Rouen, France

* Corresponding author: University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Centre, Epicene team, UMR 1219, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France. Fax: +33 05 57 57 00 00.

E-mail address: matthieu.frasca@u-bordeaux.fr (M. Frasca).

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.007>

0959-8049/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

[†] Department of Medical Oncology, Centre Paul Strauss, 3 Rue de La Porte de L'Hôpital, 67000, Strasbourg, France[‡] Department of Medical Oncology, Institut Claudius Regaud – IUCT Oncopole, 1 Avenue Irène-Joliot-Curie, 31059, Toulouse, France[§] Department of Medical Information, Institut Bergonie, Comprehensive Cancer Centre, 33000, Bordeaux, France[¶] Department of Research and Development, R&D Unicancer, 101 Rue de Tolbiac, 75654, Paris, France[‡] INSERM CICI401, Institut Bergonie, Comprehensive Cancer Centre, 33000, Bordeaux, France

Received 5 June 2020; accepted 6 July 2020

KEYWORDS

Palliative care;
Palliative medicine;
Age;
Inpatient care;
Metastatic breast
cancer

Abstract *Introduction:* Patients with metastatic breast cancer (MBC) often require inpatient palliative care (IPC). However, mounting evidence suggests age-related disparities in palliative care delivery. This study aimed to assess the cumulative incidence function (CIF) of IPC delivery, as well as the influence of age.

Methods: The national ESME (Epidemiology-Strategy-Medical-Economical)-MBC cohort includes consecutive MBC patients treated in 18 French Comprehensive Cancer Centres. ICD-10 palliative care coding was used for IPC identification.

Results: Our analysis included 12,375 patients, 5093 (41.2%) of whom were aged 65 or over. The median follow-up was 41.5 months (95% confidence interval [CI], 40.5–42.5). The CIF of IPC was 10.3% (95% CI, 10.2–10.4) and 24.8% (95% CI, 24.7–24.8) at 2 and 8 years, respectively. At 2 years, among triple-negative patients, young patients (<65 yo) had a higher CIF of IPC than older patients after adjusting for cancer characteristics, centre and period (65+<65: $\beta = -0.05$; 95% CI, -0.08 to -0.01). Among other tumour sub-types, older patients received short-term IPC more frequently than young patients (65+<65: $\beta = 0.02$; 95% CI, 0.01 to 0.03). At 8 years, outside large centres, IPC was delivered less frequently to older patients adjusted to cancer characteristics and period (65+<65: $\beta = -0.03$; 95% CI, -0.06 to -0.01).

Conclusion: We found a relatively low CIF of IPC and that age influenced IPC delivery. Young triple-negative and older non-triple-negative patients needed more short-term IPCs. Older patients diagnosed outside large centres received less long-term IPC. These findings highlight the need for a wider implementation of IPC facilities and for more age-specific interventions.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

With over 2 million new cases in 2018, breast cancer is the most commonly occurring cancer in women and the second most common cancer overall [1]. Almost a third of breast cancers relapse with a distant metastatic lesion, and approximately 5% of breast cancer patients are already metastatic at the time of diagnosis (*de novo* metastatic) [1]. Patients with metastatic breast cancer (MBC) often require palliative care integrated into the routine comprehensive cancer care [2,3]. Palliative care is an interdisciplinary and patient-centred approach that is aimed at improving the quality of life of patients facing life-threatening illnesses; it involves the treatment of physical, psychosocial and spiritual problems, providing an advanced care planning and an extra layer of support [4]. Many clinical trials and guidelines support the integration of palliative care approaches in patients with advanced cancers [5–7]. Governmental programs have regularly supported the development of

inpatient palliative care (IPC) [8,9]. However, data regarding the efficiency of IPC delivery among cancer patients in Europe are limited [10].

The survival of patients with MBC differs among the three main tumoural sub-types, which are hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+), and triple-negative breast cancer (HR-/HER2-) [2]. A recent study reported that older patients who are diagnosed with MBC have a poorer prognosis than young patients, except in case of triple-negative breast cancer [11]. Age is also a leading cause of comorbidities and disabilities, posing therapeutic challenges in cancer patients [12]. The combination of chronic conditions increases the need for IPC delivery in older cancer patients. However, an increasing number of studies have reported a low number of referrals for palliative care in older cancer patients [13,14]. The majority of studies have analysed global cancer populations [10] and failed to compare patients with similar cancer-related needs. The comparison of IPC

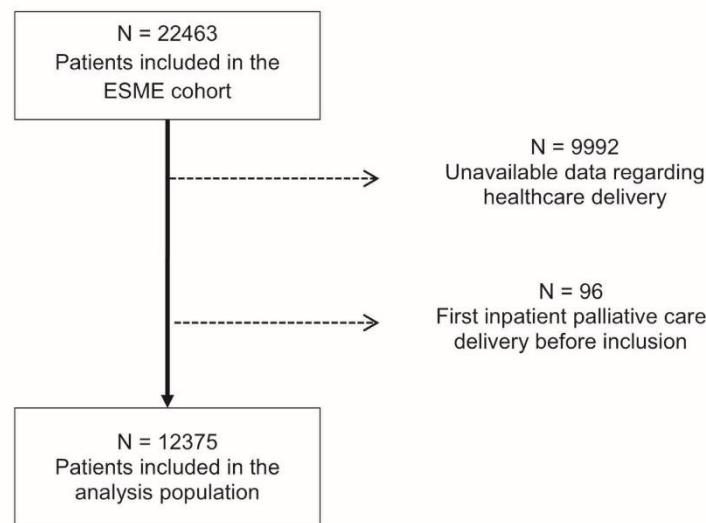


Fig. 1. Flow chart depicting the selection of the study population from the ESME-MBC cohort 2008–2016.

delivery in young and older patients with similar cancers is essential for MBC patients due to the variable prognosis of the different tumoural sub-types.

Most studies on palliative care delivery have analysed deceased populations, which entails a high risk of selection bias [10,15]. The MBC cohort of the UNICANCER ESME (Epidemiology-Strategy-Medical-Economical) programme includes MBC patients primarily treated within the national network of comprehensive cancer centres. Such real-world data could provide a better understanding of the needs of certain patient sub-groups as well as the true impact of health care delivery, from early- to late-stage disease. Additionally, most studies have not taken into account the risk of death before palliative care [13,16]. Death can introduce bias in the study and should be methodologically considered as a competing risk [17].

The aim of this study was to assess whether age is an independent factor of the cumulative incidence function of IPC delivery in the ESME-MBC cohort (2008–2018), taking into account the competing risk of death.

2. Data sources and methods

2.1. ESME-MBC data platform

The ESME-MBC cohort is a population-based registry, which includes patient data from all ongoing individual national cohorts. We collected real-life retrospective data from consecutive MBC patients treated in 18 French Comprehensive Cancer Centres (FCCC) between 01 January, 2008, and 31 December, 2016.

Eligible patients were at least 18-year-old individuals diagnosed with MBC. The selection date corresponds to the date of consultation, surgical operation or treatment for the management of a histologically proven MSC in one of the participating centres. Our analyses included all ESME patients with available hospitalisation data. Patient information was acquired from medical records and multidisciplinary team meeting reports [2]. For the present study, data were collected until the cut-off date (11 October, 2018). This study was authorised by the French data protection authority (registration ID 1704113 and authorisation No. DE-2013-117, NCT03275311).

2.2. Definitions

The primary outcome of this study was the IPC delivery, which was identified using the ICD-10 palliative care coding (Z51.5) based on inpatient hospital stays in all French acute care units. This code indicates patients with a non-curable disease, who had received palliative care in beds in a medical ward, regrouped palliative care beds in a ward or beds in a palliative care unit. The event of interest was the first inpatient stay at the hospital after MBC diagnosis with a Z51.5 code. We considered death as a competing event, potentially preventing the occurrence of IPC delivery. Duration of IPC was defined as the time between the first IPC delivery and the date of death or lost to follow-up.

Age at MBC diagnosis (<65 years, ≥65 years) was considered the main explanatory factor. The threshold of 65 years is often used to define older patients, and this

Table 1
Characteristics of the analysed patients of the ESME-MBC cohort 2008–2016 (n = 12,375).

Characteristics	Analysis population (n = 12,375)		
	N	%	Med [Q1–Q3]
Age (years) at diagnosis of the primary tumour			54.0 [45.0–64.0]
Age (years) at MBC diagnosis			61.0 [51.0–71.0]
Age groups at the MBC diagnosis			
<65 years	7282	(58.8)	
≥65 years	5093	(41.2)	
Performance status			
Score 0 to 2	7353	(59.4)	
Score 3 to 4	474	(3.8)	
Missing	4548	(36.8)	
Tumour sub-types			
HER2+	2208	(17.8)	
HER2-/HR+	7791	(63.0)	
HER2-/HR-	1555	(12.6)	
Missing	821	(6.6)	
MFI (months) (n = 8834) ^a			70.7 [32.4–135.6]
De novo versus relapsed			
De novo MBC ^b	3541	(28.6)	
Relapsed MBC: MFI 6–24 months	1464	(11.8)	
Relapsed MBC: MFI ≥24 months	7370	(59.6)	
Number of metastatic sites ^c			
One	6615	(53.5)	
At least two	5760	(46.5)	
Type of metastases ^d			
At least one visceral (excluding brain metastases)	6574	(51.3)	
At least one brain metastases	372	(3.0)	
Non-visceral metastases only (skin and lymph nodes)	1517	(12.3)	
Bone-only metastases	3290	(26.6)	
Others	622	(5.1)	
Visceral metastasis			
Yes	6574	(53.1)	
No	5801	(46.9)	
Centre activity			
<1400 admissions	8096	(65.4)	
≥1400 admissions	4279	(34.6)	

MBC: metastatic breast cancer; MFI: metastatic-free interval.

^a MFI as continuous variable is estimated only among relapsed MBC patients.

^b 'De novo' if the metastatic condition was detected at the time of the primary disease diagnosis or within the following 180 days.

^c Number of organs where one or more metastases are diagnosed within 1 month (30 days) from the diagnosis of the first metastatic site.

^d Metastatic sites diagnosed within 1 month (30 days) from the diagnosis of the first metastatic site.

cut-off was also recommended for breast cancer patients [18–20]. Covariates were the primary tumour sub-type (HER2+ or HER2-/HR+ or missing, HER2-/HR-), the metastatic-free interval (MFI: *de novo*, relapse 6–24 months, relapse ≥ 24 months), the presence of multiple metastatic sites, the presence of visceral metastasis, the centre activity (based on the patient admission number from 2008 to 2016: <1400, ≥1400), and the period of selection (2008–2011; 2012–2016) (e-Table 1). For the

ESME-MBC cohort, HER2 and HR status were obtained from existing results about metastatic tissue sampling, if available. In cases where this information was not available, HER2 and HR status were based on the last sampling in early disease. *De novo* metastatic disease was defined as patients who had metastases at the time of primary tumour diagnosis or within 6 months [2].

2.3. Statistical analysis

The estimation of the risk function of IPC used Aalen-Johansen estimator to take into account the competing risk of death. Kaplan–Meier method was used to analyse patient survival. Our analysis first estimated pseudo-values of 2-year and 8-year CIF of IPC for each patient (function 'pseudoCI', R package 'pseudo'). The pseudo-values of CIF were used to describe the contribution of each patient's characteristics to the CIF of IPC, taking into account the competing risk of death [21]. In a second step, linear regression models were used to estimate the mean changes in pseudo-values associated to age at metastatic diagnosis (two models: 2-year and 8-year CIF of IPC). All analyses were adjusted to the tumour sub-types, disease-free interval, number of metastatic sites, presence of visceral metastases, centre activity and period of selection. Univariate analysis verified the interactions between age and tumour sub-type or centre activity. Analyses were performed using the R software, version 3.6.

3. Results

3.1. Patient characteristics, tumour features and patient survival

The ESME-MBC cohort included 22,463 MBC patients diagnosed between 2008 and 2016 in the 18 participating centres. The characteristics of ESME-MBC 2008–2016 cohort have been previously described [11]. Hospitalisation data were available for 12,471 patients. Based on our selection, we excluded 96 patients who had received IPC before admission; hence, our analyses included 12,375 patients (Fig. 1). The cohort used in our analyses was comparable with the global ESME-MBC 2008–2016 cohort (e-Table 2). The median age of the patients at the time of primary tumour diagnosis was 54 years (Q1–Q3: 45–64), while the median age of the patients at the time of MBC diagnosis was 61 years (Q1–Q3: 51–71) (65+ years group: 5093, 41.2%). Performance status comparison indicated an ambulatory status (score 0–2) for 7353 patients (59.4%). The primary tumours were classified as triple-negative (HER2-/HR-) in 1555 patients (12.6%). *De novo* MBC was diagnosed in 3541 patients (28.6%), while 7370 patients (59.6%) exhibited tumour relapse 24 months or more

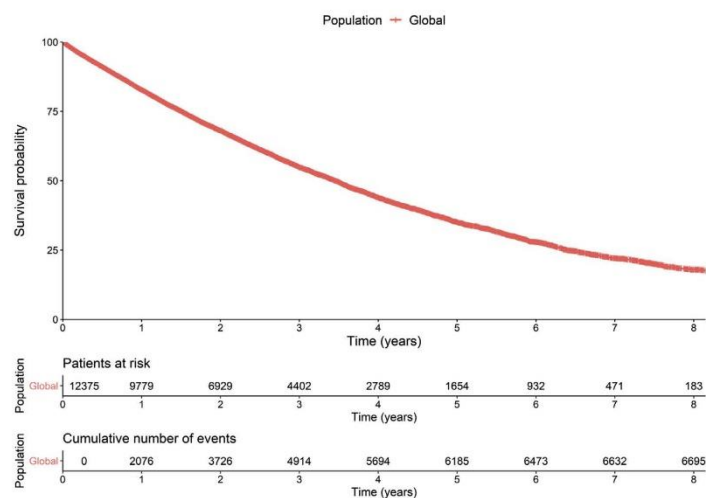


Fig. 2. Overall survival of patients in the ESME-MBC cohort 2008–2016 (n = 12,375). Kaplan–Meier method.

after the diagnosis of the primary tumour. Multiple metastatic sites were observed in 46.5% (5760) of patients and visceral involvement occurred in 53.1% (6574) of patients. High-level recruiting centres treated 34.6% (4279) of patients (Table 1). The median overall survival of the analysed cohort was 41.5 months (95% CI, 40.5–42.4) (Fig. 2). As expected, the patients aged 65+ had a decreased survival (<65 yo, 43.5 months; 95% CI,

42.2–45.2 versus 65+ yo, 38.4 months; 95% CI, 36.7–40.2) (Fig. 3).

3.2. Inpatient palliative care delivery in the whole cohort

The median follow-up was 41.5 months (95% CI, 40.5–42.5). During the study period, 2121 patients of the analysed cohort (29.9%) received IPC (27.6% in

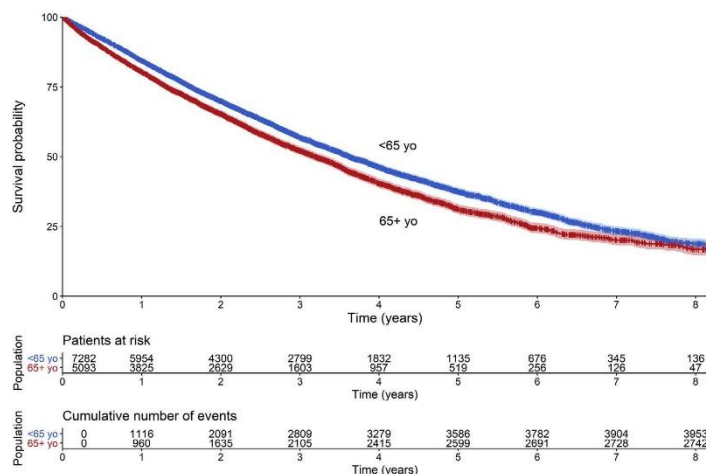


Fig. 3. Overall survival of patients in the ESME-MBC cohort 2008–2016 (n = 12,375) according to the age of the patients. Kaplan–Meier method.

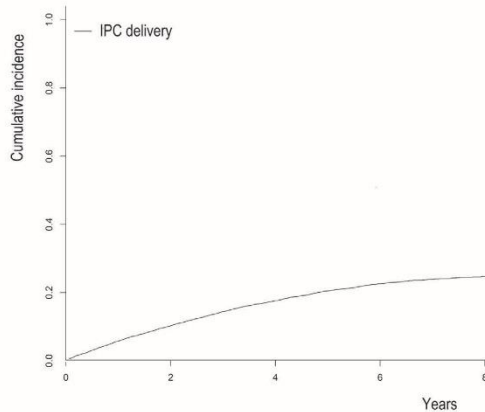


Fig. 4. Cumulative incidence of inpatient palliative care delivery in patients of the ESME-MBC cohort 2008–2016 ($n = 12,375$). Aalen-Johansen method.

deceased sub-group, $n = 6727$). The CIF of IPC in the analysed cohort was 10.3% (95% CI, 10.2–10.4) at 2 years and 24.8% (95% CI, 24.7–24.8) at 8 years (Fig. 4). Initiation of IPC occurred during the first 2 years after MBC diagnosis in half of the patients (Table 2). For the sub-group of patients who died after IPC (1859), the median time to death after IPC was 20 days (95% CI, 9–43).

3.3. Inpatient palliative care delivery according to age

The age at admission was associated with both 2-year and 8-year CIF of IPC. The association between age and the 2-year CIF of IPC was dependent on the tumour sub-type, whereas the effect of age on the 8-year CIF was dependent on the centre activity. At 2 years, among patients with a triple-negative MBC, those aged under 65 years had a 5% higher CIF of IPC than those aged

65+ ($65+ / < 65$: $\beta = -0.05$; 95% CI, -0.08 to -0.01), after adjusting to MFI, number of metastatic sites, visceral involvement, centre activity and period. At the same time, among patients with other tumour sub-types, patients aged 65+ had a 2% higher CIF of IPC than younger patients ($65+ / < 65$: $\beta = 0.02$; 95% CI, 0.01 – 0.03), after adjusting to same covariates. At 8 years, among patients treated in low-level recruiting centres, IPC was less frequent in patients aged 65+ years compared with younger patients ($65+ / < 65$: $\beta = -0.03$; 95% CI, -0.06 to -0.01) after adjusting to tumour sub-type, MFI, number of metastatic sites, visceral involvement and period. At the same time, age is not associated to a reduced 8-year CIF of IPC in high-level recruiting centres (Tables 3 and 4).

4. Discussion

The present nationwide study involved analyses using real-world data, providing a more precise insight into the efficiency of IPC delivery in a large cohort of MBC patients with a long-term follow-up. Our results revealed that IPC is infrequently used in clinical practice, being provided to approximately a quarter of MBC patients and mainly in the month before death. Age is a factor affecting IPC delivery, but this effect depends on tumour sub-type and centre activity. Specific sub-groups of MBC patients particularly required short-term IPC after diagnosis, for example, young HER2-/HR-patients and older patients with other tumour sub-types. On the other hand, the oldest patients treated in low-level recruiting centres received less long-term IPC than the youngest. As these findings were derived from real-world data, they could be extrapolated to the whole French MBC population [1]. The median OS reported here is higher than that which previous studies, based on the ESME-CSM cohort, have reported (39.5 months), which might be due to the more recent period of inclusion [18,22].

Herein, we showed that, over a period of 10 years, the rate of IPC delivery in French MBC patients was higher than that in other countries (18.2%) [23]. The fact that French palliative medicine services deliver earlier interventions than reported hospice facilities might partially explain this difference. We found that the rate of IPC delivery among MBC patients was lower than that studies based on deceased sub-groups have reported in French global cancer population (52%), women with genital cancers (64.6%) or patients with metastatic lung diseases (70.6%) [9,14,24]. This first finding on alive MBC patients highlights the specific needs of this population. The exclusion of IPC delivered outside the FCCC might also partially explain this lower delivery. Regarding IPC integration in clinical practice, we found that IPC was more frequently delivered during the first 2 years after MBC diagnosis, probably driven by critically

Table 2
IPC delivery for each year of follow-up. ESME-MBC cohort 2008–2016 ($n = 12,375$).

Follow-up (Months)	IPC initiation ($n = 2121$)		Cumulative N	Cumulative %
	N	%		
12	700	33.0	700	33.0
24	503	23.8	1203	56.8
36	378	17.8	1581	74.6
48	232	10.9	1813	85.5
60	166	7.8	1979	93.3
72	85	4.0	2064	97.3
84	38	1.8	2102	99.1
96	15	0.7	2117	99.8
108	4	0.2	2121	100.0

IPC: inpatient palliative care.

Table 3

Characteristics associated with 2-year cumulative incidence function of IPC delivery after diagnosis of MBC in the ESME–MBC cohort 2008–2016 (n = 12,375). Linear regressions with pseudo-observations of cumulative incidence function as outcome.

Characteristics	β [95% CI] ^a	p
Intercept ^b	0.01 [0.00; 0.01]	0.01
Age at the MBC diagnosis (ref. <65 years)		
HER2-/HR- ^c		
≥65 years	-0.05 [-0.08; -0.01]	<0.01
Non-HER2-/HR- ^c		
≥65 years	0.02 [0.01; 0.03]	<0.01
Tumour sub-type (ref. non-HER2-/HR-)		
<65 years ^c		
HER2-/HR-	0.14 [0.12; 0.16]	<0.01
≥65 years		
HER2-/HR-	0.08 [0.05; 0.11]	<0.01
MFI (ref. <i>de novo</i>) ^d		<0.01
[6–24] months	0.10 [0.08; 0.12]	<0.01
≥24 months	0.02 [0.01; 0.03]	<0.01
Number of metastatic sites [ref. [1]]		
At least two	0.03 [0.02; 0.04]	<0.01
Visceral metastasis (ref. No)		
Yes	0.03 [0.02; 0.04]	<0.01
Centre activity (ref. < 1400 inclusions)		
≥1400 inclusions	0.07 [0.06; 0.09]	<0.01

IPC: inpatient palliative care; MBC: metastatic breast cancer; HER2-: human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR-: hormonal receptor-negative; MFI: metastatic-free interval.

Bold font indicates statistical significance.

^a Adjusted to the inclusion period.

^b For the sub-group of patients with all the reference characteristics (<65 yo, non-triple-negative sub-type, *de novo* MBC, single and non-visceral metastatic disease, included in low-level recruiting centres).

^c Interaction age*tumour sub-type: p < 0.01.

^d 'De novo' if the metastatic condition was detected at the time of the primary disease diagnosis or within the following 180 days.

ill patients at diagnosis. We also highlighted that the majority of patients received their first IPC during terminal disease. Admittedly, our analyses focused on interdisciplinary interventions excluding palliative care consultations. Although increasing evidence suggests the benefit of early interdisciplinary palliative care in patients with advanced cancer, implementing such practices in clinical routine remains challenging, and requires a deep understanding of the needs and a cautious care planning.

Furthermore, our study highlighted the influence of age on the short-term IPC delivery in MBC patients, depending on the tumour sub-type. The short-term rate of IPC was higher in young triple-negative MBC patients compared with the oldest, which is consistent with the higher tumour grades' proportion and the lower survival in this sub-group [25]. This result might also reflect the lower rate of disease-targeting interventions in older patients with a highly progressive MBC leading to a lower referral to the IPC facilities of cancer centres. On the other hand, older patients with other tumour sub-types received more short-term IPC. This finding is

Table 4

Characteristics associated with 8-year cumulative incidence function of IPC delivery after diagnosis of MBC in ESME–MBC cohort 2008–2016 (n = 12,375). Linear regressions with pseudo-observations of cumulative incidence function as outcome.

Characteristics	β [95% CI] ^a	p
Intercept ^b	0.22 [0.18; 0.25]	<0.01
Age at the MBC diagnosis (ref. <65 years)		
Centre activity <1400 admissions ^c		
≥65 years	-0.03 [-0.06; -0.01]	0.02
Centre activity ≥1400 admissions		
≥65 years	0.02 [-0.02; 0.06]	0.27
Tumour sub-types (ref. Others)		
HER2-/HR-	0.05 [0.02; 0.09]	<0.01
MFI ^d (ref. <i>de novo</i>) ^d		0.04
[6–24] months	0.04 [-0.01; 0.07]	0.06
≥24 months	0.03 [0.01; 0.05]	0.03
Number of metastatic sites [ref. [1]]		
At least two	0.03 [0.01; 0.06]	0.02
Visceral metastasis (ref. No)		
Yes	0.01 [-0.03; 0.03]	0.87
Centre activity (ref. <1400 inclusions)		
<65 years ^c		
≥1400 inclusions	0.11 [0.08; 0.14]	<0.01
≥65 years		
≥1400 inclusions	0.16 [0.13; 0.20]	<0.01

IPC: inpatient palliative care; MBC: metastatic breast cancer; HER2-: human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR-: hormonal receptor-negative; MFI: metastatic-free interval.

Bold font indicates statistical significance.

^a Adjusted to the inclusion period.

^b For the sub-group of patients with all the reference characteristics (<65 yo, non-triple-negative sub-type, *de novo* MBC, single and non-visceral metastatic disease, included in low-level recruiting centres).

^c Interaction age* centre recruitment: p = 0.02.

^d 'De novo' if the metastatic condition was detected at the time of the primary disease diagnosis or within the following 180 days.

consistent with a recent study that has reported that age was associated with decreased survival in patients with HR+/HER2- and HER2+ sub-types [11]. The identification of age-related comorbidities might lead to a more frequent referral to palliative care teams [26,27]. According to these results, clinical trials assessing the short-term impact of age on palliative care delivery in MBC patients should take into account the impact of the different tumour sub-types.

Our analyses also highlighted the link between age and long-term IPC delivery in MBC patients, depending on the centre activity. Eight years after diagnosis, IPC delivery was less frequent in older patients than in young patients in centres with low patient admission number, while in centres with high patient admission number, IPC delivery was comparable. This finding might be explained by a higher rate of referral of older patients to more suitable institutions for follow-up, as well as a lower rate of implementation of IPC and/or geriatrics facilities outside large centres [2]. These results suggest an increasing implementation of palliative care services in FCCC, aimed at providing access to IPC to more patients.

Our study provides the oncology community with a novel insight into the efficiency of IPC delivery in MBC patients. To our knowledge, only one study has assessed the economic burden of end-of-life care in MBC patients [23]. Another retrospective study has also investigated the 2-year IPC delivery in a French global cancer population [14]. The ESME platforms provided the opportunity for analyses involving high-quality, real-life data. The follow-up ensured an adequate analysis of the long-term effects. Moreover, the large number of patients included improved the detection of time-varying effects and differences among the patient sub-groups, including the usually under-represented older patients. Most of the current knowledge is based on studies in deceased cancer patients, assuming the requirement of palliative care. Some cancers may not be the primary cause of care or death, especially in older patients and may not lead to specialised palliative care delivery. Finally, our analyses took into account the competing risk of death; this strategy improved the accuracy of the results for patients with increased risk of mortality. Contrary to Fine and Gray models, using pseudo-observations enabled us to interpret the estimates quantitatively.

On the other hand, our study failed to consider non-interdisciplinary IPC, such as hospital-based palliative care consultation. The study outcomes also excluded IPC delivery outside the FCCC. However, our analyses focused on the first IPC delivery, which is often performed by FCCC teams. In addition, some potential confounding factors, including psycho-social data, were not available. Finally, it remains uncertain whether the ESME cohort is representative of all MBC patients, as it only includes patients who received treatment.

5. Conclusions

In conclusion, our findings provide further insight into the current short- and long-term medical needs of palliative care. IPC is an emergent but growing practice for MBC patients, yet it is mostly delivered to patients with a terminal disease. Specific sub-groups of MBC patients particularly require such interventions, including young patients with triple-negative breast cancer, older patients with other tumour sub-types and patients treated in large cancer centres. Our study highlighted the challenge for older MBC patients diagnosed outside large FCCC. We believe that taking into account age at the time of MBC diagnosis as a factor of IPC delivery will allow for better design of future interventions. Our findings support better integration of IPC in clinical practice and harmonisation of palliative care accessibility. Further studies are required to include palliative care interventions delivered outside the FCCC, based on national medico-administrative data.

Role of the funding source

The ESME-MBC database receives financial support from an industrial consortium (Roche, Pfizer, AstraZeneca, MSD, Eisai and Daiichi Sankyo). Data collection, analysis and publication are managed entirely by R&D Unicancer independently of the industrial consortium.

Conflict of interest statement

Dr. Bachelot reports personal fees and non-financial support from Roche, grants, personal fees and non-financial support from Novartis, grants, personal fees and non-financial support from AstraZeneca, grants, personal fees and non-financial support from Pfizer, personal fees from SeattleGenetics, outside the submitted work. Dr. Delaloge reports grants and non-financial support from Pfizer, grants from Novartis, grants and non-financial support from AstraZeneca, grants and non-financial support from Roche Genentech, grants from Lilly, grants from Puma, grants from Myriad, grants from Orion, grants from Amgen, grants from Sanofi, grants from Genomic Health, grants from GE, grants from Servier, grants from MSD, grants from BMS, grants from Pierre Fabre, outside the submitted work. Dr. Dieras reports personal fees from Roche Genentech, personal fees from Pfizer, personal fees from Novartis, personal fees from Abbvie, personal fees from Daiichi Sankyo, personal fees from Astra Zeneca, personal fees from Merk MSD France, personal fees from Seattle genetics, personal fees from Lilly, outside the submitted work. Dr. Frenel reports personal fees and non-financial support from Roche, personal fees and non-financial support from AstraZeneca, personal fees from Lilly, personal fees and non-financial support from Pfizer, personal fees and non-financial support from Novartis, personal fees from GSK, personal fees from Esai, outside the submitted work. Other authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We thank all patients who allowed us to build the present ESME real-life cohort. We thank the 18 French Comprehensive Cancer Centres for providing the data and each ESME local coordinator for managing the project at the local level. Moreover, we thank the ESME Scientific Committee members for their ongoing support. Eighteen Participating French Comprehensive Cancer Centres (FCCC): I. Curie, Paris/Saint-Cloud, G. Roussy, Villejuif, I. Cancérologie de l'Ouest, Angers/Nantes, C. F. Baclesse, Caen, ICM Montpellier, C. L. Bérard, Lyon, C. G-F Leclerc, Dijon, C. H. Becquerel, Rouen; I. C. Regaud, Toulouse; C. A. Lacassagne, Nice; Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy; C. E. Marquis, Rennes; I. Paoli-Calmettes, Marseille; C. J.

Perrin, Clermont Ferrand; I. Bergonié, Bordeaux; C. P. Strauss, Strasbourg; I. J. Godinot, Reims; C. O. Lambret, Lille. ESME central coordinating staff: Head of research and development: Claire Labreux. Program director: Mathieu Robain. Data management team: Coralie Courtinard, Emilie Nguyen, Olivier Payen, Irwin Piot, Dominique Schwob and Olivier Villacroux. Operational team: Michaël Chevrot, Daniel Couch, Patricia D'Agostino, Pascale Danglot, Tahar Guesmia, Christine Hamonou, Gaëtane Simon and Julie Tort. Supporting clinical research associates: Elodie Kupfer and Toihiri Said. Project associate: Nathalie Bouyer. Management assistant: Esméralda Pereira. Software designers: Matou Diop, Blaise Fulpin, José Paredes and Alexandre Vanni. ESME local coordinators: Patrick Arveux, Thomas Bachelot, Delphine Berchery, Etienne Brain, Mathias Breton, Loïc Campion, Emmanuel Chamorey, Valérie Dejean, Stéphanie Delaine, Anne-Valérie Guizard, Anne Jaffré, Lilian Laborde, Carine Laurent, Marie-Paule Lebitasy, Agnès Loeb, Muriel Mons, Damien Parent, Geneviève Perrocheau, Marie-Ange Mouret-Reynier, Michel Velten. We also thank the support of the CHU of Bordeaux for the English checking. The English in this document has been checked by at least two professional editors, both native speakers of English. For a certificate, please see: <http://www.textcheck.com/certificate/Ww4ka4>.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.007>.

References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
- [2] Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Canc* 2018;96:17–24.
- [3] Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol* 2018;29(8):1634–57.
- [4] Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the world health organization's global perspective. *J Pain Symptom Manag* 2002;24(2):91–6.
- [5] Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Smith TJ. Integration of palliative care into standard oncology care: ASCO clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract* 2017;13(2):119–21.
- [6] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733–42.
- [7] Wang WS, Ma JD, Nelson SH, Revta C, Buckholz GT, Mulrone CM, et al. Advance care planning and palliative care integration for patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Oncol Pract* 2017;13(9):e721–8.
- [8] Van Beek K, Woitha K, Ahmed N, Menten J, Jaspers B, Engels Y, et al. Comparison of legislation, regulations and national health strategies for palliative care in seven European countries (Results from the Europall Research Group): a descriptive study. *BMC Health Serv Res* 2013;13:275.
- [9] Poulalhon C, Rotelli-Bihet L, Raso C, Aubry R, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Deaths in France: characteristics, place of death, hospitalisations and use of palliative care during the year before death. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2018;66(1):33–42.
- [10] Frasca M, Galvin A, Raheison C, Soubeyran P, Buruco B, Bellera C, et al. Palliative care versus hospice care in cancer patients. A systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002195>. Published Online First: 17 July 2020.
- [11] Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *Eur J Canc* 2020;129:60–70.
- [12] Ferrat E, Audureau E, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Lagrange JL, et al. Four distinct health profiles in older patients with cancer: latent class Analysis of the prospective ELCAPA cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(12):1653–60.
- [13] Adersen M, Thygesen LC, Jensen AB, Neergaard MA, Sjogren P, Groenvold M. Is admittance to specialised palliative care among cancer patients related to sex, age and cancer diagnosis? A nation-wide study from the Danish Palliative Care Database (DPD). *BMC Palliat Care* 2017;16(1).
- [14] Janah A, Gauthier LR, Morin L, Bousquet PJ, Le Bihan C, Tuppin P, et al. Access to palliative care for cancer patients between diagnosis and death: a national cohort study. *Clin Epidemiol* 2019;11:443–55.
- [15] Walshe C, Todd C, Caress A, Chew-Graham C. Patterns of access to community palliative care services: a literature review. *J Pain Symptom Manag* 2009;37(5):884–912.
- [16] Osagiede O, Colibaseanu DT, Spaulding AC, Frank RD, Merchea A, Kelley SR, et al. Palliative care use among patients with solid cancer tumors: a national cancer data base study. *J Palliat Care* 2018;33(3):149–58. <https://doi.org/10.1177/0825859718777320>. Epub 2018 May 29.
- [17] Grand MK, Putter H. Regression models for expected length of stay. *Stat Med* 2016;35(7):1178–92.
- [18] Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Lago LD, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: an expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol* 2019.
- [19] Scottie F, Bossi P, Carola E, Cudennec T, Dielenseger P, Gomes F, et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. *Ann Oncol* 2018;29(8):1718–26.
- [20] Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595–603.
- [21] Klein JP, Gerster M, Andersen PK, Tarima S, Perme MP. SAS and R functions to compute pseudo-values for censored data regression. *Comput Methods Progr Biomed* 2008;89(3):289–300.
- [22] Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: meta-analysis and systematic review. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2(4):pky062.
- [23] Bramley T, Antao V, Lunacek O, Hennenfent K, Masaquel A. The economic burden of end-of-life care in metastatic breast cancer. *J Med Econ* 2016;19(11):1075–80.
- [24] Goldwasser F, Vinant P, Aubry R, Rochigneux P, Beaussant Y, Huillard O, et al. Timing of palliative care needs reporting and aggressiveness of care near the end of life in metastatic lung cancer: a national registry-based study. *Cancer* 2018;124(14):3044–51.

- [25] Liedtke C, Hess KR, Karn T, Rody A, Kiesel L, Hortobagyi GN, et al. The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Canc Res Treat* 2013; 138(2):591–9.
- [26] Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(15):1829–34.
- [27] Frasca M, Soubeyran P, Bellera C, Rainfray M, Leffondre K, Mathoulin-Pelissier S, et al. Alterations in comprehensive geriatric assessment decrease survival of elderly patients with cancer. *Eur J Canc* 2018;90:10–8.

5.3 Analyse complémentaire

5.3.1 Méthodes spécifiques

5.3.1.1 Population d'étude

Les patients d'inclusion de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 sont :

- hommes ou des femmes de 18 ans ou plus
- avec diagnostic de CSM entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2016
- primo-traité dans un des 18 CLCC français participants

Les critères d'exclusion pour notre analyse étaient :

- patients sans donnée d'hospitalisation disponible
- recours aux SPH antérieur de plus de 30 jours à la date d'inclusion.

L'évènement étudié étant le premier recours aux SPH, l'exclusion des patients avec recours antérieur aux SPH sélectionne ceux encore « à risque » pour cet évènement à l'inclusion.

5.3.1.2 Périodes de sélection et de suivi

Dans le projet ESME-CSM, la date d'inclusion correspond à la date de diagnostic du premier site métastatique, ou à la date d'initiation du traitement dans le cas où la première ligne de traitement de la première métastase est débutée avant la confirmation diagnostique (délai du bilan diagnostic) et que cette confirmation ne modifie pas le traitement initié.

Pour cette analyse, la période de sélection était du 01/01/2008 au 31/12/2016 et la date de point était le 31/12/2018. La période de suivi permet un recul minimal de 2 ans et maximal de 10 ans (Figure 19).

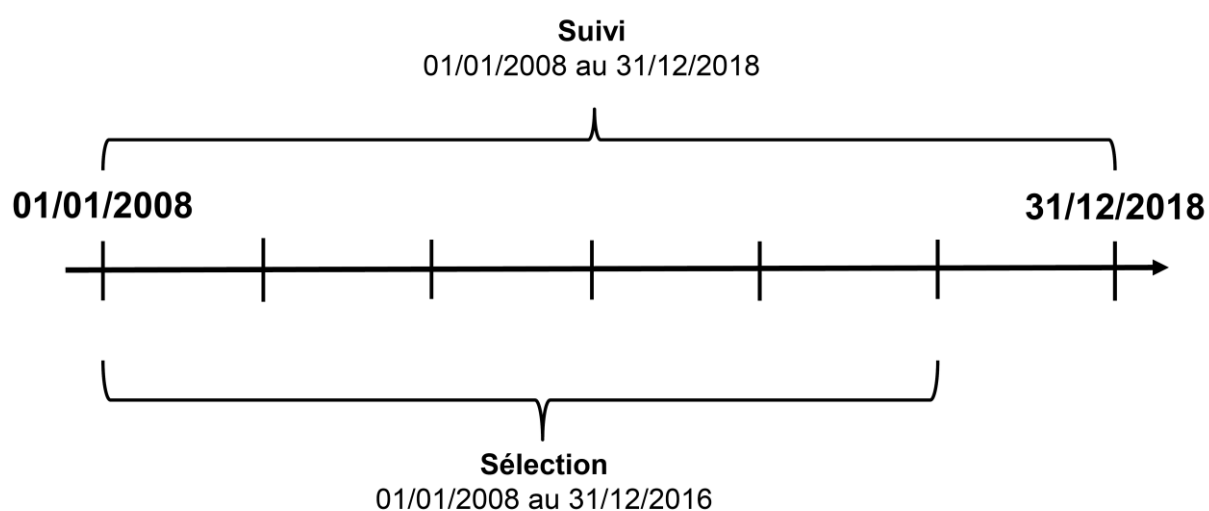


Figure 19 : Représentation schématique des périodes de sélection et de suivi des patients avec cancer du sein métastatique inclus dans la cohorte ESME-CSM 2008-2016 lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers.

La période d'étude est postérieure à la survenue de la tumeur primitive et à ses éventuelles rechutes locorégionales (non métastatiques). Plusieurs événements tels des rémissions ou des progressions de la maladie métastatique, des recours aux SPH voire un décès du patient peuvent survenir durant cette période (Figure 20).

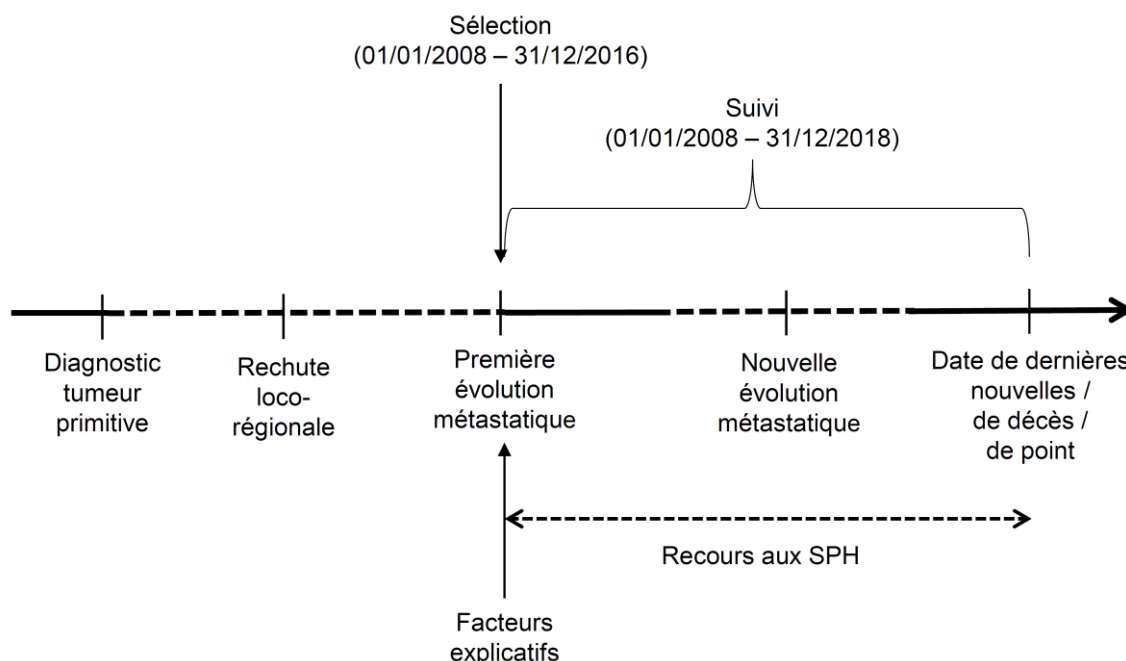


Figure 20 : Représentation schématique du parcours de soins et des périodes de sélection et de suivi des patients avec cancer du sein métastatique inclus dans la cohorte ESME-CSM 2008-2016 lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers

5.3.1.3 Critères de jugement

5.3.1.3.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de ce projet est la fonction d'incidence cumulée de SPH à 8 ans, en tenant compte du risque compétitif de décès. Ce critère correspond à la probabilité de recours aux SPH en fin de suivi.

5.3.1.3.2 Critères de jugement secondaires

Un premier critère de jugement secondaire est la fonction d'incidence cumulée de SPH à 2 ans, en tenant compte du risque compétitif de décès. Ce critère correspond à la probabilité de recours aux SPH à court terme.

Le deuxième critère de jugement secondaire est la fonction du temps moyen de suivi après recours aux SPH, c'est-à-dire du délai moyen entre le premier recours aux SPH et la date de dernières nouvelles, en tenant compte du risque compétitif de décès.

5.3.1.4 Facteurs explicatifs

Sept des variables disponibles dans les bases de données du projet ESME-CSM correspondaient aux facteurs d'intérêt envisagés pour ce projet (Cf. chapitre 4.2) (Tableau 7).

5.3.1.4.1 Facteurs liés aux patients

Le facteur sociodémographique étudié dans cette analyse est l'âge. L'âge au diagnostic de CSM a été préféré à celui au moment de la tumeur primitive afin de correspondre au début du suivi. Dans le cas du cancer du sein, la survenue d'une métastase correspond de plus très souvent au moment d'entrée en phase palliative (non guérissable) de la maladie. Il était calculé comme la différence entre la date d'inclusion et la date de naissance du patient. Afin de faciliter l'interprétation des résultats, une version catégorielle de l'âge a été utilisée (<65, [65-75[et ≥75 ans). Les seuils ont été définis en cohérence avec la littérature sur les patients âgés avec cancer et afin d'identifier un éventuel effet spécifique du grand âge (146-149, 157).

Le genre, bien que pertinent dans le cadre d'une population globale avec cancer, n'a pas été retenu ici du fait du caractère genre-spécifique de cette pathologie. De plus, l'IMC et l'échelle de performance n'ont pu être étudiés du fait d'une proportion élevée de données manquantes (>50%). Enfin, les facteurs socioéconomiques et sociogéographiques tels que l'EDI et le lieu de résidence n'étaient pas disponibles pour cette population.

5.3.1.4.2 Facteurs liés aux cancers

Le sous-types de tumeurs primitives (HER2+, HER2-/HR+, HER2-/HR-). Pour la cohorte ESME-CSM, les statuts HER2 et HR ont été dérivés des résultats existants sur l'échantillonnage des tissus métastatiques ou, à défaut, du dernier échantillonnage sur la maladie primitive. Les tumeurs ont été définies comme étant HR+ si l'expression des récepteurs des œstrogènes ou de la progestérone était >+0% (immunohistochimie). Le score immunohistochimique HER2 (IHC) 3+ ou le score IHC 2+ avec une hybridation in situ à fluorescence positive (FISH) ou une hybridation chromogène in situ (CISH) classait le cancer comme HER2 +. En revanche, tous les cancers avec un score IHC 0, 1+ ou 2+ avec un test FISH/CISH négatif, ainsi que les patients avec un test FISH/CISH négatif sans information IHC, ont été considérés comme HER2-. Les cancers avec un score IHC 2+ sans informations du test FISH/CISH ont été considérés comme HER2 indéterminés. Pour l'analyse, le sous-type tumoral a été transformée en variable binaire (« HER2-/HR- » *versus* « Autres »).

Les facteurs en lien avec la maladie métastatique consistaient en :

- l'intervalle sans métastase, définit comme le délai entre le diagnostic de la tumeur primitive et la date d'inclusion. Une version catégorielle selon 3 modalités a été utilisée afin de faciliter l'interprétation des résultats : « *De novo* » (métastases dès le diagnostic de tumeur primitive ou dans les 180 jours), « rechute entre 6 – 24 mois », « rechute après 24 mois ».

- le nombre de sites métastatiques, variable binaire (« Un » ou « Au moins deux »).
- la présence de métastase viscérale, variable binaire (« Oui » ou « Non »), toutes les métastases non osseuses étant considérées comme des localisations viscérales.

5.3.1.4.3 Facteurs liés aux soins

L'activité du centre a été estimée à partir de son activité en termes de nombre d'inclusion, les centres ayant réalisé au moins 1 400 inclusions étant considérés de grande taille. Ce seuil correspond au tertile supérieur du nombre d'inclusions des centres participants. Pour l'analyse, l'activité du centre a été transformée en variable binaire (<1 400 inclusions, ≥ 1 400 inclusions).

Enfin, la période d'inclusion a été prise en compte dans l'analyse afin de tenir compte des modifications de pratiques thérapeutiques sur la période d'étude. Pour l'analyse, la période a été transformée en variable binaire (« 2008-2011 » *versus* « 2012-2016 »). Ces périodes sont définies suivant l'évolution du nombre de structures de soins palliatifs rapporté en France entre 2006 et 2015. En particulier, après une forte augmentation entre 2006 et 2011, le nombre de lits identifiés a par la suite stagné (8). Néanmoins les résultats d'incidence cumulée concernant cette variable sont peu interprétables du fait d'une période de suivi plus courte pour les patients inclus plus tardivement et ne seront donc pas discutés.

Tableau 7 : Facteurs explicatifs retenus pour l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients avec cancer du sein métastatique de la cohorte ESME-CSM 2008-2016.

Dimensions	Variables	Commentaires
Patient	Age au diagnostic de la première métastase	Formule : date diagnostique – date naissance Variable catégorielle : « < 65 ans, [65-75[ans, ≥ 75 ans »
	Sous-type tumoral	Variable binaire : « HER2-/HR- » <i>versus</i> « Autres »
Tumeur	Intervalle sans métastase	Variable catégorielle à trois modalités : « De novo » « Rechute entre 6 et 24 mois » « Rechute à 24 mois ou plus »
	Nombre sites métastatiques	Variable binaire : « Au moins 2 » <i>versus</i> « Une »
	Métastase viscérale	Variable binaire : « Présence » <i>versus</i> « Absence »
Soins	Activité du centre	Variable binaire (nombre inclusions centre) : « < 1400 inclusions » <i>versus</i> « ≥ 1400 inclusions »
	Période	Variable binaire « 2008-2011 » <i>versus</i> « 2012-2016 »

5.3.1.5 Gestion des données

Les données d'inclusion étaient disponibles. Les données de suivi hospitalier (base « séjour ») ont été mises à jour et collectées auprès des services d'information médicale des centres participants. Les données de statut vital et, le cas échéant, les dates de décès ont été actualisées à la date du 31/12/2018 à partir d'une requête auprès du RNIPP. Enfin, les dates de dernières nouvelles ont été actualisées à partir des données de séjour recueillies pour l'étude afin de limiter le nombre de perdus de vue.

La complétude du recueil de données de séjour auprès des établissements partenaires a été vérifiée. Les variables dérivées telles que le sous-type tumoral, le délai sans métastase, le nombre de sites métastatique, la présence de métastase viscérale, l'activité du centre et la période d'inclusion ont ensuite été calculées. Les incohérences vis-à-vis des critères d'inclusion et des dates d'inclusion, de recours aux SPH et de dernières nouvelles ont été vérifiées et corrigées si besoin.

5.3.2 Résultats

5.3.2.1 Sélection de la population

La cohorte ESME-CSM comprenait 22 463 patients CSM diagnostiqués entre 2008 et 2016 dans les 18 centres participants. La sélection de l'échantillon a exclu 9 992 patients du fait de données d'hospitalisation indisponibles et 96 autres car ils avaient reçu des SPH avant le diagnostic de CSM. L'analyse a donc inclus 12 375 patients (Figure 21).

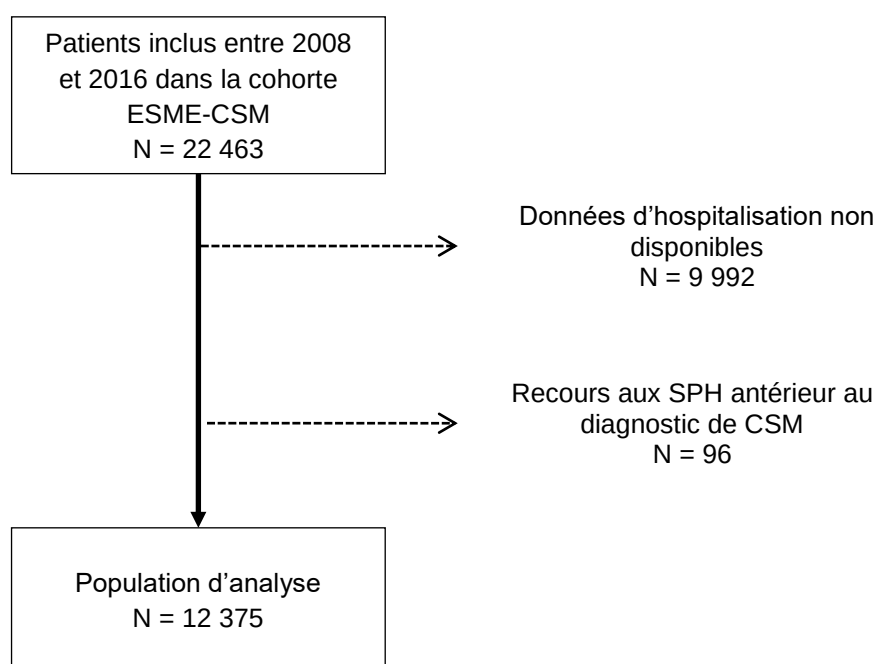


Figure 21 : Sélection de la population d'analyse des facteurs associés au recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients avec cancer du sein métastatique de la cohorte ESME-CSM 2008-2016. Diagramme de flux

5.3.2.2 Caractéristiques de la population

La population d'analyse était comparable à celle de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 sur le plan sociodémographique et tumoral avec une proportion de patients inclus par un centre à forte activité légèrement plus élevée dans la population d'analyse que dans la cohorte (34,6% vs. 25,6%) (Annexe 9). L'âge médian des patients au diagnostic de la tumeur primitive était de 54 ans, tandis que celui au diagnostic de CSM était de 61 ans (groupe 75+ ans : 2 380, 19,2%). L'échelle de performance OMS indiquait un statut ambulatoire (score 0-2) pour 7 353 patients (59,4%). Les tumeurs primitives étaient de type triple négatif (HER2-/HR-) chez 1 555 patients (12,6%). Le cancer était métastatique De novo chez 3 541 patients (28,6%) tandis que 7 370 patients (59,6%) présentaient une rechute métastatique 24 mois ou plus après le diagnostic de la tumeur primitive. De multiples sites métastatiques ont été observés chez 46,5% (5 760) personnes et une métastase viscérale existait chez 53,1% (6 574) des patients. Un tiers des patients (4 279, 34,6%) ont été traité dans des centres à forte activité (Tableau 8).

Tableau 8 : Caractéristiques de la population d'analyse lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375).

Caractéristiques	Population d'analyse (n = 12375)		
	N	%	Med [Q1-Q3]
Age (années) au diagnostic de la tumeur primitive			54,0 [45,0-64,0]
Age (années) au diagnostic de CSM			61,0 [51,0-71,0]
Groupes d'âge au diagnostic de CSM			
< 65 ans	7 282	(58,8)	
[65-75[ans	2 713	(22,0)	
≥ 75 ans	2 380	(19,2)	
Echelle de performance			
Score 0-2	7 353	(59,4)	
Score 3-4	474	(3,8)	
Manquant	4 548	(36,8)	
Sous-type tumoral			
HER2+	2 208	(17,8)	
HER2-/HR+	7 791	(63,0)	
HER2-/HR-	1 555	(12,6)	
Manquant	821	(6,6)	
Délai sans métastase (mois) (n = 8834) ¹			70,7 [32,4-135,6]
De novo versus rechute			
<i>De Novo</i> ²	3 541	(28,6)	
Rechute 6 mois – 24 mois	1 464	(11,8)	
Rechute ≥ 24 mois	7 370	(59,6)	
Nombre de sites métastatique ³			
Une	6 615	(53,5)	
Au moins deux	5 760	(46,5)	
Localisation des métastases ⁴			
Osseuse uniquement	6 574	(51,3)	
Au moins une viscérale (hors cérébrale)	372	(3,0)	
Non osseuse, non viscérale (cutanée et ganglionnaire)	1 517	(12,3)	
Au moins une cérébrale	3 290	(26,6)	
Inconnue	622	(5,1)	
Métastase viscérale ⁵			
Présence	6 574	(53,1)	
Absence	5 801	(46,9)	
Activité du centre			
< 1400 inclusions	8 096	(65,4)	
≥ 1400 inclusions	4 279	(34,6)	

CSM : Cancer du Sein Métastatique

¹ Calculé chez les patients avec rechute (hors CSM De Novo).

² 'De novo' si la maladie métastatique a été détectée au moment de la tumeur primitive ou dans les 180 jours suivants.

³ Nombre d'organes dans lesquels une ou plus métastase ont été diagnostiquées dans les 30 jours après le diagnostic du premier site métastatique.

⁴ Sites métastatiques diagnostiqués dans les 30 jours après le diagnostic du premier site métastatique.

⁵ Au moins une métastase viscérale ou cérébrale

La survie globale médiane de la population d'analyse était de 41,5 mois (IC95% [40,5 - 42,4]) (Figure 22). Chez les patients décédés ayant reçu des SPH (n = 1 859), la survie médiane était de 21,1 mois (IC95% [20,3 – 22,4]).

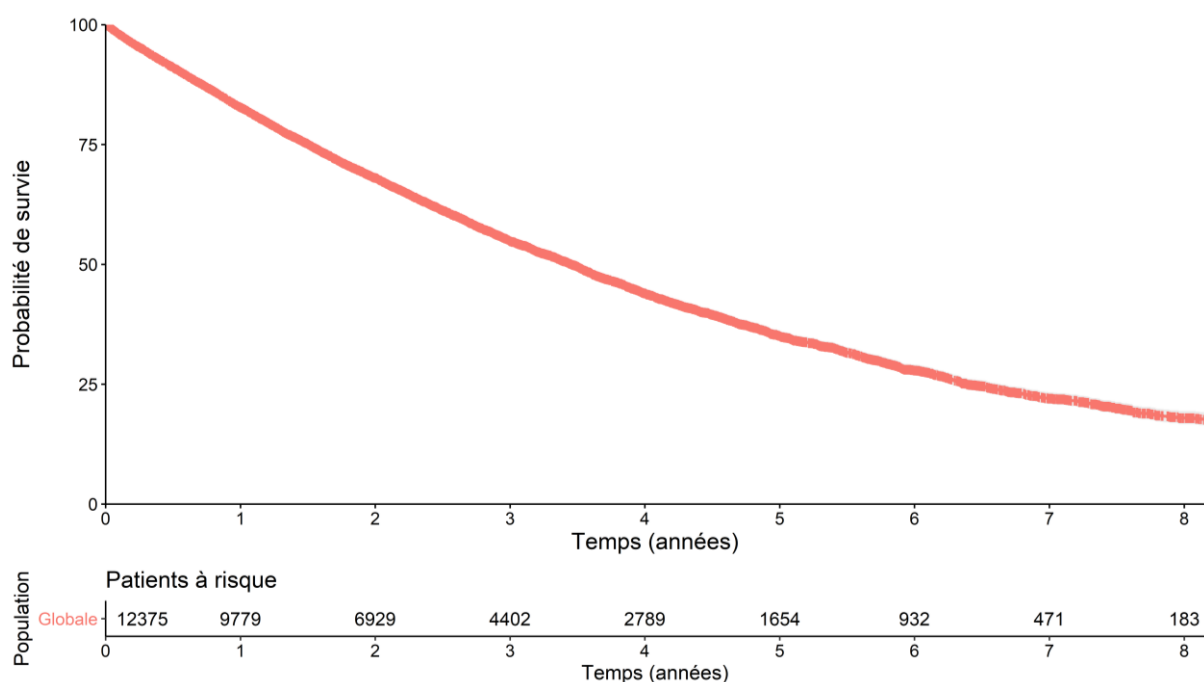


Figure 22 : Survie globale de la population d'analyse issue de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 lors de l'étude du recours aux SPH (n = 12 375). Méthode de Kaplan-Meier.

5.3.2.3 Recours aux soins palliatifs hospitaliers

Le suivi médian de la population d'étude était de 41,5 mois (IC95% [40,5 - 42,5]).

L'incidence cumulée de SPH était de 10,3% à 2 ans (IC95% [9,7 – 10,8]) et 24,8% à 8 ans (IC95% [23,7 – 25,9]) (Figure 23). Les SPH ont été initiés dans les 2 ans après le diagnostic chez plus de la moitié des patients concernés (n = 2 121, 56,8%) (Tableau 9).

Dans le sous-groupe de patients décédés (n = 6 727), l'incidence cumulée de SPH était de 16,4% à 2 ans (IC95% [15,5– 17,3]) et 27,6% à 8 ans (IC95% [26,5 – 28,7]). Chez les patients décédés ayant eu recours aux SPH, le délai médian de décès après SPH était de 20 jours (n = 1 859, Q1-Q3 [9 – 43]).

L'analyse de sensibilité comparant des méthodes de Kaplan-Meier et d'Aalen-Johansen pour l'estimation de la fonction de risque d'incidence cumulée des SPH confirme un biais en cas de non prise en compte du risque compétitif de décès, en particulier à long terme (8 ans) (Annexe 10).

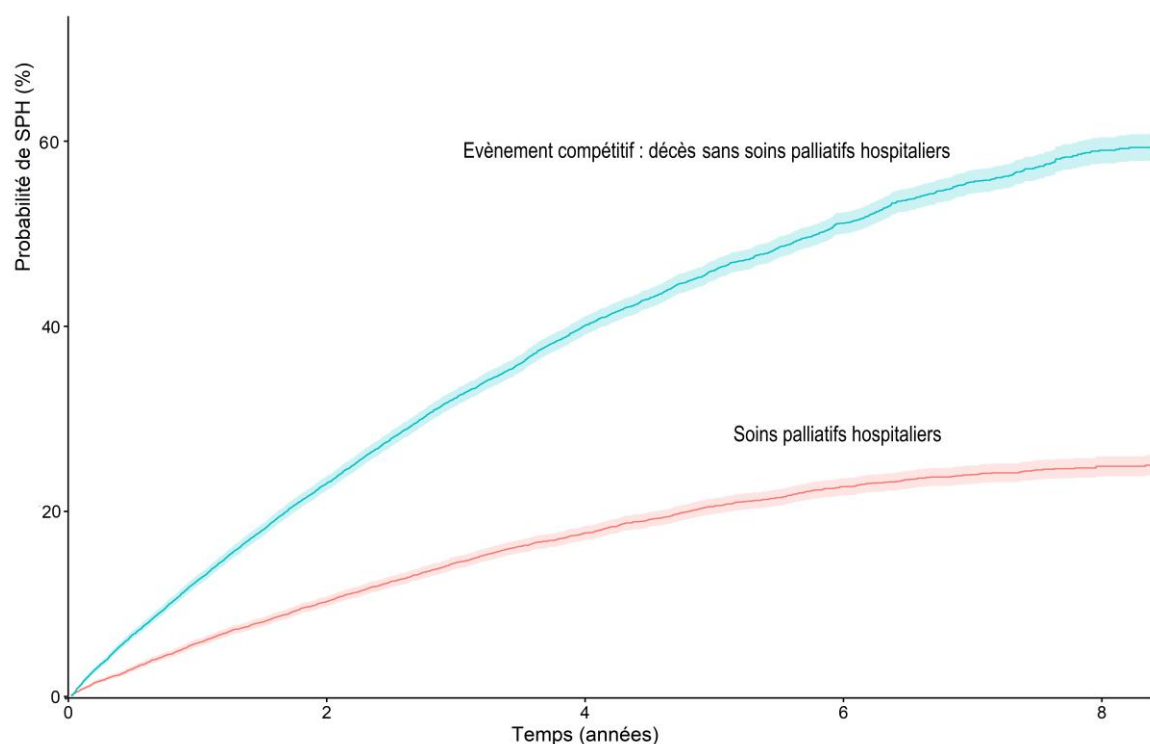


Figure 23 : Incidences cumulées des soins palliatifs hospitaliers (SPH) et des décès sans SPH dans la population d'analyse issue de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 lors de l'étude du recours aux SPH (n = 12 375). Estimateur d'Aalen-Johansen.

Tableau 9 : Premier recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) par année de suivi chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375).

Suivi (Année)			SPH initiés (n = 2 121)	
	N	%	Cumulative N	Cumulative %
1	700	33,0	700	33,0
2	503	23,8	1 203	56,8
3	378	17,8	1 581	74,6
4	232	10,9	1 813	85,5
5	166	7,8	1 979	93,3
6	85	4,0	2 064	97,3
7	38	1,8	2 102	99,1
8	15	0,7	2 117	99,8
9	4	0,2	2 121	100,0

SPH : Soins palliatifs hospitaliers

5.3.2.4 Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers

L'âge au diagnostic de CSM était associé à l'incidence cumulée de SPH à 2 ans et 8 ans après le diagnostic de la première métastase. A court terme (2 ans), le recours aux SPH chez les patients âgés dépendait du sous-type tumoral. Chez les patients avec un CSM triple négatif, les plus âgés avaient une incidence cumulée moins élevée que les plus jeunes (≥ 75 / <65 ans : $\beta = -0,06$; IC95% $[-0,10 ; -0,01]$), ajusté sur le délai sans métastase, le nombre de sites métastatiques, l'atteinte viscérale, l'activité du centre et la période. A l'inverse, chez les patients présentant d'autres sous-types tumoraux, les plus âgés avaient une incidence cumulée plus élevée (≥ 75 / <65 ans : $\beta = 0,03$; IC95% $[0,02 ; 0,05]$). À long terme (8 ans), le recours aux SPH chez les patients âgés dépendait du niveau d'activité du centre. Hors des centres à forte activité, l'incidence cumulée était moins élevée chez les patients âgés (> 65 ans) que chez les plus jeunes ($[65-75[$ / <65 ans $\beta = -0,03$; IC95% $[-0,07 ; -0,01]$; ≥ 75 / <65 ans : $\beta = -0,03$; IC95% $[-0,07 ; -0,01]$), ajusté sur les autres covariables.

Les patients avec un sous-type tumoral triple négatif (HER2-/HR-) avaient tout au long du suivi une incidence cumulée de SPH plus élevée que ceux avec d'autres sous-types tumoraux, ajusté sur le délai sans métastase, le nombre de sites métastatiques, l'atteinte viscérale, l'activité du centre et la période. A 2 ans, cette association dépendait de l'âge. L'augmentation d'incidence en cas de CSM triple négatif était moindre chez les plus âgés (<65 ans : $\beta = 0,14$; IC95% $[0,12 ; 0,16]$; $[65-75[$ ans : $\beta = 0,10$; IC95% $[0,06 ; 0,14]$; ≥ 75 ans : $\beta = 0,05$; IC95% $[0,01 ; 0,10]$). A 8 ans, les patients avec un CSM triple négatif avaient une incidence cumulée de 6 % plus élevée que ceux avec d'autres sous-types tumoraux ($\beta = 0,06$; IC95% $[0,02 ; 0,09]$).

Les caractéristiques de la maladie métastatique telles que le délai sans métastase et le nombre de sites métastatiques étaient associées aux incidences cumulées de SPH. Les patients en rechute métastatique recevaient plus souvent des SPH que ceux avec des CSM De Novo. A court terme (2 ans), cette augmentation atteignait 10% en cas de rechute métastatique précoce ($[6 - 24]$ mois : $\beta = 0,10$ IC95% $[0,08 ; 0,12]$; ≥ 24 mois : $\beta = 0,02$; IC95% $[0,01 ; 0,03]$). La présence de plusieurs sites métastatiques était également associée à des incidences plus élevées tout au long du suivi (2 ans : $\beta = 0,03$; IC95% $[0,01 ; 0,04]$; 8 ans : $\beta = 0,03$; IC95% $[0,01 ; 0,06]$). En revanche, la présence de métastase viscérale n'était pas associée, y compris dans les deux premières années.

Le niveau d'activité du centre était un facteur de recours aux SPH tout au long du suivi. A 2 ans, les patients inclus dans un centre à forte activité avaient en moyenne une incidence 7 % plus élevée que ceux inclus dans les autres centres ($\beta = 0,07$; IC95% $[0,06 ; 0,09]$). A 8 ans, cette augmentation dépendait de l'âge et était plus importante chez les plus âgés (<65 ans :

$\beta=0,11$; IC95% [0,08 ; 0,14] ; [65-75[ans : $\beta=0,15$; IC95% [0,10 ; 0,20] ; ≥ 75 ans : $\beta=0,18$; IC95% [0,12 ; 0,23]). La période d'inclusion n'était associée qu'à 8 ans, avec une incidence plus faible pour les patients inclus plus tardivement (2008-2011 : $\beta=-0,02$; IC95% [-0,04 ; -0,01] ; 2012-2016 : $\beta=-0,04$; IC95% [-0,06 ; -0,01]) (Tableau 10 ; Tableau 11).

L'analyse de sensibilité à 5 ans retrouve la modification de l'association entre l'âge et les SPH par le sous-type tumoral. A ce temps-là, l'âge n'est plus associé au recours aux SPH et le sous-type tumoral n'est associé à une augmentation des SPH que chez les moins de 65 ans. Les autres résultats sont comparables à ceux rapportés pour l'analyse à 2 ans (Annexe 11).

Tableau 10 : Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers (SPH) à 2 ans chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375). Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations de la fonction d'incidence cumulée comme variable dépendante.

Caractéristiques	β [95% CI]	p
Intercept ¹	0,01 [0,00 ; 0,01]	0,01
Age au diagnostic de CSM (réf. <65 ans)		0,04
HER2-/HR- ²		0,08
[65-75[ans	-0,04 [-0,08 ; 0,01]	0,08
≥ 75 ans	-0,06 [-0,10 ; -0,01]	0,01
Autres sous-types tumoraux		0,04
[65-75[ans	0,01 [-0,01 ; 0,02]	0,65
≥ 75 ans	0,03 [0,02 ; 0,05]	<0,01
Sous-type tumoral (réf. Autres sous-types)		
<65 ans ²		
HER2-/HR-	0,14 [0,12 ; 0,16]	<0,01
[65-75[ans		
HER2-/HR-	0,10 [0,06 ; 0,14]	<0,01
≥ 75 ans		
HER2-/HR-	0,05 [0,01 ; 0,10]	0,02
Délai sans métastase (réf. de novo ³)		<0,01
[6 – 24] mois	0,10 [0,08 ; 0,12]	<0,01
≥ 24 mois	0,02 [0,01 ; 0,03]	<0,01
Nombre site métastatique (réf. Un)		
Deux ou plus	0,03 [0,01 ; 0,04]	<0,01
Métastase viscérale (réf. Absence)		
Présence	0,01 [-0,01 ; 0,03]	0,07
Activité centre (réf. < 1400 inclusions)		
≥ 1400 inclusions	0,07 [0,06 ; 0,09]	<0,01
Période d'inclusion (réf. 2008-2011)		
2012-2016	0,01 [-0,01 ; 0,02]	0,05

CSM : Cancer du Sein Métastatique ; HER2- : "Human Epidermal growth factor receptor 2-negative" ; HR- : « Hormonal Receptor-negative » ;

¹ Sous-groupe de patients avec toutes les caractéristiques de référence (<65 ans, sous-type non triple négatif, CSM De Novo, un seul site métastatique, non viscéral, inclus entre 2008 et 2011 dans un centre à faible activité) ;

² Interaction âge*centre recrutement : $p < 0,01$

³ 'De novo' si métastase dès le diagnostic de tumeur primitive ou dans les 180 jours.

Tableau 11 : Facteurs associés à l'incidence cumulée des soins palliatifs hospitaliers (SPH) à 8 ans chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12375). Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations de la fonction d'incidence cumulée comme variable dépendante.

Caractéristiques	β [95% CI]	p
Intercept ¹	0,22 [0,18 ; 0,25]	<0,01
Age au diagnostic de CSM (réf. <65 ans)		
Activité centre < 1400 inclusions²		<0,01
[65-75[ans	-0,03 [-0,07 ; -0,01]	0,04
≥ 75 ans	-0,03 [-0,07 ; -0,01]	0,04
Activité centre ≥ 1400 inclusions		0,27
[65-75[ans	0,01 [-0,04 ; 0,06]	0,70
≥ 75 ans	0,03 [-0,02 ; 0,08]	0,19
Sous-type tumoral (réf. Autres sous-types)		
HER2-/HR-	0,06 [0,02 ; 0,09]	<0,01
Délai sans métastase (réf. <i>de novo</i>³)		0,04
[6 – 24] mois	0,04 [0,01 ; 0,08]	0,04
≥ 24 mois	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,02
Nombre site métastatique (réf. Un)		
Deux ou plus	0,03 [0,01 ; 0,06]	0,02
Métastase viscérale (réf. Absence)		
Présence	-0,02 [-0,05 ; 0,01]	0,11
Activité centre (réf. < 1400 inclusions)		
<65 ans ²		
≥ 1400 inclusions	0,11 [0,08 ; 0,14]	<0,01
[65-75[ans		
≥ 1400 inclusions	0,15 [0,10 ; 0,20]	<0,01
≥75 ans		
≥ 1400 inclusions	0,18 [0,12 ; 0,23]	<0,01
Période d'inclusion (réf. 2008-2011)		
2012-2016	-0,04 [-0,06 ; -0,01]	<0,01

CSM : Cancer du Sein Métastatique ; HER2- : "Human Epidermal growth factor receptor 2-negative" ; HR- : « Hormonal Receptor-negative »;

¹ Sous-groupe de patients avec toutes les caractéristiques de référence (<65 ans, sous-type non triple négatif, CSM De Novo, un seul site métastatique, non viscéral, inclus entre 2008 et 2011 dans un centre à faible activité) ;

² Interaction âge*centre recrutement : p=0,02

³ 'De novo' si métastase dès le diagnostic de tumeur primitive ou dans les 180 jours.

5.3.2.5 Facteurs associés au temps moyen de suivi après des soins palliatifs hospitaliers

Le niveau d'activité du centre était associé au temps de suivi après des SPH. Les patients inclus dans un centre à forte activité étaient suivis en moyenne 31 jours de plus que ceux inclus dans les autres centres, ajusté aux autres covariables ($\beta = 31,3$; IC95% [21,5 ; 41,2]) (Tableau 12).

Les autres caractéristiques liées au patient, à la tumeur primitive et à la maladie métastatique n'étaient pas associées à cet indicateur.

Tableau 12: Facteurs associés au temps moyen de suivi (jours) après recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12375). Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations du « temps moyen de suivi après SPH » (« Expected Length of Stay », ELOS) comme variable dépendante.

Caractéristiques	β [95% IC] ¹	p
Intercept ¹	22,2 [-8,3 ; 36,0]	<0,01
Age au diagnostic de CSM (réf. <65 ans)		0,70
[65-75[ans	-1,7 [-13,5 ; 10,1]	0,77
≥ 75 ans	5,2 [-7,2 ; 17,5]	0,41
Sous-type tumoral (réf. Autres sous-types)		
HER2-/HR-	-11,6 [-26,4 ; 3,2]	0,12
Délai sans métastase (réf. De novo ²)		0,23
[6 – 24] mois	-8,2 [-24,8 ; 8,4]	0,33
≥ 24 mois	-9,9 [-20,6 ; -0,8]	0,07
Nombre site métastatique (réf. Un)		
Deux ou plus	-1,4 [-10,0 ; 12,9]	0,80
Métastase viscérale (réf. Absence)		
Présence	-2,3 [-13,7 ; 9,2]	0,70
Activité centre (réf. < 1400 inclusions)		
≥ 1400 inclusions	31,3 [21,5 ; 41,2]	<0,01
Période d'inclusion (réf. 2008-2011)		
2012-2016	3,4 [-6,6 ; 13,4]	0,50

CSM : Cancer du Sein Métastatique ; HER2- : "Human Epidermal growth factor receptor 2-negative" ; HR- : « Hormonal Receptor-negative »;

¹ Sous-groupe de patients avec toutes les caractéristiques de référence (<65 ans, sous-type non triple négatif, CSM De Novo, un seul site métastatique, non viscéral, inclus entre 2008 et 2011 dans un centre à faible activité) ;

² 'De novo' si métastase dès le diagnostic de tumeur primitive ou dans les 180 jours

6 Discussion et perspectives

Dans ce dernier chapitre, les principaux résultats des deux analyses sont tout d'abord synthétisés.

Nous avons ensuite synthétisé puis discuté 1) les apports des données descriptives du recours aux SPH à partir des données observées d'incidence cumulée et de délai de décès après SPH, et 2) les déterminants sociodémographiques, socioéconomiques, liés au cancer et liés aux soins de l'incidence cumulée et du temps moyen de suivi après SPH.

Enfin, sont abordées les forces et les limites des études ainsi que des perspectives dans les domaines de la pratique clinique, de l'enseignement, de la recherche et de l'organisation des soins.

6.1 Principaux résultats

6.1.1 Patients des registres de Gironde avec cancer incident en 2014

Le 25^{ème} percentile de la survie globale des 8 424 patients des registres analysés était de 18,6 mois (IC95% [16,9 – 19,9]) dans la population d'analyse, 52,1 mois (IC95% [50,5 – 53,2]) dans le sous-groupe favorable, et 2,5 mois (IC95% [2,3 – 2,9]) dans celui défavorable.

A 4 ans (48 mois), l'incidence cumulée de SPH était de 16,7% (IC95% [15,9– 17,5]) dans l'échantillon, 47,3% (IC95% [45,0 – 49,6]) dans le sous-groupe avec cancer à pronostic défavorable (n = 6 582) et 7,9% (IC95% [7,2 – 8,5]) dans celui avec cancer à pronostic favorable (n = 1 842). Près de 80% des SPH ont été débutés dans les 3 premières années après le diagnostic pour les patients avec cancer à pronostic favorable et dans les 2 premières années pour ceux à pronostic défavorable

Parmi les patients décédés (n = 3 324), la survie médiane était de 11,2 mois (IC95% [10,5 – 12,2]). L'incidence cumulée de SPH à 4 ans était de 40,3% (IC95% [38,6- 42,0]). Parmi ceux ayant eu recours aux SPH (n = 1 375), le délai médian de décès après SPH était de 24 jours (n = 1375, Q1-Q3, 11 - 50).

Plusieurs facteurs associés à l'incidence cumulée des SPH ont été mis en évidence dans cette analyse. Ces associations dépendaient toutes du pronostic tumoral et étaient comparables à 2 et 4 ans. La localisation tumorale, le statut universitaire du centre, le lieu de résidence et l'âge avancé étaient, par ordre décroissant, associés aux plus fortes variations.

Sur le plan sociodémographique et socioéconomique, l'âge avancé était associé à des SPH plus fréquents en cas de cancer à pronostic favorable. Pour les patients âgés de 75 ans et plus, cette augmentation était deux fois plus élevée dans les centres universitaires (8% contre

4% hors de ces centres, à 4 ans). Un bon niveau socioéconomique favorisait le recours des patients avec cancer à pronostic favorable. Enfin, un lieu de résidence rural était associé à 9% de recours en moins à 4 ans pour les patients avec cancer à pronostic défavorable.

Sur le plan tumoral, dans chaque strate d'analyse, les patients atteints d'un cancer prostatique ou mammaire recevaient moins fréquemment des SPH que le sous-groupe tumoral de référence (autres tumeurs solides hors poumon, colon-rectum et SNC). A l'inverse, les patients atteints d'un cancer du poumon y avaient plus souvent recours (jusqu'à 14% de plus à 4 ans dans le sous-groupe à pronostic tumoral favorable). Les patients avec tumeurs du SNC à pronostic favorable (bas grade) et ceux avec hémopathies malignes à pronostic défavorable (leucémies aiguës myéloïdes et syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes) recevaient moins souvent des SPH que les sous-groupes tumoraux de référence de chaque strate (respectivement 10% et 12% de moins à 4 ans).

Les patients des centres universitaires avaient une incidence cumulée plus élevée que ceux traités ailleurs. Dans le sous-groupe tumoral favorable, cette augmentation concernait tous les patients mais était deux fois plus élevée pour les 75 ans et plus que pour les moins de 65 ans (+ 7% *versus* +3% à 4 ans). Elle ne concernait que les patients âgés (65 ans et plus) dans le sous-groupe tumoral défavorable.

Enfin, le genre et la localisation tumorale étaient prédictifs de la précocité de recours aux SPH. Les femmes avaient un recours plus précoce que les hommes (6,5 à 11,5 jours de suivi en plus en moyenne selon le pronostic tumoral). Les tumeurs du SNC de haut grade ont conduit à un recours plus précoce de 58,6 jours en moyenne par rapport aux cancers à pronostic défavorable de référence.

6.1.2 Patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016

La survie globale médiane des 12 375 patients avec cancer du sein métastatique issus de la cohorte ESME-CSM était de 41,5 mois (IC95% [40,5 - 42,4]) après diagnostic de la première métastase.

L'incidence cumulée de SPH était de 10,3% à 2 ans (IC95% [9,7 – 10,8]) et 24,8% à 8 ans (IC95% [23,7 – 25,9]). La moitié des SPH ont été initiés dans les 2 ans après le diagnostic de la première métastase.

Dans le sous-groupe de patients décédés (n = 6 727), la survie médiane était de 21,1 mois (IC95% [20,3 – 22,4]). L'incidence cumulée de SPH était de 16,4% à 2 ans (IC95% [15,5– 17,3]) et 27,6% à 8 ans (IC95% [26,5 – 28,7]). Parmi ceux ayant eu recours aux SPH (n = 1 859), le délai médian de décès après SPH était de 20 jours (Q1-Q3 [9 – 43]).

Plusieurs facteurs prédictifs de l'incidence cumulée des SPH ont été mis en évidence dans cette analyse. Les associations dépendaient de la période de suivi. Le niveau d'activité du centre et le sous-type tumoral étaient, par ordre décroissant, associés aux plus fortes variations.

L'âge au diagnostic du CSM influençait le recours aux SPH à court et long terme. A court terme (2 ans), seul le grand âge (≥ 75 ans) était associé aux SPH et cette association dépendait du sous-type tumoral. Les patients de 75 ans et plus avec CSM triple négatif avaient moins souvent recours aux SPH (- 7%) tandis que ceux avec d'autres sous-types tumoraux en recevaient plus souvent (+3%). A long terme (8 ans), un âge de 65 ans et plus était associé à moins de SPH uniquement hors des centres à forte activité, les patients âgés de ces centres ayant, en moyenne, 3% de recours en moins que les plus jeunes.

Le sous-type tumoral triple négatif était associé à une augmentation de l'incidence des SPH à court et long termes. A court terme, cette association dépendait de l'âge et était d'autant plus importante que les patients étaient jeunes (jusqu'à 14% en plus pour les moins de 65 ans).

Concernant la maladie métastatique, une rechute métastatique était également associée à plus de SPH qu'un CSM *De Novo* et ce, tout au long du suivi. L'augmentation était maximale à 2 ans et en cas de rechute métastatique précoce (+10%). La présence d'au moins deux sites métastatiques était également associée à plus de SPH tandis que la présence de métastase viscérale ne l'était pas.

Enfin, un haut niveau d'activité du centre était associé à plus de recours aux SPH à court et long termes. A long terme, cette augmentation était d'autant plus importante que le patient était âgé au diagnostic du CSM. L'incidence était ainsi jusqu'à 18% plus importante pour les patients de plus 75 ans pris en charge dans les centres les plus actifs par rapport à ceux de la même tranche d'âge pris en charge dans des centres moins actifs.

Enfin, seul le niveau d'activité du centre était un déterminant de la précocité du recours aux SPH dans cette population, le recours étant plus précoce dans les CLCC à forte activité.

6.2 Probabilité et précocité du recours aux soins palliatifs hospitaliers

Ce travail a estimé les incidences cumulées du recours aux SPH chez des patients avec cancer à l'échelle d'un département (Gironde) et chez des patients avec CSM à l'échelle nationale.

L'incidence cumulée de SPH à 4 ans chez les patients des registres des cancers de Gironde (16,7%) est proche de celle décrite pour la population européenne avec cancer (19,1%) (158). L'incidence estimée dans le sous-groupe des patients décédés (40,3%) était moins élevée que

celles rapportées au plan national chez des patients décédés par cancer (52% à 57%). La période de recrutement plus courte de ces études (2 ans) a pu sélectionner des patients décédés plus précocement et donc plus graves (9, 40). La méthodologie de ce travail a de plus limité le biais lié au risque compétitif de décès. Chez les patients issus de la cohorte ESME-CSM, l'incidence cumulée de SPH à 8 ans (24,8%) est plus élevée que celle rapportée aux Etats-Unis chez les patients avec CSM (18,2%). Une période d'étude plus récente et des différences liées au système de santé peuvent expliquer ce résultat (136). Elle est en revanche moins élevée que celle estimée à 4 ans dans le sous-groupe avec cancer défavorable issu des registres (47,3%). Ce résultat suggère un recours moindre aux SPH en cas de CSM qu'en cas d'autres cancers avancés. La comparaison de l'incidence des SPH chez les patients décédés par CSM (27,6%) avec la littérature conforte cette hypothèse. Elle est inférieure à celles rapportées pour la population de femmes décédées par cancers génitaux (64,6%) ou par cancers pulmonaires métastatiques (70,6%) (9, 40, 159). Ces différences peuvent témoigner de survies et de besoins variables selon les localisations tumorales (58). L'hétérogénéité des populations d'étude dans la littérature limitent néanmoins ces comparaisons (160). Des études en population globale avec cancer restent utiles afin d'identifier les disparités d'accès aux SPH entre localisations tumorales (160). Mais cette hétérogénéité soutient le développement d'études spécifiques à chaque cancer, en particulier pour l'étude des facteurs tumoraux et de ceux liés aux soins.

Enfin, les deux analyses de ce travail confirment des SPH encore majoritairement initiés moins d'un mois avant le décès (phase terminale). Malgré un recrutement plus récent de nos échantillons, les résultats sur ce point sont comparables aux données plus anciennes (109, 161). L'actualisation régulière reste néanmoins nécessaire du fait de l'évolution constante de l'organisation des SPH en cancérologie vers un modèle de soins de plus en plus intégrés (24, 109).

6.3 Facteurs prédictifs du recours aux soins palliatifs hospitaliers

Les facteurs associés au recours aux SPH mis en évidence dans ce travail sont sociodémographiques (âge, sexe), socioéconomiques (EDI, lieu de résidence), liés à la tumeur (localisation et pronostic tumoral) ou aux soins (statut universitaire ou niveau d'activité du centre).

6.3.1 Sociodémographiques

Les analyses ont tout d'abord mis en évidence que l'âge avancé est un déterminant de recours plus fréquent aux SPH. Cette association dépend néanmoins de la sévérité du cancer et du type de centre de prise en charge. De manière générale, les patients âgés atteints par les cancers les plus favorables (cancer à pronostic favorable des registres et CSM non triple

négalif de la cohorte ESME) avaient plus souvent recours aux SPH. Cette augmentation est retrouvée dans les premières années de suivi, probablement du fait que l'âge est un facteur de morbidité et de décès précoce en cas de cancer (162, 163). Ce travail identifie en revanche un accès restreint à long terme pour les patients âgés avec CSM pris en charge dans les CLCC les moins actifs. Une survie diminuée pourrait expliquer un moindre recours à long terme aux SPH pour les patients âgés. Néanmoins cette diminution d'incidence n'est pas retrouvée dans les centres à forte activité, suggérant des pratiques différentes entre les deux types de centre. Une externalisation plus fréquente des patients âgés ou avec de nombreuses comorbidités par les centres à faible activité est notamment rapportée (124, 164). La littérature décrit un accès restreint des personnes âgées (avec ou sans cancer) aux structures de SPH (78, 106-118). Ce travail complète ces données et précise les liens entre l'âge et l'offre de soins. Il incite à étudier plus précisément les déterminants organisationnels du recours aux SPH chez les patients âgés avec cancer (149).

Les analyses n'ont en revanche pas identifié de différence d'incidence des SPH liée au sexe. Certaines études qualitatives, essentiellement américaines, suggèrent pourtant des attentes en soins de confort chez les femmes pouvant favoriser l'accès aux soins palliatifs. Ces études portaient sur les soins palliatifs délivrés en phase terminale. Aux Etats-Unis, ces soins terminaux sont principalement délivrés à domicile (79, 106, 165). Nos résultats apportent des données plus généralisables aux structures hospitalières et au système de santé français. Les données qualitatives rapportant un dialogue sur les soins palliatifs plus facile pour les femmes peuvent en revanche expliquer la plus grande précocité du recours observée chez les patientes des registres (79, 165, 166). Cependant, bien que cette analyse tienne compte des localisations et pronostics tumoraux, des différences d'âge et de comorbidités entre hommes et femmes ne peuvent être exclues. Une analyse des relations causales entre le genre, le recours aux SPH et les facteurs de confusion potentiels est nécessaire pour préciser le rôle de ce facteur dans la précocité d'accès aux SPH.

6.3.2 Socioéconomiques

Ce travail met de plus en évidence des disparités socioéconomiques dans le recours aux SPH. L'analyse de l'EDI chez les patients des registres montre une incidence de SPH plus faible pour les patients défavorisés en cas de pronostic tumoral favorable. La littérature américaine rapporte un accès restreint pour les patients à faible revenu et avance des hypothèses de différences culturelles et de craintes de surcoûts liés aux soins (120, 123). Ce constat n'était pas retrouvé jusque-là en Europe (88). L'étude en question n'était cependant pas stratifiée sur le pronostic tumoral (158). Les résultats de ce travail suggèrent que le recours aux SPH des plus démunis dépend de la gravité du cancer et serait moins fréquent en cas de cancer

favorable. Il est possible que les influences culturelles et les enjeux financiers qui interviennent dans l'accès aux soins dépendent de la gravité de la maladie.

En complément des données de niveau socioéconomique, l'analyse des patients des registres identifie des disparités sociogéographiques. Parmi les patients avec cancer à pronostic défavorable, ceux vivant en zone rurale ont moins souvent recours aux SPH que les patients urbains. Ce résultat au niveau départemental peut être rapproché de l'incidence plus élevée retrouvée au niveau national chez les patients de la cohorte ESME pris en charge par des CLCC à forte activité. Ces centres sont souvent implantés dans de plus grandes agglomérations. La littérature internationale rapportait déjà un meilleur accès aux soins anticancéreux pour les patients urbains (116, 153, 167). Des difficultés d'accès aux structures de soins palliatifs spécialisés pour les patients ruraux étaient également observées dans le monde (88). En France, des différences de disponibilité en structures de SPH ont été soulignées en 2014, en particulier dans les départements à prédominance rurale (8). Ce travail confirme l'existence de disparités de recours aux SPH en France liées au lieu de vie. Il met en évidence que ces disparités sont limitantes pour les patients atteints par les cancers les plus graves. Ces données invitent à harmoniser l'implantation des structures au niveau national et départemental.

6.3.3 Liés au cancer

Les analyses montrent de plus que les caractéristiques du cancer au diagnostic telles que son pronostic ou sa localisation sont parmi les déterminants associés aux plus fortes variations d'incidence cumulée de SPH. Les caractéristiques en lien avec un pronostic défavorable sont ainsi prédictives d'un recours plus fréquent. Ainsi, chez les patients des registres ayant toutes les caractéristiques de référence (intercept), les SPH sont six fois plus fréquents en cas de pronostic défavorable. Chez les patients avec CSM, les caractéristiques tumorales de mauvais pronostic (sous-type tumoral triple négatif, rechute métastatique, sites métastatiques multiples) sont associées à une augmentation de l'incidence de ces soins. Ces incidences plus élevées sont cohérentes avec des besoins identifiés comme plus importants en cas de cancer rapidement évolutif. Les symptômes sont rapportés plus nombreux et les vécus psycho-affectifs plus intenses (3). Ils sont également en lien avec les recommandations préconisant de recourir aux SPH en cas de cancer avancé (33, 34).

L'étude des patients des registres montre par ailleurs que la localisation tumorale est fortement prédictive du recours aux SPH. Ce résultat rejoint les différences d'incidence constatées selon les cancers dans la littérature et discutées précédemment. Dans ce travail, cette association est retrouvée quel que soit le pronostic tumoral. Des différences de symptômes, de comorbidités mais aussi d'organisation des soins peuvent aussi participer à ces différences.

L'analyse suggère ainsi que les patients avec cancer du poumon recevraient plus de SPH que les autres tumeurs solides en référence. La prise en charge palliative des patients avec cancer du poumon est de fait le modèle de soins palliatifs intégrés en oncologie le plus ancien (27). Le moindre recours aux SPH observé pour les autres localisations n'est pas nécessairement synonyme de besoins non satisfaits. Cependant, le recours moins fréquent des patients atteints d'hémopathies malignes à pronostic défavorable étudiées dans ce travail (leucémies aiguës myéloïdes et syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes) interpelle. Les symptômes liés à l'insuffisance médullaire telles que la fatigue, la douleur, la dyspnée, les saignements, les infections, les mucites, le délire, la somnolence, ou encore les nausées et vomissements sont en effet fréquents (168-170). Ce travail montre que l'accès restreint aux soins palliatifs spécialisés décrit au niveau international pour ces patients existe également en France et concerne les patients les plus graves (19, 106, 109, 132, 133, 169). Ces patients sont pourtant souvent hospitalisés en fin de vie (135, 168). Les auteurs évoquent des divergences entre hématologues et équipe de soins palliatifs concernant notamment les objectifs de traitement, des difficultés d'évaluation pronostique et un manque de formation pour expliquer ce constat (171).

Enfin, la localisation tumorale est aussi un déterminant de la précocité de recours aux SPH. Le recours plus précoce en cas de tumeur du SNC de haut grade par rapport aux autres tumeurs solides métastatiques (hors poumon, colo-rectum, sein et prostate) illustre probablement les disparités d'évolution de chaque localisation tumorale. Des pertes fonctionnelles invalidantes, cognitives et motrices, surviennent précocement dans le parcours de soins des tumeurs cérébrales de haut grade (172, 173). Les pertes fonctionnelles et handicap sont décrits comme un facteur important de recours aux SPH (87). Ce travail met en évidence le parcours de soins particulier des patients avec tumeur du SNC de haut grade par rapport à celui des patients avec cancer solide métastatique.

Ces données obtenues au niveau départemental orientent vers des études plus larges sur les déterminants liés au cancer, en particulier ceux liés aux hémopathies malignes et aux tumeurs du SNC (168).

6.3.4 Liés aux soins

Enfin, ce travail montre l'importance des caractéristiques des centres telles que le statut universitaire et le niveau d'activité pour le recours aux SPH.

Le statut universitaire du centre de prise en charge est prédictif d'un recours plus fréquent aux SPH chez les patients des registres. Cette augmentation est observée quel que soit le pronostic tumoral et, pour le sous-groupe favorable, quel que soit l'âge au diagnostic. D'autres caractéristiques que le type de patient ou de cancer pris en charge dans ces centres sont

probablement impliquées. Une meilleure disponibilité des structures de soins palliatifs et une collaboration plus étroite avec les équipes référentes du patient dans les centres universitaires sont notamment décrites (174). Le statut du centre avait déjà été rapporté comme un déterminant de l'accès aux traitements du cancer (153, 175). Ce travail montre qu'il intervient également dans l'accès aux SPH. L'augmentation du recours aux SPH de ces centres est par ailleurs d'autant plus importante que les patients sont âgés. Ce résultat illustre les liens entre facteurs médicaux et organisationnels dans l'étude de l'accès aux soins. Une orientation plus fréquente des patients âgés en situation palliative vers les centres universitaires est probable du fait de leur meilleure capacité à prendre en charge les fragilités liées à l'âge. Cette observation incite à améliorer autant que possible les capacités de prises en charge hors des centres universitaires afin de limiter les ruptures de parcours de soins.

L'étude du niveau d'activité des CLCC au niveau national complète ces données obtenues à l'échelon départemental (Gironde). Elle montre que les disparités de recours liées au centre existent également entre les centres universitaires (CLCC). Elle met en évidence que les plus actifs des CLCC favorisent la fréquence du recours aux SPH. Ils favorisent également la précocité de ce recours. Dans le contexte d'évolution permanente des modèles de SPH, il est probable que ces centres aient une offre de soins palliatifs spécialisés plus diversifiée, intégrant notamment des hôpitaux de jour de soins palliatifs connus pour faciliter le recours précoce (36, 174, 176). Comme pour le statut universitaire, l'augmentation d'incidence liée au niveau d'activité est d'autant plus importante que les patients sont âgés suggérant une moindre externalisation des patients âgés traités dans les principaux CLCC.

6.4 Forces

Plusieurs forces de ce travail peuvent être soulignées. Elles concernent essentiellement les populations d'étude, les méthodes statistiques et les données utilisées.

Tout d'abord, les échantillons étudiés sont comparables aux populations cibles de ce travail garantissant une bonne validité externe. L'échantillon de patients avec cancers issu de données exhaustives des registres de la Gironde est représentatif de la population française avec cancers. La population de cette étude est comparable en termes d'âge, de sex-ratio et de localisation des cancers à la population française avec cancer en 2014 (53, 177). La distribution de la version française de l'EDI est homogène dans notre échantillon. Un cinquième de notre population vit en milieu rural, ce qui est proche des données nationales (178). Enfin, un tiers de notre échantillon est traité dans un centre universitaire en cohérence avec leur proportion parmi les établissements hospitaliers traitant les patients avec cancer en France (179). A notre connaissance, cette étude est la seule à étudier le recours aux SPH à

partir d'un échantillon incluant des patients non décédés, plus représentatif de la population à risque de nécessiter ces soins.

L'échantillon d'analyse issu de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 est comparable en termes d'âge, de sous-type tumoral et de maladie métastatique à la population de la cohorte déjà décrite dans la littérature (52). La survie globale médiane de notre échantillon (41,5 mois) est légèrement supérieure à celle précédemment rapportée pour cette cohorte (39,5 mois), probablement du fait de la période d'inclusion plus récente (148, 180).

La prise en compte du risque compétitif de décès dans les analyses constitue une autre force de cette étude. Cette modélisation a permis de prendre en compte la différence de probabilité pour le recours à ces soins entre les patients perdus de vue et ceux décédés. Cette méthodologie a amélioré l'estimation de l'incidence cumulée des SPH, en particulier dans les sous-groupe où les décès étaient nombreux. De façon plus générale, elle est adaptée à l'étude d'évènements relatifs au parcours de soins au sein d'une population exposée au risque de décès. D'autres points méthodologiques tels que le suivi à long terme et le grand nombre de patients inclus ont amélioré la détection des variations d'association dans le temps et dans les différents sous-groupes.

Enfin, cette étude s'appuie sur des données de qualité. Les registres des cancers permettent l'identification valide et exhaustive des cas de cancers tandis que la cohorte ESME assure l'inclusion de cas vérifiés de cancer. Les données issues de ces bases sont contrôlées annuellement. Par ailleurs, les données populationnelles des registres et de vie réelle de la cohorte ESME se rapprochent de la réalité des caractéristiques des populations cibles de ce travail et du recours aux SPH en pratique clinique courante.

6.5 Limites

Certaines limites sont néanmoins à discuter. Elles concernent essentiellement l'évènement d'intérêt, la démarche prédictive ainsi que la définition ou certains facteurs explicatifs.

Concernant l'évènement d'intérêt, certaines prises en charge palliatives interdisciplinaires ont pu ne pas être prises en compte, soit par manque de codage « Z515 », soit par survenue après la période de suivi. L'identification de l'activité en soins palliatifs à partir des données du PMSI était historiquement décrite comme sous-évaluée (181, 182). Cependant, l'utilisation depuis 2004 de la classification des séjours hospitaliers à partir des données PMSI afin de procéder au paiement forfaitaire de ces séjours a soutenu une amélioration de l'utilisation du code Z515 ces dernières années, en particulier dans les services de Médecine, Chirurgie et Obstétrique (MCO) (183). Deux récentes études basées sur l'identification des SPH à partir du code Z515 (données SNDS) montrent des proportions

de patients décédés par cancer ayant eu recours aux SPH de 52 % et 57 % respectivement (9, 40). Ces estimations sont supérieures à la proportion de patients décédés en 2014 du fait de maladies avec déclin rapide (dont les cancers) pouvant relever de soins palliatifs (48 %) (8). Ces résultats suggèrent une validité correcte du code Z515 sur la période d'étude et pour la population de ce travail.

Une sous-déclaration des prises en charge palliatives entraînerait néanmoins un biais d'information. Ce biais serait a priori non différentiel, concernant indifféremment les « exposés » et « non-exposés », pour les facteurs sociodémographiques et socioéconomiques. Il conduirait alors à une sous-estimation de la variation d'incidence associée à ces facteurs. En revanche, une sous-déclaration systématique des Z515 au sein de certaines spécialités ou de certains établissements ne peut être exclue. Un tel biais pourrait dans ce travail participer par exemple à la diminution d'incidence cumulée associée aux hémopathies malignes ou aux centres non universitaires. La surestimation des codages Z515 est quant à elle peu probable au vu de la littérature existante sur le sujet et des contrôles sur échantillons de dossier réalisés annuellement auprès des établissements.

Par ailleurs, il faut noter que le code « Z515 » ne prend pas en compte les interventions ou consultations palliatives non interdisciplinaires (engageant moins de trois soins de support au cours d'un séjour). Les recommandations de prise en charge interdisciplinaire des patients avec cancer soutiennent l'étude des SPH tels que définis par le code « Z515 » (34). Les consultations non interdisciplinaires ne sont pas à ce jour prises en compte dans les études existantes en France sur les SPH (9, 40). Elles restent néanmoins d'intérêt pour des travaux ultérieurs, en complément de l'étude du « Z515 ».

Enfin, la distinction entre équipe de soins de support et de soins palliatifs n'a pu être faite dans ce projet, les deux équipes pouvant délivrer des soins interdisciplinaires et spécialisés chez les patients en phase palliative relevant du codage « Z515 ». L'intitulé « soins de support » a été rapporté comme pouvant favoriser l'accès précoce. La plus grande fréquence des services de soins de support par rapport aux services de soins palliatifs dans les centres universitaires aurait pu induire une plus grande précocité de recours dans ces centres lors de l'analyse des patients des registres. Mais cette association n'a pas été retrouvée. Une différence d'implantation entre soins de support et soins palliatifs selon l'activité des CLCC pourrait expliquer la plus grande précocité des SPH retrouvée dans les CLCC les plus actifs lors de l'analyse des patients ESME. A notre connaissance, une telle différence d'implantation n'a pas été décrite à ce jour.

La démarche de cette étude étant prédictive, les associations identifiées ne peuvent être interprétées comme des liens causaux entre les facteurs explicatifs et le recours

aux SPH. Pour cela, certains éléments de la causalité tels que le caractère directionnel de l'association, l'antériorité de la cause sur ses effets et les connaissances physiopathologiques devraient être pris en compte dans le choix des covariables. En particulier, l'absence de certains facteurs de confusion dans nos analyses tels que les comorbidités, les traitements antérieurs ou la situation familiale limite une telle démarche analytique.

Par ailleurs, la multiplication des tests statistiques du fait notamment de la stratification des analyses ou de l'étude à plusieurs temps de suivi a pu augmenter le risque de conclure à tort à une différence significative.

Concernant les variables explicatives, la définition de la variable « pronostic tumoral » ayant permis la stratification des analyses sur le pronostic tumoral des patients des registres est sujette à discussion. L'utilisation d'une définition basée sur la survie nette attendue à 5 ans pour l'ensemble des localisations aurait par exemple pu être utilisée afin d'harmoniser la méthode entre tumeurs solides et hémopathies malignes. Elle aurait cependant limité la comparaison des résultats de cette analyse avec ceux obtenus chez les patients atteints de CSM. Par ailleurs, un seuil différent de survie nette à 5 ans aurait pu être utilisé pour définir les hémopathies malignes de pronostic défavorable. Un seuil plus élevé aurait exposé au risque de surestimer l'éventuelle diminution d'incidence des SPH en cas d'hémopathie maligne par rapport aux tumeurs solides de référence. Un seuil moins élevé aurait sélectionné uniquement les leucémies aiguës myéloïdes et nous a semblé cliniquement trop restrictif.

De plus, la définition de certaines variables telles que l'âge sont discutables. L'augmentation de l'espérance de vie des patients âgés conduit à augmenter régulièrement le seuil définissant les patients âgés dans les études. Ainsi, certaines études en cancérologie, portant par exemple sur des patients avec cancer du colon ou de la prostate, incluent des sujets âgés de 80 ans et plus du fait de l'âge médian de diagnostic de ces cancers. Dans ce projet, nous devons comparer des résultats issus d'analyses de deux échantillons dont un en population globale avec cancer. Des seuils moins élevés ont donc été choisis. De plus, une forme catégorielle a été préférée à une variable continue afin de faciliter l'interprétation clinique des résultats.

Le choix de certains facteurs étudiés tel que la mesure synthétique du niveau socioéconomique par l'EDI peut également être questionné. Des indices écologiques sont souvent utilisés en tant que proxy individuel du niveau socioéconomique. Cependant, inférer au niveau individuel une association écologique peut mener à des interprétations erronées. Sous réserve d'avoir ajusté de manière adéquate sur le niveau individuel, introduire des données agrégées au niveau géographique dans un modèle de risque individuel peut relever

de l'estimation d'un effet du contexte. L'hypothèse sous-jacente d'un niveau socioéconomique homogène de la population au sein des unités géographiques n'est pas certaine.

Enfin, certaines variables du modèle final peuvent être corrélées entre elles. Dans l'analyse chez les patients avec CSM, c'est potentiellement le cas pour les variables sous-type tumoral et délai sans métastase. Cependant, devant leur complémentarité clinique et prédictive, nous avons choisi de les conserver dans l'analyse. Tandis que le sous-type tumoral est prédictif de réponse au traitement, notamment à l'immunothérapie, le délai sans métastase prend en compte la rapidité d'évolution du cancer qui peut compliquer la prise en charge (et indiquer des SPH) indépendamment de la réponse aux traitements.

6.6 Perspectives

6.6.1 Pratique clinique

Ces résultats soutiennent la diffusion d'outils de détection des besoins en recours aux soins palliatifs spécialisés tel que le « Pallia10 » en pratique courante (184). Les analyses ont de plus rapporté le recours plus fréquents aux SPH pour certains sous-groupes de patients âgés. L'utilisation d'outils spécifiques à cette population tels que le « Pallia10 Géroto » est recommandée par la société savante d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) (Annexe 12).

Des disparités d'accès liées au niveau socioéconomique ont également été identifiées. Les vulnérabilités sociales sont une indication importante de recours aux SPH (34). L'utilisation plus large, en consultation, d'outil de détection des problèmes socio-familiaux tel que le génosociogramme pourrait aider. Cette variante d'arbre généalogique est utilisée en psychothérapie. Elle représente schématiquement la cellule familiale ou amicale proche et identifie graphiquement les faits marquants tels que les handicaps, décès ou séparations et les liens affectifs entre les individus (185).

6.6.2 Formation

Les disparités identifiées dans ce travail telles que celles liées à l'âge, au niveau socioéconomique ou à certaines localisations tumorales confirment l'importance de la formation pour les acteurs de santé prenant en charge les patients avec cancer. Des compétences en soins gériatriques, hématologiques et palliatifs sont nécessaires. Des formations théoriques associées à des apprentissages pratiques, tels que des stages en unité de soins palliatifs, sont nécessaires à l'acquisition à la fois de connaissances et de compétences dans ces domaines. Des enseignements en formation initiale (université de médecine et école de soignants) ou continue (diplômes universitaires) existent. Ils peuvent concerner quelques membres « référents » d'une équipe soignante.

6.6.3 Recherche

Nos résultats concernant certains sous-groupes de patients âgés doivent encourager des recherches spécifiques à cette population. L'étude des altérations des dimensions du concept de fragilité serait particulièrement d'intérêt. Les troubles nutritionnels, moteurs, de l'autonomie, cognitifs ou psychologiques sont autant de sources de souffrances identifiées par le concept de souffrance globale (7, 186). Elles sont des facteurs potentiels de recours aux SPH et donc des variables explicatives d'intérêt (162, 184). Pour cela, l'étude des SPH au sein d'une cohorte de personnes âgées avec cancer est souhaitable. Une démarche analytique, sur le modèle de travaux réalisés en oncogériatrie, aiderait à mieux comprendre les mécanismes liés à l'organisation des soins impliqués dans le recours aux SPH des patients âgés avec cancer (162). Pour cela, des analyses de sensibilité avec calcul d'une E-value évaluant les biais de confusion pourraient être envisagées. L'étude des relations causales par Diagramme Acyclique Généralisé (DAG) entre le facteur explicatif principal étudié, l'évènement d'intérêt et les facteurs de confusion aiderait à la sélection d'un set d'ajustement favorisant l'interprétation causale des résultats (90).

Un enrichissement des données de la cohorte ESME-CSM par un croisement avec le SNDS serait également d'intérêt. Les données issues du SNDS complèteraient les caractéristiques sociodémographiques, somatiques et psycho-sociales des patients étudiés notamment concernant la consommation en soins, les comorbidités et le handicap (187). Elles permettraient de s'affranchir du biais écologique des données de défavorisation mesurées au niveau de la zone de résidence. D'autres facteurs socioéconomiques tels que la CMUc et l'ACS, plus en lien avec le niveau de revenu, ou encore des indicateurs d'isolement social tel que le statut marital ou le nombre de personnes dans le foyer sont en effet disponibles. Le développement d'un indice synthétique de morbidité spécifique aux SPH, sur le modèle de ceux développés pour la survie ou la consommation de soins des personnes âgées affiliées au régime général, pourrait aider à l'ajustement ou la stratification des analyses sur la sévérité de l'état de santé dans cette population (84). Enfin, les données du SNDS pourraient compléter les données de recours aux SPH, en détectant ceux délivrés hors des centres participants à la cohorte. Ce travail permettra de compléter les connaissances en vie réelle des parcours de soins, notamment des transitions entre les différents lieux de soins.

Enfin, un travail de réflexion sur des moyens d'identification du recours aux SPH complémentaires au codage PMSI « Z515 » est nécessaire afin notamment de préciser la nature des soins de support impliqués dans les recours précoces. L'étude de données issues d'entrepôts de données tels que ceux des CHU pourrait y aider. L'identification des soins de support les plus précoces aiderait de plus l'étude des soins palliatifs ambulatoires, des

données de consommation de ces soins étant par exemple disponibles dans les bases de données du SNDS.

6.6.4 Organisation des soins

Sur le plan organisationnel, le recours tardif aux structures de SPH confirmé par ce travail incite au développement prioritaire des structures favorisant l'accès précoce tel que les hôpitaux de jour de soins palliatifs. La participation systématique des équipes palliatives aux RCP de cancérologie serait également aidante pour la détection précoce des besoins, en particulier des patients initialement ambulatoires (113, 176).

Des recommandations spécifiques aux patients avec hémopathies malignes sont nécessaires devant les difficultés d'accès rapportées pour cette population. Le renforcement des LISP en service d'hématologie pourrait favoriser la prise en charge de ces patients.

Ce travail montre de plus des disparités d'accès liées au lieu de résidence, ou au statut universitaire ou niveau d'activité des établissements de prise en charge. Ces données soutiennent les programmes nationaux de développement des structures visant à une répartition plus homogène. Certains auteurs considèrent également l'utilisation de la télémedecine en zone rurale, en soutien des équipes intervenant au domicile (36).

La prise en compte de perspectives sanitaires et sociétales dans les analyses coût-efficacité, notamment de la contribution des soins palliatifs à la prévention des maladies et à la promotion de la qualité de vie, facilite le financement de nouvelles structures (188). Plus généralement, certains auteurs réclament une révision des directives et des politiques de santé au niveau international afin de favoriser une homogénéisation des indicateurs de la qualité des soins, utile à la fois pour la pratique des soins, les collaborations entre les équipes de soins et la recherche en santé publique (160).

6.7 Conclusion

Les données des registres des cancers sont indispensables pour l'étude de l'incidence, du diagnostic, de la prise en charge et de la survie des patients avec cancer. Elles permettent l'étude de certains facteurs prédictifs de la probabilité et de la précocité du recours aux SPH en population globale avec cancer. Du fait de la diversité des besoins indiquant des soins palliatifs spécialisés, l'étude de ce recours nécessite cependant des données multidimensionnelles. Aux données usuelles de registre, sont aujourd'hui ajoutées des données de défavorisation mesurées au niveau de la zone de résidence et disponibles au niveau national. Toutefois, ces informations sont potentiellement sujettes au biais écologique. Le focus sur le recours aux SPH pour certaines localisations tumorales (cancers solides fréquents, hémopathies malignes) ou sous-groupe de patients (personnes âgés, défavorisés, ruraux) est devenu nécessaire en complément des données en population globale avec cancer. Certains facteurs spécifiques à ces sous-groupes peuvent être étudiés via des cohortes épidémiologiques basées sur des données de vie réelle, comme nous l'avons fait dans ce travail. Cependant, certaines données de recours aux SPH peuvent ne pas être disponibles dans ces bases de données.

Au-delà de ces résultats, ce travail met donc en avant l'intérêt d'enrichir les données populationnelles des registres des cancers et de vie réelle des cohortes épidémiologiques pour permettre une démarche plus analytique et mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le recours aux SPH. Cet enrichissement peut être envisagé à l'échelle nationale par l'accès au SNDS, en particulier concernant les données socioéconomiques et d'accès aux soins.

Références

1. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(2):91-6.
2. Strasser F, Sweeney C, Willey J, Benisch-Tolley S, Palmer JL, Bruera E. Impact of a half-day multidisciplinary symptom control and palliative care outpatient clinic in a comprehensive cancer center on recommendations, symptom intensity, and patient satisfaction: a retrospective descriptive study. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(6):481-91.
3. Delgado-Guay MO, Parsons HA, Li Z, Palmer LJ, Bruera E. Symptom distress, interventions, and outcomes of intensive care unit cancer patients referred to a palliative care consult team. *Cancer*. 2009;115(2):437-45.
4. Hillier R. Palliative medicine. *BMJ (Clinical research ed)*. 1988;297(6653):874-5.
5. Billings JA. What is Palliative Care? *Journal of Palliative Medicine*. 1998;1(1):73-81.
6. Higginson I. Book reviews : Saunders C, Sykes N eds 1993: The management of terminal malignant disease, third edition. London: Edward Arnold. x + 305pp. £24.95 (PB). ISBN 0 340 56354 0. *Palliative Medicine*. 1994;8(2):175-.
7. Mehta A, Chan LS. Understanding of the Concept of "Total Pain": A Prerequisite for Pain Control. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*. 2008;10(1):26-32.
8. Ravanello A, Rotelli-Bihet L. Atlas des soins palliatifs et de la fin de vie en France. Centre national des soins palliatifs et de la fin de vie, 2018. Nombre de pages 76. Disponible depuis: https://www.parlons-fin-de-vie.fr/wp-content/uploads/2018/10/Atlas_Soins_Palliatifs_Fin_de_Vie_en_France.pdf.
9. Poulalhon C, Rotelli-Bihet L, Raso C, Aubry R, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Deaths in France: Characteristics, place of death, hospitalisations and use of palliative care during the year before death. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2018;66(1):33-42.
10. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ*. 2005;330(7498):1007-11.
11. Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*. 2009;55(5):539-49.
12. Levy-Soussan M. Traitements étiologiques/soins de support/soins palliatifs : quelle continuité. *Rev du Prat*. 2009;59(6):776-7.
13. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Direction générale de la santé. Circulaire DHOS/02/DGS/SD 5 D n°2002-98 du 19 février 2002 relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement, en application de la loi n°99-477 du 9 juin 1999, visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs. 2002.
14. Modonesi C, Scarpi E, Maltoni M, Derni S, Fabbri L, Martini F, et al. Impact of palliative care unit admission on symptom control evaluated by the edmonton symptom assessment system. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(4):367-73.
15. Braiteh F, El Osta B, Palmer JL, Reddy SK, Bruera E. Characteristics, findings, and outcomes of palliative care inpatient consultations at a comprehensive cancer center. *J Palliat Med*. 2007;10(4):948-55.

16. Elsayem A, Smith ML, Parmley L, Palmer JL, Jenkins R, Reddy S, et al. Impact of a palliative care service on in-hospital mortality in a comprehensive cancer center. *J Palliat Med*. 2006;9(4):894-902.
17. Yennurajalingam S, Urbauer DL, Casper KL, Reyes-Gibby CC, Chacko R, Poulter V, et al. Impact of a palliative care consultation team on cancer-related symptoms in advanced cancer patients referred to an outpatient supportive care clinic. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(1):49-56.
18. Page B. What is supportive care. *Can Oncol Nurs J*. 1994;4:62-3.
19. Wang WS, Ma JD, Nelson SH, Revta C, Buckholz GT, Mulroney CM, et al. Advance Care Planning and Palliative Care Integration for Patients Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Oncol Pract*. 2017;13(9):e721-e8.
20. American cancer society. What is advanced cancer ? 2013 [Dernière mise à jour 10/09/2020, Cité le 29/10/2020]. Disponible depuis: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/advanced-cancer/what-is.html>.
21. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112.
22. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, Dionne-Odom JN, Ernecoff NC, Hanmer J, et al. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(20):2104-14.
23. Rabow MW, Dibble SL, Pantilat SZ, McPhee SJ. The comprehensive care team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):83-91.
24. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1438-45.
25. Kelley AS, Meier DE. Palliative care--a shifting paradigm. *N Engl J Med*. 2010;363(8):781-2.
26. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1721-30.
27. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-42.
28. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, Antes G, Meffert C, Xander C, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:j2925.
29. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):e588-e653.
30. Haun MW, Estel S, Rucker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD011129.
31. Bendaly EA, Groves J, Juliar B, Gramelspacher GP. Financial impact of palliative care consultation in a public hospital. *J Palliat Med*. 2008;11(10):1304-8.

32. Kyeremanteng K, Gagnon LP, Thavorn K, Heyland D, D'Egidio G. The Impact of Palliative Care Consultation in the ICU on Length of Stay: A Systematic Review and Cost Evaluation. *J Intensive Care Med.* 2018;33(6):346-53.
33. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
34. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Smith TJ. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2017;13(2):119-21.
35. Saunders C. The evolution of palliative care. *Patient Educ Couns.* 2000;41(1):7-13.
36. Hui D, Bruera E. Models of Palliative Care Delivery for Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(9):852-65.
37. Hui D, Kim SH, Kwon JH, Tanco KC, Zhang T, Kang JH, et al. Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center. *Oncologist.* 2012;17(12):1574-80.
38. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(3):159-71.
39. Rabow MW, Dahlin C, Calton B, Bischoff K, Ritchie C. New Frontiers in Outpatient Palliative Care for Patients With Cancer. *Cancer Control.* 2015;22(4):465-74.
40. Janah A, Gauthier LR, Morin L, Bousquet PJ, Le Bihan C, Tuppin P, et al. Access to palliative care for cancer patients between diagnosis and death: a national cohort study. *Clin Epidemiol.* 2019;11:443-55.
41. Cherny NI, Catane R, European Society of Medical Oncology Taskforce on P, Supportive C. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. *Cancer.* 2003;98(11):2502-10.
42. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):3052-8.
43. Van Beek K, Woitha K, Ahmed N, Menten J, Jaspers B, Engels Y, et al. Comparison of legislation, regulations and national health strategies for palliative care in seven European countries (Results from the Europall Research Group): a descriptive study. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:275.
44. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan national 2015-2018 pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie. 2016 27.08.2017. Nombre de pages 30. Disponible depuis: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/031215_-_plabe56.pdf.
45. Calton BA, Alvarez-Perez A, Portman DG, Ramchandran KJ, Sugalski J, Rabow MW. The Current State of Palliative Care for Patients Cared for at Leading US Cancer Centers: The 2015 NCCN Palliative Care Survey. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(7):859-66.
46. Lucas Morin RA. Accessibilité de l'offre de soins palliatifs à l'hôpital en France : de fortes inégalités entre régions. *Med Pal.* 2015;14(3):142-51.
47. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
48. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.

49. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Advances in immunology*. 2006;90:51-81.
50. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annual review of immunology*. 2004;22:329-60.
51. Rodriguez-Valera F, Highlander SK, White BA. *Encyclopedia of metagenomics: Environmental metagenomics*: Springer; 2015.
52. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
53. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. *Santé publique France, Francim, HCL, INCa*, 2019. Nombre de pages 372. Disponible depuis: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>.
54. Schilsky RL, Nass S, Le Beau MM, Benz EJ, Jr. Progress in Cancer Research, Prevention, and Care. *N Engl J Med*. 2020;383(10):897-900.
55. Bonastre J, Mobillion, V., Or, Z., Touré, M. L'accès aux soins en cancérologie : évolution de l'offre et recours aux soins entre 2005 et 2012. *Quest Déconomie Santé*. 2017;221.
56. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):931-91.
57. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. 2008;9(8):730-56.
58. Dantony E, Uhry Z, Bossard N, Roche L, Remontet L, Grosclaude P, et al. Survie nette conditionnelle chez les personnes atteintes de cancer en France métropolitaine. Etude réalisée à partir des données du réseau français des registres des cancers (FRANCIM). 2018. Nombre de pages 90. Disponible depuis: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-nette-conditionnelle-chez-les-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-etude-realisee-a-partir-des-donnees-du-reseau-francai>.
59. Colonna M, Boussari O, Cowppli-Bony A, Delafosse P, Romain G, Grosclaude P, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol*. 2018;56:97-105.
60. Hardy D, Liu CC, Xia R, Cormier JN, Chan W, White A, et al. Racial disparities and treatment trends in a large cohort of elderly black and white patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2009;115(10):2199-211.
61. Bradley CJ, Dahman B, Given CW. Inadequate access to surgeons: reason for disparate cancer care? *Med Care*. 2009;47(7):758-64.
62. Fairfield KM, Lucas FL, Earle CC, Small L, Trimble EL, Warren JL. Regional variation in cancer-directed surgery and mortality among women with epithelial ovarian cancer in the Medicare population. *Cancer*. 2010;116(20):4840-8.

63. Matushansky I, Dela Cruz F, Insel BJ, Hershman DL, Neugut AI. Chemotherapy use in elderly patients with soft tissue sarcoma: a population-based study. *Cancer investigation*. 2013;31(2):83-91.
64. Goldenberg D, Mackley H, Koch W, Bann DV, Schaefer EW, Hollenbeak CS. Age and stage as determinants of treatment for oral cavity and oropharyngeal cancers in the elderly. *Oral oncology*. 2014;50(10):976-82.
65. Wheeler SB, Kuo TM, Durham D, Frizzelle B, Reeder-Hayes K, Meyer AM. Effects of distance to care and rural or urban residence on receipt of radiation therapy among North Carolina Medicare enrollees with breast cancer. *North Carolina medical journal*. 2014;75(4):239-46.
66. Braveman P, Gottlieb L. The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep*. 2014;129 Suppl 2:19-31.
67. Whitehead M, Dahlgren G. What can be done about inequalities in health? *Lancet*. 1991;338(8774):1059-63.
68. Carter-Pokras O, Baquet C. What is a "health disparity"? *Public Health Rep*. 2002;117(5):426-34.
69. Braveman P. Health disparities and health equity: concepts and measurement. *Annu Rev Public Health*. 2006;27:167-94.
70. Haut Conseil de la santé publique. Les inégalités en santé : sortir de la fatalité. 2009. Nombre de pages 101.
71. World Health Organization. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. 2008. Nombre de pages 260. Disponible depuis: https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/en/.
72. Braveman P, Egerter S, Williams DR. The social determinants of health: coming of age. *Annu Rev Public Health*. 2011;32:381-98.
73. Jerant AF, Franks P, Jackson JE, Doescher MP. Age-related disparities in cancer screening: analysis of 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System data. *Ann Fam Med*. 2004;2(5):481-7.
74. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):801-7.
75. Markossian TW, Hines RB. Disparities in late stage diagnosis, treatment, and breast cancer-related death by race, age, and rural residence among women in Georgia. *Women Health*. 2012;52(4):317-35.
76. Feller A, Schmidlin K, Bordoni A, Bouchardy C, Bulliard JL, Camey B, et al. Socioeconomic and demographic disparities in breast cancer stage at presentation and survival: A Swiss population-based study. *Int J Cancer*. 2017;141(8):1529-39.
77. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
78. Sue Hall HP, Agis D, Tsouros, Massimo Costantini, Irene J. Higginson. Palliative care for older people: better practices. World Health Organization Regional office for Europe, 2011. Nombre de pages 72. Disponible depuis: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/143153/e95052.pdf.

79. Ullrich A, Grube K, Hlawatsch C, Bokemeyer C, Oechsle K. Exploring the gender dimension of problems and needs of patients receiving specialist palliative care in a German palliative care unit - the perspectives of patients and healthcare professionals. *BMC Palliat Care*. 2019;18(1):59.
80. Taylor JS, Brown AJ, Prescott LS, Sun CC, Ramondetta LM, Bodurka DC. Dying well: How equal is end of life care among gynecologic oncology patients? *Gynecologic oncology*. 2016;140(2):295-300.
81. Osagiede O, Colibaseanu DT, Spaulding AC, Frank RD, Merchea A, Kelley SR, et al. Palliative Care Use Among Patients With Solid Cancer Tumors: A National Cancer Data Base Study. *Journal of Palliative Care*. 2018.
82. Bousquet PJRC, N. ; de Maria, F. ; Grosclaude, P. ; Bossard, N. Spécificités et perspectives du programme de travail partenarial 2011-2013, relatif à la surveillance des cancers à partir des registres. *Bull Epidemiol Hebd*. 2013;43-44-45:555-9.
83. Goldberg M, Coeuret-Pellicer M, Ribet C, Zins M. [Epidemiological studies based on medical and administrative databases : a potential strength in France]. *Med Sci (Paris)*. 2012;28(4):430-4.
84. Constantinou P, Tuppin P, Pelletier-Fleury N. Élaboration de deux indices de morbidité, prédictifs de la mortalité et des dépenses totales de soins, à partir des données du Système national des données de santé (SNDS). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018;66:S11.
85. Grande GE, Todd CJ. Why are trials in palliative care so difficult? *Palliat Med*. 2000;14(1):69-74.
86. Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, Burucoa B, Pascal M, Lapiana JM, et al. Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. *J Palliat Med*. 2012;15(3):287-93.
87. Walshe C, Todd C, Caress A, Chew-Graham C. Patterns of access to community palliative care services: a literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(5):884-912.
88. Frasca M, Galvin A, Raherison C, Soubeyran P, Burucoa B, Bellera C, et al. Palliative versus hospice care in patients with cancer: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2020.
89. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):783-7.
90. Textor J, Hardt J, Knuppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology*. 2011;22(5):745.
91. Haviland A, Nagin DS, Rosenbaum PR. Combining propensity score matching and group-based trajectory analysis in an observational study. *Psychol Methods*. 2007;12(3):247-67.
92. Haviland A, Nagin DS, Rosenbaum PR, Tremblay RE. Combining group-based trajectory modeling and propensity score matching for causal inferences in nonexperimental longitudinal data. *Dev Psychol*. 2008;44(2):422-36.
93. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):268-74.
94. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):861-70.

95. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36(27):4391-400.
96. Grand MK, Putter H. Regression models for expected length of stay. *Stat Med*. 2016;35(7):1178-92.
97. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999;18(6):695-706.
98. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26(11):2389-430.
99. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496-509.
100. Andersen PK, Klein JP, Rosthøj S. Generalised Linear Models for Correlated Pseudo-Observations, with Applications to Multi-State Models. *Biometrika*. 2003;90(1):15-27.
101. Klein JP, Gerster M, Andersen PK, Tarima S, Perme MP. SAS and R functions to compute pseudo-values for censored data regression. *Comput Methods Programs Biomed*. 2008;89(3):289-300.
102. Noordzij M, Leffondre K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2670-7.
103. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018.
104. Hawley P. Barriers to Access to Palliative Care. *Palliat Care*. 2017;10:1178224216688887.
105. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med*. 2015;8(1):2-10.
106. Adersen M, Thygesen LC, Jensen AB, Neergaard MA, Sjogren P, Groenvold M. Is admittance to specialised palliative care among cancer patients related to sex, age and cancer diagnosis? A nation-wide study from the Danish Palliative Care Database (DPD). *BMC Palliat Care*. 2017;16(1):21.
107. Colibaseanu DT, Osagiede O, Spaulding AC, Frank RD, Merchea A, Mathis KL, et al. The Determinants of Palliative Care Use in Patients With Colorectal Cancer: A National Study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018;35(10):1295-303.
108. de Oliveira Valentino TC, Paiva BSR, de Oliveira MA, Hui D, Paiva CE. Factors associated with palliative care referral among patients with advanced cancers: a retrospective analysis of a large Brazilian cohort. *Support Care Cancer*. 2018;26(6):1933-41.
109. Hui D, Parsons H, Nguyen L, Palla SL, Yennurajalingam S, Kurzrock R, et al. Timing of palliative care referral and symptom burden in phase 1 cancer patients: a retrospective cohort study. *Cancer*. 2010;116(18):4402-9.
110. Maddison AR, Asada Y, Burge F, Johnston GW, Urquhart R. Inequalities in end-of-life care for colorectal cancer patients in Nova Scotia, Canada. *J Palliat Care*. 2012;28(2):90-6.
111. Nayar P, Qiu F, Watanabe-Galloway S, Boilesen E, Wang H, Lander L, et al. Disparities in end of life care for elderly lung cancer patients. *J Community Health*. 2014;39(5):1012-9.

112. Neergaard MA, Jensen AB, Olesen F, Vedsted P. Access to outreach specialist palliative care teams among cancer patients in Denmark. *J Palliat Med*. 2013;16(8):951-7.
113. Roeland EJ, Triplett DP, Matsuno RK, Boero IJ, Hwang L, Yeung HN, et al. Patterns of Palliative Care Consultation Among Elderly Patients With Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016;14(4):439-45.
114. Tang ST, Huang EW, Liu TW, Wang HM, Chen JS. A population-based study on the determinants of hospice utilization in the last year of life for Taiwanese cancer decedents, 2001-2006. *Psycho-oncology*. 2010;19(11):1213-20.
115. Tang ST, Huang EW, Liu TW, Wang HM, Rau KM, Chen JS. Aggressive end-of-life care significantly influenced propensity for hospice enrollment within the last three days of life for Taiwanese cancer decedents. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(1):68-78.
116. Walter J, Tufman A, Leidl R, Holle R, Schwarzkopf L. Rural versus urban differences in end-of-life care for lung cancer patients in Germany. *Support Care Cancer*. 2018;26(7):2275-83.
117. Watanabe-Galloway S, Zhang W, Watkins K, Islam KM, Nayar P, Boilesen E, et al. Quality of end-of-life care among rural Medicare beneficiaries with colorectal cancer. *J Rural Health*. 2014;30(4):397-405.
118. Mack JW, Chen K, Boscoe FP, Gesten FC, Roohan PJ, Weeks JC, et al. Underuse of hospice care by Medicaid-insured patients with stage IV lung cancer in New York and California. *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2569-79.
119. Sanoff HK, Chang Y, Reimers M, Lund JL. Hospice Utilization and Its Effect on Acute Care Needs at the End of Life in Medicare Beneficiaries With Hepatocellular Carcinoma. *J Oncol Pract*. 2017;13(3):e197-e206.
120. Sheffield KM, Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Kuo Y-F, Cooksley CD, Riall TS. End-of-life care in Medicare beneficiaries dying with pancreatic cancer. *Cancer*. 2011;117(21):5003-12.
121. Shugarman LR, Bird CE, Schuster CR, Lynn J. Age and gender differences in medicare expenditures and service utilization at the end of life for lung cancer decedents. *Womens Health Issues*. 2008;18(3):199-209.
122. Guadagnolo BA, Huo J, Buchholz TA, Petereit DG. Disparities in hospice utilization among American Indian Medicare beneficiaries dying of cancer. *Ethn Dis*. 2014;24(4):393-8.
123. Fairfield KM, Murray KM, Wierman HR, Han PK, Hallen S, Miesfeldt S, et al. Disparities in hospice care among older women dying with ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;125(1):14-8.
124. Keating NL, Landrum MB, Guadagnoli E, Winer EP, Ayanian JZ. Care in the months before death and hospice enrollment among older women with advanced breast cancer. *Journal of general internal medicine*. 2008;23(1):11-8.
125. Mack JW, Chen LH, Cannavale K, Sattayapiwat O, Cooper RM, Chao CR. End-of-Life Care Intensity Among Adolescent and Young Adult Patients With Cancer in Kaiser Permanente Southern California. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):592-600.
126. Krieger N. Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology. *Am J Public Health*. 1992;82(5):703-10.
127. Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(11):982-9.

128. IRIS [Internet]. Institut national de la statistique et des études économiques. 2014 [Accès le 06/06/2020]. Disponible depuis: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/iris.htm>.
129. Townsend P. Deprivation and ill health. *Nursing (Lond)*. 1991;4(43):11-5.
130. Barlet MC, M.; Collin, C.; Lucas-Gabrielli, V. L'accessibilité potentielle localisée (APL) : une nouvelle mesure de l'accessibilité aux médecins généralistes libéraux. In: dress, editor. *Etudes et résultats*2012.
131. Luo W, Qi Y. An enhanced two-step floating catchment area (E2SFCA) method for measuring spatial accessibility to primary care physicians. *Health Place*. 2009;15(4):1100-7.
132. Salemi JL, Chima CC, Spooner KK, Zoorob RJ. Unplanned hospitalizations for metastatic cancers: The changing patterns of inpatient palliative care, discharge to hospice care, and in-hospital mortality in the United States. *Family Medicine and Community Health*. 2017;5(1):13-28.
133. Widger K, Sutradhar R, Rapoport A, Vadeboncoeur C, Zelcer S, Kassam A, et al. Predictors of Specialized Pediatric Palliative Care Involvement and Impact on Patterns of End-of-Life Care in Children With Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):801-7.
134. Boyes AW, Clinton-McHarg T, Waller AE, Steele A, D'Este CA, Sanson-Fisher RW. Prevalence and correlates of the unmet supportive care needs of individuals diagnosed with a haematological malignancy. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2015;54(4):507-14.
135. Beaussant Y, Daguindau E, Chauchet A, Rochigneux P, Tournigand C, Aubry R, et al. Hospital end-of-life care in haematological malignancies. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(3):314-24.
136. Bramley T, Antao V, Lunacsek O, Hennenfent K, Masaquel A. The economic burden of end-of-life care in metastatic breast cancer. *J Med Econ*. 2016;19(11):1075-80.
137. Huo J, Du XL, Lairson DR, Chan W, Jiang J, Buchholz TA, et al. Utilization of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hospice at the end of life for patients diagnosed with metastatic melanoma. *American journal of clinical oncology*. 2015;38(3):235-41.
138. Lefkowitz C, Binstock AB, Courtney-Brooks M, Teuteberg WG, Leahy J, Sukumvanich P, et al. Predictors of palliative care consultation on an inpatient gynecologic oncology service: are we following ASCO recommendations? *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):319-25.
139. Rosenfeld EB, Chan JK, Gardner AB, Curry N, Delic L, Kapp DS. Disparities Associated With Inpatient Palliative Care Utilization by Patients With Metastatic Gynecologic Cancers: A Study of 3337 Women. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018;35(4):697-703.
140. Nitecki R, Diver EJ, Kamdar MM, Boruta DM, 2nd, Del Carmen MC, Clark RM, et al. Patterns of palliative care referral in ovarian cancer: A single institution 5year retrospective analysis. *Gynecologic oncology*. 2018;148(3):521-6.
141. Patel MI, Bhattacharya J, Asch SM, Kahn J. Acceptance of Advance Directives and Palliative Care Referral for Veterans With Advanced Cancer: A Retrospective Analysis. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016;33(8):742-7.
142. Gani F, Enumah ZO, Conca-Cheng AM, Canner JK, Johnston FM. Palliative Care Utilization among Patients Admitted for Gastrointestinal and Thoracic Cancers. *J Palliat Med*. 2018;21(4):428-37.

143. Okafor PN, Stobaugh DJ, Nnadi AK, Talwalkar JA. Determinants of Palliative Care Utilization Among Patients Hospitalized With Metastatic Gastrointestinal Malignancies. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017;34(3):269-74.
144. Sammon JD, McKay RR, Kim SP, Sood A, Sukumar S, Hayn MH, et al. Burden of hospital admissions and utilization of hospice care in metastatic prostate cancer patients. *Urology*. 2015;85(2):343-9.
145. Guesmia T, Courtinard C, Bachelot F, Mons M, Jaffre A, Guizrad AV, et al. Données de vraie vie en oncologie. Méthodologie de constitution d'une plateforme de données exhaustives multisources : l'exemple de la base ESME. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2017;65:S49.
146. Audisio RA, Wyld L. No standard is set for older women with breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015;41(5):607-9.
147. Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, Haladjian C, Bernabeu A, Alcalde A, et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(5):635-40.
148. Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Lago LD, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol*. 2019.
149. Scotte F, Bossi P, Carola E, Cudennec T, Dielenseger P, Gomes F, et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1718-26.
150. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
151. Monnereau AU, Z.; Bossard, N.; Cowppli-Bony, A.; Voirin, N.; Delafosse, P.; Remontet, L.; Troussard, X.; Maynadié, M. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 - Hémopathies malignes*. Institut de veille sanitaire, 2016. Nombre de pages 144. Disponible depuis: <http://www.e-cancer.fr>.
152. Mazeau-Woynar VC, N. *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : états des lieux*. Institut National du Cancer (INCa), 2010. Nombre de pages 58. Disponible depuis: www.e-cancer.fr.
153. Galvin A. *Access to care and prognosis in elderly with cancer : analysis of déterminants using data from cancer registries and cohort studies in Gironde, a French district*: Université de Bordeaux; 2017.
154. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018;96:17-24.
155. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [Update]. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112.
156. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *European Journal of Cancer*. 2020;129:60-70.

157. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-603.
158. Craigs CL, West RM, Hurlow A, Bennett MI, Ziegler LE. Access to hospital and community palliative care for patients with advanced cancer: A longitudinal population analysis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0200071.
159. Goldwasser F, Vinant P, Aubry R, Rochigneux P, Beaussant Y, Huillard O, et al. Timing of palliative care needs reporting and aggressiveness of care near the end of life in metastatic lung cancer: A national registry-based study. *Cancer*. 2018;124(14):3044-51.
160. Kamal AH, Bausewein C, Casarett DJ, Currow DC, Dudgeon DJ, Higginson IJ. Standards, Guidelines, and Quality Measures for Successful Specialty Palliative Care Integration Into Oncology: Current Approaches and Future Directions. *J Clin Oncol*. 2020;38(9):987-94.
161. Hui D, Hannon BL, Zimmermann C, Bruera E. Improving patient and caregiver outcomes in oncology: Team-based, timely, and targeted palliative care. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(5):356-76.
162. Frasca M, Soubeyran P, Bellera C, Rainfray M, Leffondre K, Mathoulin-Pelissier S, et al. Alterations in comprehensive geriatric assessment decrease survival of elderly patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2018;90:10-8.
163. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1829-34.
164. Carlson MD, Herrin J, Du Q, Epstein AJ, Cherlin E, Morrison RS, et al. Hospice characteristics and the disenrollment of patients with cancer. *Health Serv Res*. 2009;44(6):2004-21.
165. Washington KT, Pike KC, Demiris G, Parker Oliver D, Albright DL, Lewis AM. Gender Differences in Caregiving at End of Life: Implications for Hospice Teams. *J Palliat Med*. 2015;18(12):1048-53.
166. Sharma RK, Prigerson HG, Penedo FJ, Maciejewski PK. Male-female patient differences in the association between end-of-life discussions and receipt of intensive care near death. *Cancer*. 2015;121(16):2814-20.
167. Moss JL, Liu B, Feuer EJ. Urban/Rural Differences in Breast and Cervical Cancer Incidence: The Mediating Roles of Socioeconomic Status and Provider Density. *Womens Health Issues*. 2017;27(6):683-91.
168. Moreno-Alonso D, Porta-Sales J, Monforte-Royo C, Trelis-Navarro J, Sureda-Balari A, Fernandez De Sevilla-Ribosa A. Palliative care in patients with haematological neoplasms: An integrative systematic review. *Palliat Med*. 2018;32(1):79-105.
169. Loberiza FR, Jr., Swore-Fletcher BA, Block SD, Back AL, Goldman RE, Tulskey JA, et al. Coping styles, health status and advance care planning in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2342-8.
170. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):76-103.
171. Wright B, Forbes K. Haematologists' perceptions of palliative care and specialist palliative care referral: a qualitative study. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(1):39-45.

172. Zetterling M, Elf K, Semnic R, Latini F, Engström ER. Time course of neurological deficits after surgery for primary brain tumours. *Acta Neurochirurgica*. 2020.
173. Bates A, Gonzalez-Viana E, Cruickshank G, Roques T. Primary and metastatic brain tumours in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2018;362:k2924.
174. Hui D, Elsayem A, De la Cruz M, Berger A, Zhukovsky DS, Palla S, et al. Availability and integration of palliative care at US cancer centers. *JAMA*. 2010;303(11):1054-61.
175. Gardiner C, Cobb M, Gott M, Ingleton C. Barriers to providing palliative care for older people in acute hospitals. *Age Ageing*. 2011;40(2):233-8.
176. Hui D, Meng YC, Bruera S, Geng Y, Hutchins R, Mori M, et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist*. 2016;21(7):895-901.
177. Estimated number of new cases in 2018, France, both sexes, all ages [Internet]. World Health Organization. 2018 [Accès le 01/06/2020]. Disponible depuis: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=250&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=#collapse-group-0-4.
178. Le nouveau zonage en aires urbaines [Internet]. Institut National de la statistique et des études économiques. 2011 [Accès le 01/06/2020]. Disponible depuis: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281046>.
179. Institut National du Cancer. Les cancers en France. 2014. Nombre de pages 243. Disponible depuis: <http://www.unicancer.fr/sites/default/files/Les%20cancers%20en%20France%20-%20Edition%202014%20-%20V5.pdf>.
180. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky062.
181. Frasier J-M, Frasier V, Theobald S. Comment améliorer l'évaluation de l'activité en soins palliatifs dans un Centre Régional de Lutte Contre le Cancer à l'arrivée de la T2A ? Étude au Centre Paul Strauss de Strasbourg. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique*. 2005;4(5):237-44.
182. Chekroud H, Houyengah F, Vanheems D, Delerue M, Herbaut A, Catteau C, et al. T2A, PMSI et soins palliatifs : un mariage de raison ? *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique*. 2005;4(5):267-74.
183. Laurent É, Baron S, Gauquelin F, Duchêne V, Olivereau S, Lécuyer A-I, et al. Soins palliatifs hospitaliers en région Centre : données issues du PMSI 2009–2011. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique*. 2014;13(4):175-85.
184. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115060.
185. Burucoa B, Milon J, Ferreol M. Etude prospective sur l'accompagnement des proches en Unité de soins palliatifs (USP). *Revue internationale de soins palliatifs*. 2014;29(2):33-40.

186. Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Pientka L, Hoffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2007;133(12):945-50.

187. Décret n°2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé "système national des données de santé. Sect. Texte n°33, JORF n°0301 décembre, 2016.

188. Bickel K, Ozanne E. Importance of Costs and Cost Effectiveness of Palliative Care. J Oncol Pract. 2017;13(5):287-9.

Annexes

Annexe 1 : Article présentant l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients issus des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014

Elsevier Editorial System(tm) for Public
Health
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Palliative care intervention in cancer patients with regard to initial cancer prognosis: A population-based study

Article Type: SI:Palliative Care

Keywords: Palliative care; cancer; healthcare delivery; factor; cancer registries; population-based study

Corresponding Author: Dr. Matthieu FRASCA,

Corresponding Author's Institution:

First Author: Matthieu FRASCA

Order of Authors: Matthieu FRASCA; Sébastien ORAZIO; Brice AMADEO; Camille SABATHE; Emilie BERTEAUD; Angeline GALVIN; Benoit BURUCOA; Gaelle COUREAU; Isabelle BALDI, PhD; Alain MONNEREAU; Simone MATHOULIN-PELISSIER, PhD

Abstract: Objectives: More than half of cancer patients require palliative care; however, inequality in access and late intervention in the illness trajectory are major issues. This study assessed the cumulative incidence of first hospital-based palliative care (HPC) intervention, as well as the influence of patient-, tumour- and care-related factors.
Study design: Retrospective population-based study
Methods: The study included the patients of the population-based cancer registry of Gironde, France, with cancer incidence in 2014. ICD-10 coding for palliative care identified HPC interventions from 2014 to 2018. The study included 8,424 patients. Analyses considered competing risk of death and were stratified by initial cancer prognosis (favourable vs. unfavourable if metastatic or progressive cancer).
Results: The 4-year incidence of HPC was 16.7% (95% confidence interval, 16.6-16.8). Lung cancer led to more interventions whereas breast, colorectal and prostatic locations were associated to less frequent HPC compared to other solid tumours. Favourable central nervous system tumours and unfavourable haematological malignancies led also to less HPC. The incidence was higher in tertiary centres, particularly for older patients. In the favourable subgroup, older and non-deprived patients received more HPC. In the unfavourable subgroup, the incidence of HPC was lower in patients with a rural residency than urban people.
Conclusions: One sixth of cancer patients require HPC. Some factors influencing intervention depend on the initial cancer prognosis. Our findings support actions to improve accessibility, especially for deprived patients, people living in rural areas, those with haematological malignancies or those treated outside tertiary centres. In addition, considering age as factor of HPC may allow for better design of interventions.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

40 1. Introduction

41 According to the World Health Organisation (WHO), the aim of palliative medicine is
42 to improve the quality of life of patients and their families facing the problems
43 associated with life-threatening illnesses such as cancer, organ failure, and
44 neurodegenerative disease. Palliative care prevents and relieves suffering by early
45 assessment and treatment of pain as well as physical, psychosocial and spiritual
46 problems¹. Cancer is a leading cause of specialised palliative care interventions
47 worldwide, with 18.1 million new cases and 9.6 million cancer-related deaths in
48 2018². Many clinical trials have shown the beneficial effects of palliative care with
49 regard to improving quality of life and reducing symptom intensity in cancer patients².
50 ³. Government programs have regularly supported the development of specialised
51 facilities in Europe⁴. Up to 57% of deceased French cancer patients received hospital-
52 based palliative care (HPC)^{5, 6}. However, the literature reports the continued underuse
53 of palliative medicine services⁷, and most eligible cancer patients are either referred
54 too late in the illness trajectory or do not have access to specialised facilities⁸.

55 Guidelines recommend early specialised palliative care alongside usual
56 cancer treatments in all newly diagnosed patients with a high symptom burden or
57 unmet psychosocial needs^{9, 10}. Knowledge of the early factors associated with referral
58 to palliative care intervention may help caregivers anticipate needs and support its
59 earlier integration. Socio-demographic characteristics are involved with age-related
60 disparities for older people reported¹¹. Cancer site and care-related factors may also
61 influence the provision of palliative care; patients with haematological malignancies
62 and those treated outside large centres have thus limited access¹²⁻¹⁴.

63 Current literature is frequently based on the deceased population and thus
64 focuses on advanced cancer patients^{11, 13}; studies on a more representative cancer

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88

population are needed to achieve the earlier integration of palliative care. In addition, most studies distinguish palliative care (alongside cancer treatments) from hospice care (usually begins after cancer treatments) or the in- and out-patient settings of care. They fail to describe the specific challenges of HPC that frequently deliver both early and terminal care, and adopt multiple models of organisation such as outpatient clinics to address ambulatory but highly symptomatic patients^{13, 15, 16}. The potential competing risk of death has also not been considered in these studies^{17, 18}. Death can introduce statistical bias in this vulnerable population. The probability of the event of interest after censorship differs for deceased patients, and those lost to follow-up and should be methodologically considered¹⁹.

Population-based cancer registries (PBCRs) exhaustively include the incident cancer patients in specific regions and provide objective data that address the determinants of hospital-based healthcare delivery²⁰. This population-based study assessed whether patient-, tumour-, and centre-related characteristics are independent factors of the cumulative incidence of HPC interventions, taking into consideration the initial cancer prognosis and competing risk of death.

2. Data sources and methods

2.1. Cancer registry data

The PBCR covers the French county of Gironde (1.5 million inhabitants) based on four databases (general, haematological malignancies, central nervous system [CNS] tumours, mesothelioma). It includes patients with incident cancer from the 27 private and public centres in Gironde that treat cancer patients and is based on several reporting sources (anatomical pathology laboratories, medical information

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

89 departments of health establishments, surveys from cancer control centres, regional
90 cancer networks, primary health insurance). The European Network of Cancer
91 Registries records: any new tumour (excluding tumour recurrence or metastatic
92 relapse); malignant or invasive tumours in any location; benign tumours from the
93 central nervous system; and tumours in a subject residing in the geographical area of
94 interest at the time of diagnosis. Patients who refuse registration are excluded. For this
95 analysis, eligible patients were at least 18 years old and were included in the PBCR
96 with an incident cancer in 2014. To determine the effect of cancer location, the
97 analysis excluded patients with multiple tumours (at least one other cancer incidence
98 between 2005 and 2018). The selection date corresponds to the date of diagnosis. At
99 diagnosis, registries collected age, sex, WHO performance scale, place of residency,
100 tumour location, metastatic status (for solid cancers only) and centre of diagnosis.
101 Analyses excluded patients with missing data on metastatic and socioeconomic status.
102 Data on vital status and HPC intervention were extracted until the endpoint date of
103 February 10, 2020. This study was authorised by the French Data Protection
104 Authority (CCTIRS authorisation N° 07-285; CNIL authorisations N°908244).

105 *2.2. Definitions*

106 The primary outcome of this study was HPC intervention identified by the presence of
107 ICD-10 coding for palliative care (Z51.5). This code is for patients with a non-curable
108 disease who receive interdisciplinary HPC by caregivers of an acute palliative care
109 unit, inpatient consultation team, or outpatient clinic. The event of interest was the
110 first HPC intervention occurring at least 30 days before (required time to diagnosis
111 confirmation) or after cancer diagnosis. Age at cancer diagnosis was considered a
112 categorical variable (<65 years, 65–75, ≥75 years) as recommended for cancer
113 patients²¹⁻²³. Other covariates included gender, European Deprivation Index (EDI),

114 place of residency, cancer location and centre type. A dichotomised form of the
 115 French version of the EDI 2011 census was used to compare patients of the two more
 116 deprived quintiles of EDI to others²⁴. Place of residency was defined based on 2014
 117 urbanisation data provided by the French National Institute of Statistics (INSEE). This
 118 analysis used a dichotomised form to compare rural residency to other areas. Tumours
 119 included pulmonary, colorectal, breast, prostate cancers, haematological malignancies
 120 and CNS tumours. Tertiary centres (university hospital and comprehensive cancer
 121 centre) were compared to others. To consider cancer-related interactions, the analysis
 122 was stratified by initial cancer prognosis, which was considered unfavourable in cases
 123 of metastatic solid tumours, high-grade CNS tumours, or progressive haematological
 124 malignancies and favourable otherwise. In a conservative approach, the analysis
 125 considered only acute myeloid leukaemia (except promyelocytic) and
 126 myelodysplastic syndrome with excessive blasts or multi-lineage dysplasia as
 127 progressive haematological malignancies in accordance with their low 5-year net
 128 survival (<40%)²⁵.

129 2.3. Statistical analysis

130 Estimation of the cumulative incidence (frequency) of HPC was done using the
 131 Aalen-Johansen unbiased estimator to consider the competing risk of death. The
 132 Kaplan–Meier method was used to analyse patient survival. Two analyses were
 133 performed (one by cancer prognosis subgroup). The analyses first estimated pseudo-
 134 values of the 4-year cumulative incidence of HPC for each patient (function
 135 “pseudoCT” and R package “pseudo”). The pseudo-values of cumulative incidence
 136 were used to describe the contribution of each patient’s characteristics to the
 137 frequency of HPC, taking into account the competing risk of death²⁶. In a second step,
 138 a regression model with a generalised linear estimating equation were used to estimate

the mean changes in pseudo-values of 4-year cumulative incidence of HPC associated with covariates. Second step analyses were adjusted for all covariates and the interactions between age and tumour location or centre type and between sex and tumour location were verified. Sensitivity analysis using pseudo-observations of 2-year incidence of HPC was performed to control time-dependent associations. Analyses were performed using R software, version 3.6.2²⁷.

3. Results

3.1. Patient characteristics, tumour features, and patient survival

In 2014, the PBCR of Gironde recorded 10,212 patients with incident cancer. Among them, 1,078 had multiple tumours, 61 were under 18 years old, and had received HPC before cancer diagnosis. The eligible population included 9,066 patients. The analysis excluded 642 patients (7.1%) due to missing data (metastatic status: n = 556, 6.1%; EDI n = 86, 0.9%). The analysis population included 8,424 patients and was comparable with the eligible population (Figure 1) (e-Table1). The median age at diagnosis was 67 years. Women represented 48.7% (4,107) of the study population. The two most deprived EDI quintiles accounted for 38.4% (3,238) and 17.9% of patients (1,506) living in a rural area. A number of 2,298 patients (27.3%) had a 0–2 score on the WHO performance scale. Breast tumours were the most frequent (1,247, 14.8%), followed by prostate (944, 11.2%), lung (890, 10.6%) and colorectal (808, 9.6%) cancers. Haematological malignancies represented 1051 cases (12.6%). One-third of patients (2,778, 33.0%) were treated in a tertiary centre. Tumour prognosis was unfavourable for 1,842 patients (24.7%) (non-CNS solid tumours: 1,633/7,022, 23.3%; CNS tumours: 115/308, 37.3%; haematological malignancies: 94/1,051, 8.2%). The subgroup with unfavourable cancers were more frequently old, male and

bedridden (score 3–4 on WHO performance scale). They had more lung cancer (Table 1). During follow-up, 3,324 patients (39.3%) died. In the analysis population, the 25th percentile of overall survival was 18.6 months (95% confidence interval [CI], 16.9–19.8). The median follow-up was 56.9 months (95% CI, 56.0–57.8). As expected, patients with an unfavourable initial cancer prognosis had decreased survival compared to others (log-rank $P < 0.01$) (Figure 2).

3.2. HPC intervention

The cumulative incidence of HPC in our sample was 16.7% (95% CI, 16.6–16.8) at 4 years considering competing of death (Figure 3). The 4-year incidence was 7.9% (95% CI, 7.3–8.5) in the favourable cancer subgroup, 47.3% (95% CI, 46.2–48.5) in the unfavourable subgroup and 40.3% (95% CI, 39.3–41.3) among deceased patients. Almost 80% of delivered HPC began during the first 3 years after diagnosis in the favourable cancer subgroup and during the first 2 years for patients in the unfavourable subgroup (e-Table 2). The median time to death after HPC was 25 days (Q1–Q3, 11–55) in patients in the favourable subgroup and 24 days (Q1–Q3, 11–49) in the unfavourable subgroup.

3.3. Factors of HPC

Among the sociodemographic determinants, age was associated with HPC intervention. This association was only significant in patients in the favourable prognosis group and was dependent on centre type. The oldest patients (≥ 75 years) treated in tertiary centres received up to 8% more HPC than those < 65 years ($\beta = 0.08$; 95% CI, 0.05 to 0.11), whereas those treated in other centres had 4% more interventions than the youngest patients. HPC intervention regarding socioeconomic status and place of residency was dependent on cancer prognosis. A deprived EDI was

188 associated with a 2% reduced 4-year incidence in patients in the favourable prognosis
189 group ($\beta = -0.02$; 95% CI, -0.03 to -0.01]), whereas patients with an unfavourable
190 prognosis living in a rural area had a 9% reduced incidence ($\beta = -0.09$; 95% CI, -0.15
191 to -0.02). Colorectal, prostate, and breast cancers usually led to lower interventions,
192 whereas lung cancer patients received more HPC regardless of the cancer prognosis.
193 In patients with a favourable cancer prognosis, those with CNS tumours received up
194 to 10% less frequent HPC than those with other solid cancers ($\beta = -0.10$; 95% CI, -
195 0.14 to -0.07). In the subgroup with unfavourable cancer, patients with
196 haematological malignancies had a 12% lower incidence ($\beta = -0.12$; 95% CI, -0.23 to
197 -0.01). The patients treated in tertiary centres had more frequent interventions than
198 those treated in other facilities, particularly the oldest people (favourable prognosis:
199 <65 years: $\beta = 0.03$; 95% CI, 0.01 to 0.05; [65–75] years: $\beta = 0.03$; 95% CI, 0.01 to
200 0.06; ≥ 75 years: $\beta = 0.07$; 95% CI, 0.04 to 0.10; unfavourable prognosis: [65–75]
201 years: $\beta = 0.09$; 95% CI, 0.01 to 0.19; ≥ 75 years: $\beta = 0.08$; 95% CI, -0.01 to -0.17)
202 (Table 2). Sensitivity analysis using pseudo-observations of the 2-year cumulative
203 incidence of HPC reported similar results (e-Table 3).

204 205 **4. Discussion**

206 This population-based study based on an exhaustive list of cancer patients provides
207 more precise insight into factors at diagnosis related to HPC initiation in this
208 population. HPC provision occurred in approximately one-sixth of the patients,
209 mostly in the last month of life. As expected, HPC mainly concerned patients with
210 less favourable cancers. However, our stratified analysis highlighted that some
211 sociodemographic factors such as advanced age and non-deprived socioeconomic
212 status increased interventions specifically in the subgroup with the most favourable

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

213 cancers. On the contrary, a rural place of residency was associated with reduced
214 interventions specifically for patients with less favourable prognosis. Cancer location
215 and centre type influenced HPC intervention, regardless of the initial prognosis.
216 Colorectal, prostate and breast cancer patients received less HPC than those with
217 other solid tumours, while lung cancer patients had more interventions. Some cancer
218 locations such as favourable CNS tumour or unfavourable haematological malignancy
219 particularly led to less interventions. Finally, patients initially treated in a tertiary
220 centre received more HPC, particularly among older people.

221 The analysed population were comparable in terms of age, sex ratio and
222 tumour location^{28, 29}. Distribution of the French version of EDI was homogeneous in
223 our sample. One-fifth of the population lives in rural areas, which is close to the
224 national data³⁰. One-third of our sample were treated in a tertiary centre, consistent
225 with the proportion treated in hospitals in France in 2014³¹. Our results showed a 4-
226 year frequency of HPC (16.7%) that is close to the reported proportion for the
227 European cancer population (19.1%)³². To the best of our knowledge, these data have
228 only been reported in France for deceased samples. Our estimation of the 4-year
229 cumulative incidence of HPC among deceased patients under analysis (40.3%) was
230 slightly lower than the frequency reported in French deceased patients (52% to 57%),
231 probably due to the selection of more severe patients in these studies (more
232 precociously dead patients)^{5, 6}. More than two-thirds of interventions occurred during
233 the first 3 years after diagnosis among patients with the most favourable cancers,
234 which is approximately 1 year later compared to the unfavourable subgroup. These
235 initiations during the first years after the diagnosis do not mean that palliative care
236 delivery occurred early in the disease trajectory. Among deceased patients, more than
237 half of HPC initiations concerned terminally ill patients (last month of life). A

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

238 qualitative diversification of specialised palliative care facilities may be a key for
239 timely access to palliative care with a special focus on outpatient clinics³³.

240 Our study provides new data about sociodemographic and socioeconomic
241 factors. In the most favourable prognosis cancer subgroup, HPC intervention occurred
242 more frequently among older patients consistently with the increased number of co-
243 morbidities and age-related deaths in older cancer patients^{23, 34, 35}. Our results should
244 encourage caregivers to include age-related strategies in palliative care intervention
245 and increase collaboration between palliative care and oncogeriatric teams³⁶. Our
246 results did not identify clear gender-related differences in HPC intervention, in
247 accordance with the controversial results in literature¹³. EDI analysis reported a lower
248 intervention for deprived patients. American studies have also shown restricted access
249 to HPC for patients with low incomes due to cultural differences, as well as concerns
250 about costs^{37, 38}. Literature did not confirm such hypotheses in European
251 populations³². However, none of them have estimated the initial cancer prognosis at
252 diagnosis in their analyses. Our analysis found this decreased frequency only among
253 the most favourable cancer patients, suggesting a lower detection of social needs is
254 this subgroup. Developing outpatient clinics of palliative care may improve the
255 assessment of social issues in case of ambulatory follow-up. Moreover, a rural place
256 of residency limited access in the most unfavourable cancers subgroup, possibly due
257 to difficulty in reaching distant palliative care facilities for patients with serious
258 conditions³⁶. National programs promoting development of palliative care need to
259 focus on rural areas. Some authors also consider telehealth interventions as options of
260 value in this context³³. More broadly, our findings should lead researchers to consider
261 cancer prognosis in analyses of sociodemographic and socioeconomic factors of HPC
262 interventions.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

263 Tumour location influenced HPC intervention regardless of the cancer
264 prognosis, suggesting the involvement of care-related factors. Patients with lung
265 cancer received more HPC than those with other solid cancers. The literature clearly
266 identifies this population as a model of integrated palliative care in cancerology².
267 Conversely, all other locations were associated with a lower incidence, which is not
268 necessarily synonymous with unmet needs, especially for breast, prostate and low-
269 grade CNS cancers. However, lower access in cases of unfavourable haematological
270 malignancies is more concerning and in line with literature. Several studies highlight
271 the intense suffering related to bone marrow failure due to fatigue, dyspnoea,
272 bleeding, infection, mucositis, delirium, drowsiness, nausea or vomiting³⁹. Pain is also
273 common in less progressive diseases such as multiple myeloma^{40, 41}. Divergence in
274 treatment objectives, difficulties in prognostic assessment and lack of training have
275 been shown⁴². Health policies, guidelines and teaching supporting integrated care in
276 oncology should focus on haematological malignancies as they induce different
277 referral practices than solid cancers.

278 Consistent with the international literature, we confirmed that patients treated
279 in tertiary centres received more frequent HPC, particularly among the oldest group⁴³⁻
280 ⁴⁸. Recent efforts aimed at quantitative and homogeneous implementation of palliative
281 care facilities should be pursued. To finance new structures, cost-effective analyses
282 should include both health system and societal perspectives that consider the
283 contribution of palliative care to disease prevention and quality-of-life promotion^{49, 50}.
284 Finally, international guidelines and health policies should support a homogenisation
285 of the indicators for the quality of care that will be of value for palliative care practice
286 and public health research⁵¹.

Our selection process based on the incidence of cancer patients limited selection biases and provided data on representative cancer patients. The cancer registries database enabled us to distinguish HPC from community palliative care, which is more suitable for studying current models of palliative care delivery³⁶. Multidimensional characteristics collected at cancer diagnosis are of value for identifying factors involved in palliative care intervention²⁰. The follow-up ensured an adequate analysis of the long-term effects. The large number of patients improved detection of time-varying effects and differences among patient subgroups. Our analysis considered cancer-related prognostic at diagnosis and competing risk of death. This strategy improved the accuracy of results for populations with an increased risk of mortality⁵². Contrary to Fine and Gray models, using pseudo-observations enabled us to interpret the estimates quantitatively²⁶.

This study had some limitations. It failed to consider non-interdisciplinary specialised consultations. This point may partially explain the late access to palliative interventions as this activity may provide patients with access to specialists early in the disease trajectory^{14, 53}. Excluding non-interdisciplinary consultations might have also reduced the reported access for most people living in rural areas. However, interdisciplinary palliative care represented our targeted outcome as it is now recommended early in the cancer trajectory for patients with a high level of distress.

5. Conclusions

This collaborative work between palliative care and public health teams provides updated insight into the evolving practice of palliative care in the cancer population. The late initiation of HPC in our sample supports current efforts to increase the implementation of hospital-based facilities, especially outpatient clinics. HPC was

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

311 mostly undertaken for patients with an unfavourable prognosis. However, by
312 distinguishing initially favourable and unfavourable prognoses, we showed that some
313 subgroups with the most favourable cancers were most likely to receive specialised
314 care such as older patients and non-deprived people. Among the most unfavourable
315 patients, those living in a rural area or with a haematological malignancy had
316 decreased access. Finally, patients initially treated outside a tertiary centre struggled
317 to receive HPC. Our findings support actions of public health to improve accessibility,
318 especially for people living in rural areas, deprived patients, those with
319 haematological malignancies or those treated outside tertiary centres. Moreover, we
320 believe that considering advanced age as factor of HPC intervention for cancer
321 patients will allow for better design of future interventions.

322 **6. Acknowledgements**

323 We thank all patients who allowed us to conduct this study. We also thank Sylvain
324 MAURRISSET and all teams of the cancer registries of Gironde who supported the
325 data extraction. The English in this document has been checked by at least two
326 professional editors, both native speakers of English. For a certificate, please see:
327 <http://www.textcheck.com/certificate/0SB9QF>
328

329 **7. Role of the Funding Source**

330 No funding source supported this study.
331

332 **8. Conflict of interest Statement**

333 Authors do not have any conflicts of interest to declare.
334

335 **9. References**

1. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 24:91-6.
2. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:733-42.
3. Wang WS, Ma JD, Nelson SH, Revta C, Buckholz GT, Mulroney CM, et al. Advance Care Planning and Palliative Care Integration for Patients Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Oncol Pract*. 2017; 13:e721-e8.
4. Van Beek K, Woitha K, Ahmed N, Menten J, Jaspers B, Engels Y, et al. Comparison of legislation, regulations and national health strategies for palliative care in seven European countries (Results from the Europall Research Group): a descriptive study. *BMC Health Serv Res*. 2013; 13:275.
5. Janah A, Gauthier LR, Morin L, Bousquet PJ, Le Bihan C, Tuppin P, et al. Access to palliative care for cancer patients between diagnosis and death: a national cohort study. *Clin Epidemiol*. 2019; 11:443-55.
6. Poulalhon C, Rotelli-Bihet L, Raso C, Aubry R, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Deaths in France: Characteristics, place of death, hospitalisations and use of palliative care during the year before death. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2018; 66:33-42.
7. Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, Das S, Appunni S, Rana S, et al. Palliative Care Consultation Trends Among Hospitalized Patients With Advanced Cancer in the United States, 2005 to 2014. *Am J Hosp Palliat Care*. 2019; 36:294-301.
8. Wang X, Knight LS, Evans A, Wang J, Smith TJ. Variations Among Physicians in Hospice Referrals of Patients With Advanced Cancer. *J Oncol Pract*. 2017; 13:e496-e504.
9. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Smith TJ. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2017; 13:119-21.
10. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger. *Ann Oncol*. 2018; 29:1634-57.
11. Walshe C, Todd C, Caress A, Chew-Graham C. Patterns of access to community palliative care services: a literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 37:884-912.
12. Hui D, Kim SH, Kwon JH, Tanco KC, Zhang T, Kang JH, et al. Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center. *Oncologist*. 2012; 17:1574-80.
13. Frasca M, Galvin A, Raheison C, Soubeyran P, Burucoa B, Bellera C, et al. Palliative versus hospice care in patients with cancer: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2020; In press.
14. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13:159-71.
15. Desai AV, Klimek VM, Chow K, Epstein AS, Bernal C, Anderson K, et al. 1-2-3 Project: A Quality Improvement Initiative to Normalize and Systematize Palliative Care for All Patients With Cancer in the Outpatient Clinic Setting. *Journal of Oncology Practice*. 2018; 14:e775-e85.
16. Finlay E, Newport K, Sivendran S, Kilpatrick L, Owens M, Buss MK. Models of Outpatient Palliative Care Clinics for Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2019; 15:187-93.
17. Adersen M, Thygesen LC, Jensen AB, Neergaard MA, Sjøgren P, Groenvold M. Is admittance to specialised palliative care among cancer patients related to sex, age and cancer diagnosis? A nation-wide study from the Danish Palliative Care Database (DPD). *BMC Palliative Care*. 2017; 16.

18. Osagiede O, Colibaseanu DT, Spaulding AC, Frank RD, Merchea A, Kelley SR, et al. Palliative Care Use Among Patients With Solid Cancer Tumors: A National Cancer Data Base Study. *Journal of Palliative Care*. 2018.
19. Grand MK, Putter H. Regression models for expected length of stay. *Stat Med*. 2016; 35:1178-92.
20. Forsea AM. Cancer registries in Europe-going forward is the only option. *Ecancermedicalscience*. 2016; 10:641.
21. Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Lago LD, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol*. 2019.
22. Scotte F, Bossi P, Carola E, Cudennec T, Dielenseger P, Gomes F, et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. *Ann Oncol*. 2018; 29:1718-26.
23. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32:2595-603.
24. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66:982-9.
25. Monnereau AU, Z.; Bossard, N.; Cowppli-Bony, A.; Voirin, N.; Delafosse, P.; Remontet, L.; Troussard, X.; Maynadié, M. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 - Hémopathies malignes*: Institut de veille sanitaire 2016.
26. Klein JP, Gerster M, Andersen PK, Tarima S, Perme MP. SAS and R functions to compute pseudo-values for censored data regression. *Comput Methods Programs Biomed*. 2008; 89:289-300.
27. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018.
28. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. [database on the Internet]. Santé publique France, Francim, HCL, INCa. 2019 [cited 24/02/2020]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>.
29. WHO. Estimated number of new cases in 2018, France, both sexes, all ages. 2018 [updated 01/06/2020]; Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=250&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=#collapse-group-0-4.
30. Le nouveau zonage en aires urbaines [database on the Internet] 2011 [cited 01/06/2020]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281046>.
31. INCa. Les cancers en France, édition 2016. Les données. 2016; Available from: https://www.e-cancer.fr/content/download/183576/2424633/file/Les_cancers_en_France_en_2016_L_essen_tiel_des_faits_et_chiffres_mel_20170203.pdf.
32. Craigs CL, West RM, Hurlow A, Bennett MI, Ziegler LE. Access to hospital and community palliative care for patients with advanced cancer: A longitudinal population analysis. *PLoS One*. 2018; 13:e0200071.

33. Hui D, Bruera E. Models of Palliative Care Delivery for Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38:852-65.
34. Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Pientka L, Hoffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133:945-50.
35. Liedtke C, Hess KR, Karn T, Rody A, Kiesel L, Hortobagyi GN, et al. The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 138:591-9.
36. Frasca M, Galvin A, Raheison C, Soubeyran P, Burucoa B, Bellera C, et al. Palliative versus hospice care in patients with cancer: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2020.
37. Sheffield KM, Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Kuo Y-F, Cooksley CD, Riall TS. End-of-life care in Medicare beneficiaries dying with pancreatic cancer. *Cancer*. 2011; 117:5003-12.
38. Fairfield KM, Murray KM, Wierman HR, Han PK, Hallen S, Miesfeldt S, et al. Disparities in hospice care among older women dying with ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2012; 125:14-8.
39. Moreno-Alonso D, Porta-Sales J, Monforte-Royo C, Trelis-Navarro J, Sureda-Balari A, Fernandez De Sevilla-Ribosa A. Palliative care in patients with haematological neoplasms: An integrative systematic review. *Palliat Med*. 2018; 32:79-105.
40. Loberiza FR, Jr., Swore-Fletcher BA, Block SD, Back AL, Goldman RE, Tulskey JA, et al. Coping styles, health status and advance care planning in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52:2342-8.
41. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011; 154:76-103.
42. Wright B, Forbes K. Haematologists' perceptions of palliative care and specialist palliative care referral: a qualitative study. *BMJ Support Palliat Care*. 2017; 7:39-45.
43. Roeland EJ, Triplett DP, Matsuno RK, Boero IJ, Hwang L, Yeung HN, et al. Patterns of Palliative Care Consultation Among Elderly Patients With Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016; 14:439-45.
44. Tang ST, Huang EW, Liu TW, Wang HM, Chen JS. A population-based study on the determinants of hospice utilization in the last year of life for Taiwanese cancer decedents, 2001-2006. *Psycho-oncology*. 2010; 19:1213-20.
45. Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:1897-904.
46. Neuman HB, O'Connor ES, Weiss J, Loconte NK, Greenblatt DY, Greenberg CC, et al. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older : analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. *Cancer*. 2013; 119:639-47.
47. DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, Leach CR, et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019.
48. Sharma RK, Prigerson HG, Penedo FJ, Maciejewski PK. Male-female patient differences in the association between end-of-life discussions and receipt of intensive care near death. *Cancer*. 2015; 121:2814-20.
49. Bickel K, Ozanne E. Importance of Costs and Cost Effectiveness of Palliative Care. *Journal of Oncology Practice*. 2017; 13:287-9.
50. Bickel K, Ozanne E. Importance of Costs and Cost Effectiveness of Palliative Care. *J Oncol Pract*. 2017; 13:287-9.
51. Kamal AH, Bausewein C, Casarett DJ, Currow DC, Dudgeon DJ, Higginson IJ. Standards, Guidelines, and Quality Measures for Successful Specialty Palliative Care Integration Into Oncology: Current Approaches and Future Directions. *J Clin Oncol*. 2020; 38:987-94.

1 488 52. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-
2 489 state models. Stat Med. 2007; 26:2389-430.
3 490 53. Hawley P. Barriers to Access to Palliative Care. Palliat Care. 2017;
4 491 10:1178224216688887.
5 492
6
7 493
8
9 494
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 1. Characteristics of the analysis population patients and favourable and unfavourable prognosis subgroups (n = 8,424) for analysis of hospital-based palliative care intervention in patients of cancer registries of Gironde with an incidence of cancer in 2014.

Characteristics	Analysis population (n = 8,424)			Favourable prognosis (n = 6,582)			Unfavourable prognosis ⁵ (n = 1,842)		
	N	%	Med [Q1–Q3]	N	%	Med [Q1–Q3]	N	%	Med [Q1–Q3]
Age at diagnosis (years)			67 [57–78]			66 [56–77]			69 [59–80]
At diagnosis (years)									
<65	3,562	(42.3)		2,831	(43.0)		731	(39.7)	
[65–75]	2,167	(25.7)		1,687	(25.6)		480	(26.1)	
≥75	2,695	(32.0)		2,064	(31.4)		631	(34.3)	
Gender									
Men	4,317	(51.3)		3,229	(49.1)		1,088	(59.1)	
Women	4,107	(48.7)		3,353	(50.9)		754	(40.9)	
EDI									
1	1,617	(19.2)		1,317	(20.0)		304	(16.5)	
2	1,621	(19.2)		1,302	(19.8)		339	(18.4)	
3	1,798	(21.3)		1,420	(21.6)		371	(20.1)	
4	1,885	(22.4)		1,424	(21.6)		449	(24.4)	
5	1,503	(17.8)		1,119	(17.0)		379	(20.6)	
Place of residency									
Outside urban area ¹	1,506	(17.9)		1,208	(18.4)		298	(16.2)	
<100 000 inhabitants	648	(7.7)		483	(7.3)		165	(9.0)	
≥100 000 inhabitants	6,270	(74.4)		4,891	(74.3)		1,379	(74.8)	
WHO performance scale									
0–2	2,298	(27.3)		1,906	(29.0)		392	(21.3)	
3–4	1,730	(20.5)		1,201	(18.2)		529	(28.7)	
Missing	4,396	(52.2)		3,475	(52.8)		921	(50.0)	
Tumour location									
Breast	1,247	(14.8)		1,178	(18.6)		69	(3.3)	
Prostate	944	(11.2)		868	(13.7)		76	(3.7)	
Lung	890	(10.6)		279	(4.4)		611	(29.4)	
Colorectal	808	(9.6)		577	(9.1)		231	(11.1)	
Other digestive	563	(6.7)		297	(4.7)		266	(12.8)	
Urinary tract	399	(4.7)		319	(5.0)		80	(3.8)	
Central nervous system	308	(3.7)		193	(3.0)		115	(5.5)	
Other female gynaecological ²	277	(3.3)		200	(3.2)		77	(3.7)	
Upper aerodigestive tract	256	(3.0)		240	(3.8)		16	(0.8)	
Medulla	43	(0.5)		43	(0.7)		0	(0.0)	
Other solid cancers	1,546	(18.4)		1,428	(22.5)		118	(5.7)	
Non-Hodgkin's lymphoma	480	(5.7)		480	(7.3)		0	(0.0)	
Myelodysplastic syndrome ³	27	(0.3)		0	(0.0)		27	(1.5)	
Myeloma/Plasmocitoma	117	(1.4)		117	(1.8)		0	(0.0)	
Acute myeloid leukaemia	72	(0.9)		5	(0.1)		67	(3.6)	
Other haematological cancers ⁴	355	(4.2)		355	(5.4)		0	(0.0)	
Non-attributable location	92	(1.1)		3	(0.1)		89	(4.8)	
Centre									
Tertiary centre	2,778	(33.0)		2,038	(31.0)		740	(40.2)	
Other	5,646	(67.0)		4,544	(69.0)		1,102	(59.8)	

HPC: Hospital-based palliative care; EDI: European Deprivation Index

¹outside urban area if Tranche d'Aire Urbaine (TAU) is 00, data INSEE 2014

²including ovary, cervix and body of uterus

³including refractory thrombocytopenia

⁴including chronic myeloid leukaemia and Hodgkin's lymphoma

⁵unfavourable prognosis = metastatic solid tumours (excluding CNS tumours), high-grade CNS tumours or haematological malignancies with a reported net 5-year survival under 40% (data INCA 2019)

515

516 **Table 2.** Characteristics associated with the 4-year cumulative incidence of HPC
 517 intervention for each prognosis subgroup (n = 8424). Linear regression with pseudo-
 518 observations of 4-year cumulative incidence as the outcome.

Characteristics	Favourable prognosis (n = 6,582)		Unfavourable prognosis ³ (n = 1,842)	
	β [95% CI]	P	β [95% CI]	P
Intercept	0.08 [0.07; 0.10]	<0.01	0.49 [0.43; 0.56]	<0.01
Age at diagnosis (ref. <65 years) ⁴				
Tertiary centres		<0.01		0.27
[65–75] years	0.02 [-0.01; 0.05]	0.15	0.03 [-0.06; 0.11]	0.55
≥75 years	0.08 [0.05; 0.11]	<0.01	-0.01 [-0.10; 0.08]	0.77
Other centres		<0.01		0.28
[65–75] years	0.03 [0.01; 0.05]	0.01	-0.05 [-0.13; 0.03]	0.58
≥75 years	0.04 [0.03; 0.06]	<0.01	-0.08 [-0.15; 0.01]	0.06
Gender (ref. women)				
Men	-0.01 [-0.03; 0.01]	0.09	-0.01 [-0.03; 0.06]	0.55
EDI (ref. non-deprived) ¹				
Deprived	-0.02 [-0.03; -0.01]	0.01	0.03 [-0.02; 0.08]	0.22
Place of residency (ref. urban) ²				
Rural	-0.01 [-0.03; 0.01]	0.27	-0.09 [-0.15; -0.02]	<0.01
Location (ref. Other solid tumours)		<0.01		<0.01
Lung	0.14 [0.10; 0.17]	<0.01	0.05 [0.01; 0.10]	0.04
Colon-rectum	-0.03 [-0.05; -0.01]	0.02	-0.02 [-0.09; 0.06]	0.68
Prostate	-0.09 [-0.11; -0.07]	<0.01	-0.19 [-0.31; -0.07]	<0.01
Breast	-0.07 [-0.09; -0.05]	<0.01	-0.13 [-0.26; -0.01]	0.04
Haematological malignancies	0.01 [-0.01; 0.03]	0.51	-0.12 [-0.23; -0.01]	0.03
CNS tumours	-0.10 [-0.14; -0.07]	<0.01	-0.01 [-0.10; 0.10]	0.96
Centre (ref. Others) ⁴				
<65 years				
Tertiary centres	0.03 [0.01; 0.05]	<0.01	0.02 [-0.06; 0.10]	0.67
[65-75] years				
Tertiary centres	0.03 [0.01; 0.06]	<0.01	0.09 [0.01; 0.19]	0.04
≥ 75 years				
Tertiary centres	0.07 [0.04; 0.10]	<0.01	0.08 [0.01; 0.17]	0.04

519 Bold text = significant associations

520 ¹EDI « European Deprivation Index »: « non-deprived » = the three less deprived quintiles;

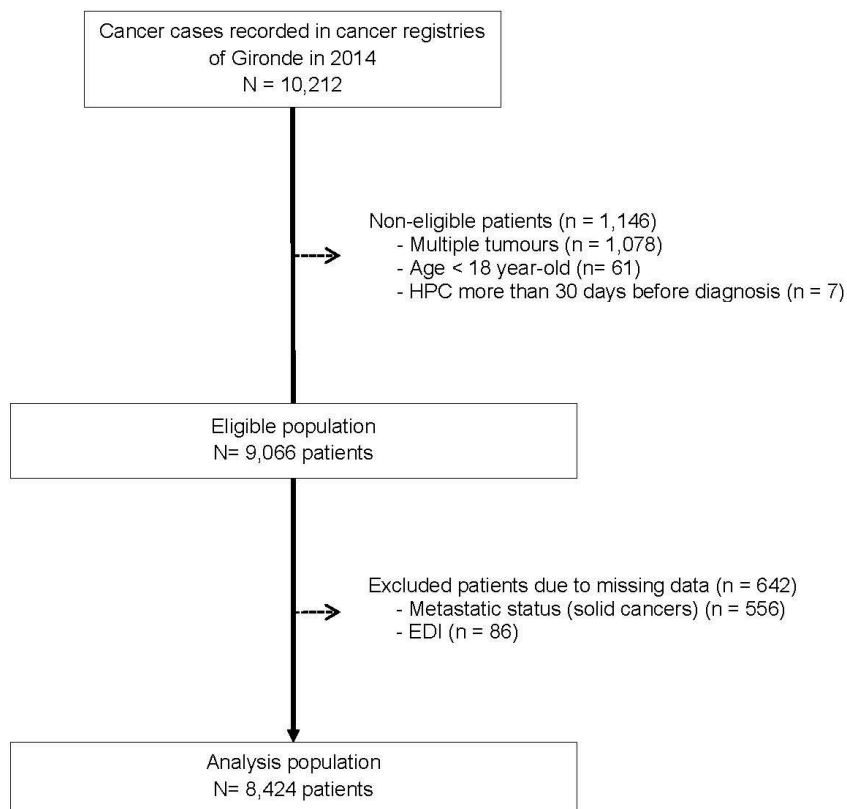
521 « deprived » = the two more deprived quintiles

522 ²rural place of residency if urban area is 00 according INSEE 2014 data

523 ³unfavourable prognosis = in case of metastatic solid tumours, high-grade CNS tumours, or
 524 haematological malignancies with a reported 5-year net survival under 40% (INCA 2019
 525 data)

526 ⁴interaction age*centre: favourable subgroup: P = 0.04; unfavourable subgroup: P=0.04

537

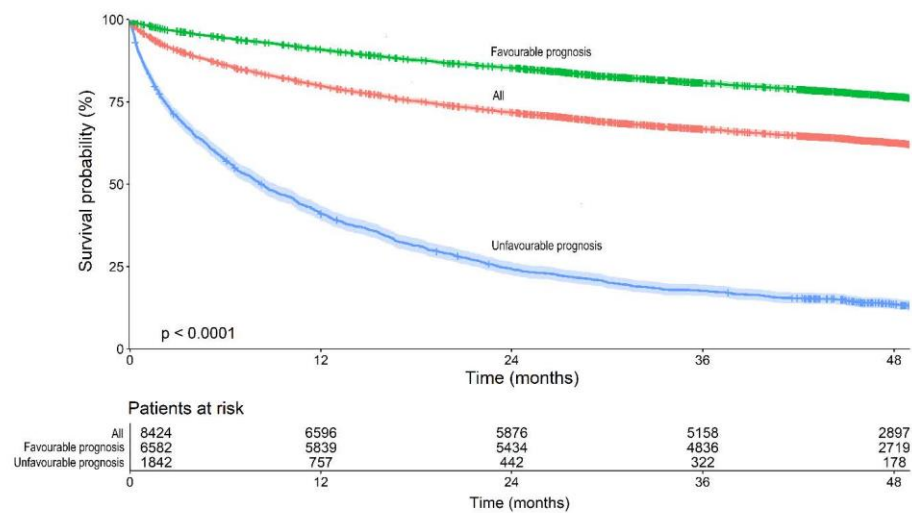


538

539 HPC: Hospital-based Palliative Care; EDI: European Deprivation Index

540 **Figure 2.** Population selection for the analysis of hospital-based palliative care intervention
541 in patients with an incidence of cancer in 2014 recorded in the PBCR of Gironde, France.
Flow chart.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65



542

543 **Figure 2.** Overall survival of patients in the analysis population (n = 8,424) and in the
544 favourable prognosis (n = 6,582) and unfavourable prognosis (n = 1,842) groups.
545 Kaplan–Meier method.

546

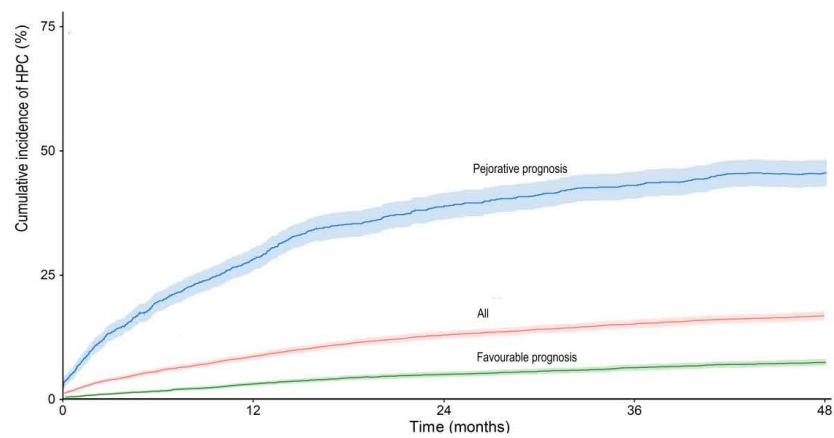


Figure 3. Comparison of the cumulative incidence of HPC in the analysis population (n = 8,424) and in the favourable (n=6,582) and unfavourable prognosis (n=1,842) subgroups. Aalen-Johansen unbiased estimator.

Annexe 2 : Définition de la variable « pronostic tumoral » chez les patients des registres des cancers de Gironde avec hémopathies malignes en 2014.

A2-Tableau 1 : Correspondance entre le diagnostic morphologique, le code CIM-03, la survie nette à 5 ans et la variable « pronostic tumoral » des hémopathies malignes lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitalier des patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014.

Type hémopathie	Morphologie	Codes CIM-03 ¹	Survie nette à 5 ans (%)	Pronostic tumoral
Lymphome de Hodgkin	Lymphome de Hodgkin	9650-9655/3	85	Favorable
		9659/3		
		9661-9667/3		
	Lymphome folliculaire	9597/3	87	Favorable
		9690-9691/3		
		9695/3, 9698/3		
	Lymphome de la zone marginale	9689/3, 9699/3	86	Favorable
	Leucémie lymphoïde chronique	9670/3	83	Favorable
	Lymphome lymphocytaire	9823/3	ND	Favorable
	Leucémie à tricholeucocytes	9940/3	ND	Favorable
Lymphomes non-hodgkiniens	Lymphome lymphoplasmocytaire	9761/3	76	Favorable
	Macroglobulinémie de Waldenström	9671/3		
	Lymphome T/NK à cellules matures (dont syndrome de Sézary)	9700-9719/3	62	Favorable
		9827/3, 9831/3		
		9834/3, 9948/3		
		9724/3-9726/3		
	Lymphome B à grandes cellules B dont : - Lymphome diffuse - Lymphome plasmoblastique	9678-9680/3	57	Favorable
		9684/3, 9688/3		
		9712/3, 9735/3		
		9737/3, 9738/3		
	Lymphome / Leucémie de Burkitt	9687/3, 9826/3	84	Favorable
	Lymphome à cellules du manteau	9673/3	48	Favorable
	Myélome multiple et plasmocytome	9731-9734/3	47	Favorable
	Leucémie/ Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B,T ou SAI)	9727-9729/3	44	Favorable
		9811/3-9818/3		
		9833/3		
	Syndrome lymphoprolifératif autres dont : - LMNH SAI - Syndrome post transplantation polymorphe (PTLD)	9835-9837/3	ND	Favorable
		9590/3, 9591/3		
		9596/3, 9741/3		
Leucémies aiguës myéloïdes	Leucémies aiguës myéloïdes	9751/3, 9971/3	21	Défavorable
		9801/3		
		9805-9806/3		
		9809/3, 9840/3		
		9860-9861/3		
		9865-9867/3		
		9869-9874/3		
Syndrome myélo-prolifératifs chroniques (SMP)	Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire	9891-9931/3	64	Favorable
		9984/3		
		9866/3		
		9863/3, 9875/3		
		985		
		Autres dont :		
		- Myéloblastose primitive		
Syndromes myélo-dysplasiques (SMD)	Autres syndromes myélodysplasiques, SAI	9950/3	80	Favorable
		- Polyglobulie de Vaquez		
		- Thrombocytemie essentielle		
		- Tumeur myéloïde secondaire à thérapie		
		- Mastocytose maligne		
		- Histiocytose à cellules de Langerhans		
		9961-9962/3		
SMP/SMD	Leucémie myélomonocytaire chronique	9980/3	ND	Favorable
		9982-9983/3		
		Autres dont :		
		- Anémie réfractaire avec excès de blastes		
		- Cytopenie réfractaire avec dysplasie multilignée		
		- Syndrome myélodysplasique, SAI		
		9992/3		
	Autres syndromes myélomonocytaires	9876/3	ND	Favorable
		9945-9946/3		
		9975/3		

CIM : Classification Internationale des Maladies ; SMP : Syndrome myéloprolifératifs chroniques ; SMD : Syndrome myélodysplasiques : « European Deprivation Index » ; TAU : Tranche d'aire urbaine ; ND : Non disponible

¹ Selon : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/National-estimates-of-cancer-incidence-and-mortality-in-metropolitan-France-between-1990-and-2018-Overview>

Annexe 3 : Caractéristiques de la population d'analyse et de la population éligible pour l'analyse des patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014

A3-Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'analyse et de la population éligible pour l'étude du recours aux SPH chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014.

Caractéristiques	Population d'analyse (n = 8424)			Population éligible (n = 9066)		
	N	%	Med [Q1-Q3]	N	%	Med [Q1-Q3]
Age au diagnostic (années)			67 [57-78]			66 [56-77]
Age au diagnostic						
< 65 ans	3 562	(42,3)		3 751	(41,4)	
[65-75[ans	3 048	(36,2)		3 242	(35,8)	
≥ 75 ans	1 814	(21,5)		2 073	(22,8)	
Genre						
Hommes	4 317	(51,3)		4 673	(51,5)	
Femmes	4 107	(48,7)		4 393	(48,5)	
EDI						
1	1 617	(19,2)		1 724	(19,0)	
2	1 621	(19,2)		1 750	(19,3)	
3	1 798	(21,3)		1 897	(21,0)	
4	1 885	(22,4)		2 013	(22,2)	
5	1 503	(17,8)		1 587	(17,5)	
Manquant	NA	NA		95	(1,0)	
Commune de résidence						
Hors aire urbaine ¹	1 506	(17,9)		1 584	(17,5)	
Aire urbaine < 100 000 habitants	648	(7,7)		698	(7,7)	
Aire urbaine ≥ 100 000 habitants	6 270	(74,4)		6 784	(74,8)	
Echelle performance OMS						
0-2	2 298	(27,3)		2 529	(27,9)	
3-5	1 730	(20,5)		1 853	(20,4)	
Manquants	4 396	(52,2)		4 684	(51,7)	
Localisation tumorale						
Sein	1 247	(14,8)		1 251	(13,8)	
Prostate	944	(11,2)		959	(10,6)	
Poumon	890	(10,6)		949	(10,5)	
Colon-rectum	808	(9,6)		821	(9,1)	
Autre digestif	563	(6,7)		652	(7,2)	
Voies urinaires	399	(4,7)		525	(5,8)	
Tumeur cérébrale	308	(3,7)		328	(3,6)	
Autre gynécologique féminin ²	277	(3,3)		313	(3,5)	
Voies aérodigestives hautes	256	(3,0)		286	(3,2)	
Tumeur médullaire	43	(0,5)		43	(0,5)	
Autre cancer solide	1 546	(18,4)		1 794	(19,8)	
Lymphome malin non Hodgkinien	480	(5,7)		480	(5,3)	
Syndrome myélodysplasique ³	27	(0,3)		27	(0,3)	
Myélome	117	(1,4)		117	(1,3)	
Leucémie aigüe myéloïde	72	(0,9)		72	(0,8)	
Autre hémopathie maligne ⁴	355	(4,2)		355	(3,9)	
Localisation non attribuable	92	(1,1)		94	(1,0)	
Pronostic						
Favorable	6 582	(78,1)		7 200	(79,4)	
Défavorable ⁵	1 842	(21,9)		1 866	(20,6)	
Centre						
CHU ou CLCC	2 778	(33,0)		2 934	(32,4)	
Autres	5 646	(67,0)		6 132	(67,6)	

SPH : Soins Palliatifs Hospitaliers ; NA : Non Applicable ; EDI : « European Deprivation Index »

¹ « Hors aire urbaine » si Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

² dont ovaire, corps utérus, col utérus ;

³ dont thrombocytopénie réfractaire ;

⁴ dont leucémie myéloïde chronique et lymphome hodgkinien ;

⁵ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies malignes (données INCA 2019)

Annexe 4 : Recueil des données de séjours avec recours aux SPH pour l'étude des patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014)

A4-Tableau 1 : Nombre de séjours avec codage « Z515 » enregistrés par les registres des cancers de Gironde entre 2014 et 2018, par établissement et par année de suivi.

Etablissements	Année				
	2014	2015	2016	2017	2018
CLCCBERGONIE	263	264	267	307	273
CHU BORDEAUX	2 004	1 520	1 940	2 297	1 904
Clinique ARCACHON	12	6	136	138	114
Hôpital BAGATELLE	181	285	365	441	401
Clinique BEL AIR	3	2	7	13	6
Clinique BORDEAUX NORD	173	233	322	349	274
Clinique FRANCHEVILLE (PERIGUEUX)	0	0	8	272	290
Clinique JEAN VILLAR	82	96	98	47	47
Clinique LES DAMES DU CALVAIRE	351	390	424	439	459
Clinique MEDOC	43	55	100	120	137
Clinique PESSAC	7	13	9	23	46
Clinique LES PINS FRANCS	2	1	0	5	10
Clinique RIVE DROITE	171	150	175	206	155
Clinique ST ANNE LANGON	39	52	1	61	49
Clinique ST AUGUSTIN	0	0	16	9	9
Clinique ST MARTIN	9	19	9	17	22
Clinique THIERS	0	0	0	0	1
Clinique TIVOLI	203	207	232	284	319
Clinique TONDU	21	24	37	50	27
WALLERSTEIN	50	43	72	89	75
Hôpital ARCACHON	148	152	153	158	136
Hôpital BAZAS	15	12	19	6	5
Hôpital BLAYE	50	59	51	53	96
Hôpital BOUSCAT	8	6	37	61	81
Hôpital LIBOURNE	208	211	275	310	337
Hôpital STE FOY LA GRANDE	14	2	8	15	30
HIA ROBERT PICQUE	197	129	90	29	17

CLCC : Centre de lutte contre le cancer ; CHU : Centre hospitalo-universitaire ; HIA : Hôpital d'instruction des armées

Annexe 5 : Illustration du biais de l'estimateur de Kaplan-Meier (KM) par rapport à celui d'Aalen-Johansen (AJ) pour estimer la fonction d'incidence cumulée du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH). Données des registres des cancers de Gironde



A5-Figure 1 : Probabilités (en pourcentage) de : 1- ne pas décéder ni recevoir de SPH 2- décéder avant recours aux SPH, 3- de recevoir des SPH, avant 2 et 4 ans de suivi, dans chaque sous-groupe d'analyse, en utilisant la méthode Kaplan-Meier (KM) ou celle d'Aalen-Johansen (AJ).

Définitions :

- Probabilité « Vivant sans SPH » : probabilité d'être encore « vivant » et « sans avoir reçu de SPH » en temps t , estimé correctement par KM (en prenant comme évènement d'intérêt l'évènement composite « Décès / recours aux SPH », le premier des deux évènements qui survient)
- Probabilité « Décès sans SPH » : probabilité de décéder sans avoir reçu de SPH avant temps t , estimé naïvement par KM (en prenant comme évènement d'intérêt le « décès sans recours aux SPH », et en censurant au recours aux SPH) ou correctement par Aalen-Johansen.
- Probabilité « Recours aux SPH » : probabilité de recours aux SPH avant temps t , estimé naïvement par KM (en prenant comme évènement d'intérêt « recours aux SPH », et en censurant au décès sans SPH) ou correctement par Aalen-Johansen.

Annexe 6 : Patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Recherche des interactions entre la variable « pronostic tumoral » et les autres facteurs explicatifs. Analyses univariées par régressions linéaires sur pseudo-observations d'incidence cumulée.

A6-Tableau 1 : Associations des termes d'interaction entre la variable « pronostic tumoral » et les autres cofacteurs dans la population d'analyse des patients issus des registres de Gironde (n = 8424). Régressions linéaires univariées avec pseudo-observations d'incidence cumulée de soins palliatifs hospitaliers à 2 et 4 ans comme variable à expliquer.

Terme d'interaction étudié		Significativité (p) de l'association entre terme d'interaction et pseudo-observations d'incidence cumulée de SPH à :	
		2 ans	4 ans
Pronostic tumoral *	Age au diagnostic	<0.01	<0.01
	Sexe	0,65	0,20
	EDI	0.02	<0.01
	Lieu de résidence	<0.01	<0.01
	Localisation tumorale	<0.01	<0.01
	Centre	<0.01	<0.01

SPH : Soins palliatifs hospitaliers ; EDI : « European deprivation index »

Annexe 7 : Etude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Comparatif des résultats des analyses à 2 et 4 ans après le diagnostic de cancer.

A7-Tableau 1. Facteurs associés aux incidences cumulées à 2 et 4 ans de soins palliatifs hospitaliers pour chaque sous-groupe de pronostic tumoral chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014. Régressions linéaires multivariée avec pseudo-valeurs d'incidence cumulée en variable à expliquer.

Caractéristiques	Pronostic favorable (n = 6582)				Pronostic défavorable ⁵ (n = 1842)			
	2 ans		4 ans		2 ans		4 ans	
	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p
Intercept ¹	0,06 [0,05 ; 0,08]	<0,01	0,08 [0,07 ; 0,10]	<0,01	0,46 [0,40 ; 0,53]	<0,01	0,49 [0,43 ; 0,56]	<0,01
Age au diagnostic (réf, <65 ans)								
CHU/CLCC ²		<0,01		<0,01		0,75		0,27
[65-75[ans	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,03	0,02 [-0,01 ; 0,05]	0,15	-0,02 [-0,06 ; 0,11]	0,57	0,03 [-0,06 ; 0,11]	0,55
≥ 75 ans	0,07 [0,05 ; 0,10]	<0,01	0,08 [0,05 ; 0,11]	<0,01	-0,02 [-0,07 ; 0,11]	0,62	-0,01 [-0,10 ; 0,08]	0,77
Hors CHU/CLCC		<0,01		<0,01		0,77		0,29
[65-75[ans	0,02 [0,01 ; 0,03]	0,04	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,01	-0,06 [-0,13 ; 0,02]	0,14	-0,05 [-0,13 ; 0,03]	0,58
≥ 75 ans	0,03 [0,02 ; 0,05]	<0,01	0,04 [0,03 ; 0,06]	<0,01	-0,06 [-0,13 ; 0,01]	0,07	-0,08 [-0,15 ; 0,01]	0,06
Genre (réf, Femmes)								
Hommes	-0,01 [-0,03 ; 0,01]	0,06	-0,01 [-0,03 ; 0,01]	0,09	-0,01 [-0,05 ; 0,04]	0,87	-0,01 [-0,03 ; 0,06]	0,55
EDI (réf, Favorisés) ³								
Défavorisés	-0,01 [-0,02 ; -0,01]	0,02	-0,02 [-0,03 ; -0,01]	0,01	0,02 [-0,03 ; 0,07]	0,41	0,03 [-0,02 ; 0,08]	0,22
Lieu de résidence (réf, urbain) ⁴								
Rural	-0,01 [-0,02 ; 0,01]	0,28	-0,01 [-0,03 ; 0,01]	0,27	-0,09 [-0,15 ; -0,02]	<0,01	-0,09 [-0,15 ; -0,02]	<0,01
Localisation (réf, Autres tumeurs solides)		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01
Poumon	0,12 [0,09 ; 0,15]	<0,01	0,14 [0,10 ; 0,17]	<0,01	0,05 [0,01 ; 0,11]	0,04	0,05 [0,01 ; 0,10]	0,04
Colon-rectum	-0,03 [-0,05 ; -0,01]	<0,01	-0,03 [-0,05 ; -0,01]	0,02	-0,09 [-0,16 ; -0,02]	0,02	-0,02 [-0,09 ; 0,06]	0,68
Prostate	-0,07 [-0,09 ; -0,05]	<0,01	-0,09 [-0,11 ; -0,07]	<0,01	-0,28 [-0,40 ; -0,16]	<0,01	-0,19 [-0,31 ; -0,07]	<0,01
Sein	-0,06 [-0,08 ; -0,04]	<0,01	-0,07 [-0,09 ; -0,05]	<0,01	-0,19 [-0,31 ; -0,07]	<0,01	-0,13 [-0,26 ; -0,01]	0,04
Hémopathies malignes	-0,01 [-0,02 ; 0,01]	0,59	0,01 [-0,01 ; 0,03]	0,51	-0,15 [-0,26 ; -0,04]	<0,01	-0,12 [-0,23 ; -0,01]	0,03
Tumeurs du SNC	-0,08 [-0,11 ; -0,05]	<0,01	-0,10 [-0,14 ; -0,07]	<0,01	-0,03 [-0,13 ; 0,07]	0,52	-0,01 [-0,10 ; 0,10]	0,96
Centre (réf, Hors CHU/CLCC)								
<65 ans ²								
CHU/CLCC	0,02 [0,01 ; 0,04]	<0,01	0,03 [0,01 ; 0,05]	<0,01	0,01 [-0,06 ; 0,09]	0,71	0,02 [-0,06 ; 0,10]	0,67
[65-75[ans								
CHU/CLCC	0,03 [0,01 ; 0,06]	<0,01	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,04	0,09 [0,01 ; 0,18]	0,04	0,09 [0,01 ; 0,19]	0,04
≥ 75 ans								
CHU/CLCC	0,06 [0,04 ; 0,09]	<0,01	0,07 [0,04 ; 0,10]	<0,01	0,10 [0,01 ; 0,18]	0,03	0,08 [0,01 ; 0,17]	0,04

¹ Intercept = sous-groupe de patients âgés <65 ans, femmes, favorisés, urbains, avec tumeurs solides « autres » et traités hors des CHU/CLCC ;

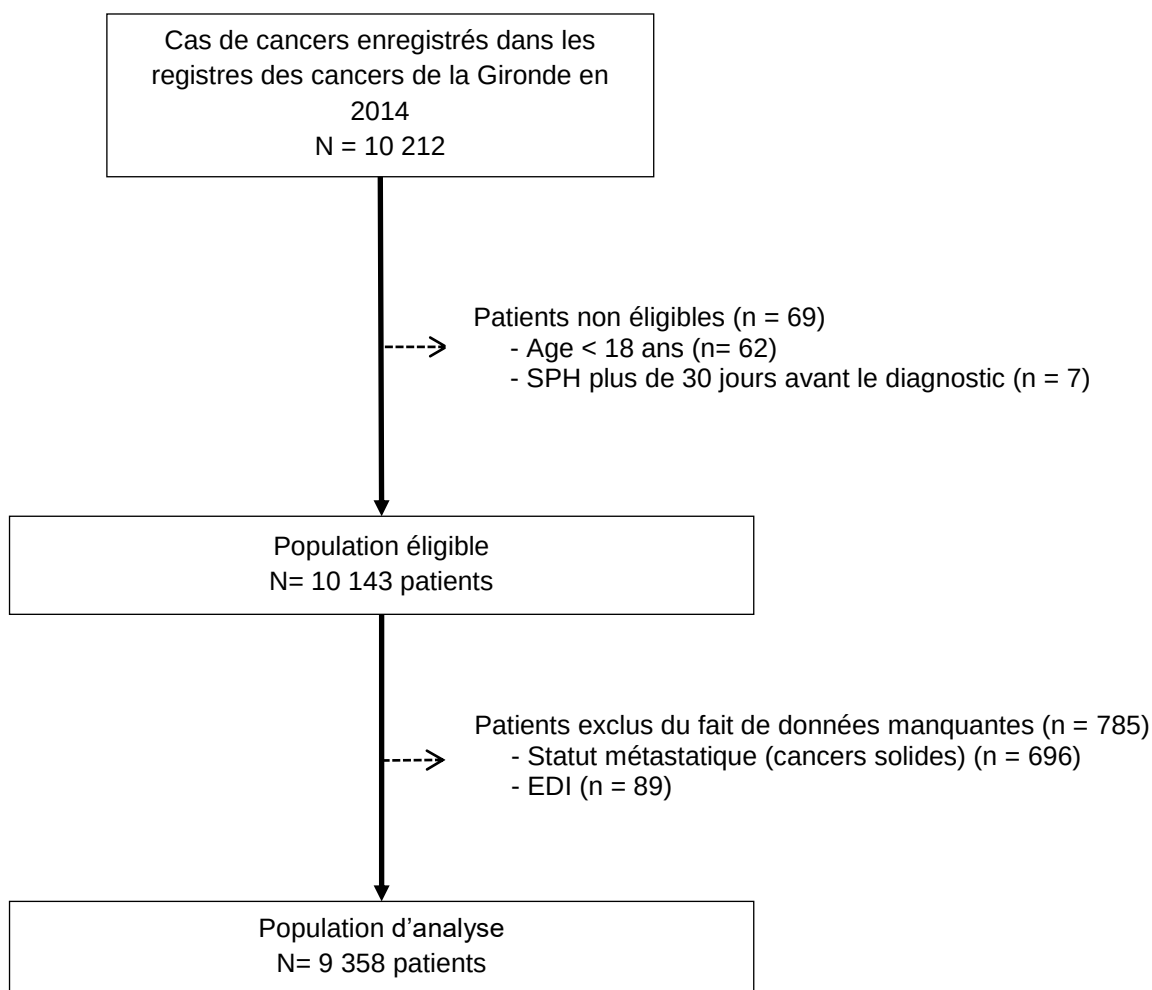
² Interaction Age*centre : pronostic favorable : 2 ans : p=0,02 / 4 ans : p=0,04 ; pronostic défavorable : 2 ans : p=0,02 / 4 ans : p=0,04

³ EDI « European Deprivation Index » : « Favorisés » = les 3 quintiles les plus favorisés ; « Défavorisés » = Les 2 quintiles les moins favorisés ;

⁴ Lieu de résidence rural si lieu de résidence dans Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

⁵ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies (données INCA 2019)

Annexe 8 : Etude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples.



A8 - Figure 1. Sélection de la population d'analyse pour l'étude du recours aux SPH chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples. Diagramme de flux.

A8-Tableau 1. Caractéristiques de la population d'analyse et des sous-groupes selon le pronostic tumoral du cancer pour l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cas incident en 2014. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples.

Caractéristiques	Population d'analyse (n = 9358)			Pronostic favorable (n = 7192)			Pronostic défavorable ⁵ (n = 2166)		
	N	%	Med [Q1-Q3]	N	%	Med [Q1-Q3]	N	%	Med [Q1-Q3]
Age au diagnostic (années)			67 [57-78]			67 [57-77]			69 [59-80]
Age au diagnostic									
< 65 ans	3 851	(41,2)		3 034	(42,2)		817	(37,7)	
[65-75] ans	2 496	(26,7)		1 927	(26,8)		569	(26,3)	
≥ 75 ans	3 011	(32,2)		2 231	(31,0)		780	(36,0)	
Genre									
Hommes	4 956	(53,0)		3 690	(51,3)		1 266	(58,5)	
Femmes	4 402	(47,0)		3 502	(48,7)		900	(41,6)	
EDI									
1	1 830	(19,6)		1 481	(20,6)		349	(16,1)	
2	1 812	(19,4)		1 403	(19,5)		409	(18,9)	
3	1 977	(21,1)		1 525	(21,2)		452	(20,9)	
4	2 077	(22,2)		1 547	(21,5)		530	(24,5)	
5	1 662	(17,8)		1 236	(17,2)		426	(19,7)	
Commune de résidence									
Hors aire urbaine ¹	1 645	(17,6)		1 204	(16,7)		441	(20,4)	
< 100 000 habitants	718	(7,7)		532	(7,4)		186	(8,6)	
≥ 100 000 habitants	6 995	(74,7)		5 456	(75,9)		1 539	(71,0)	
Echelle performance OMS									
0-2	2 680	(28,6)		2 260	(16,4)		420	(19,4)	
3-5	1 962	(21,0)		1 408	(19,6)		554	(25,6)	
Manquants	4 716	(50,4)		3 524	(49,0)		1 192	(55,0)	
Localisation tumorale									
Sein	1 329	(14,2)		1 259	(17,5)		70	(3,2)	
Prostate	1 096	(11,7)		1 014	(14,1)		82	(3,8)	
Poumon	936	(10,0)		315	(4,4)		621	(28,7)	
Colon-rectum	943	(10,1)		699	(9,7)		244	(11,3)	
Autre digestif	591	(6,3)		320	(4,5)		271	(12,5)	
Voies urinaires	513	(5,5)		427	(6,0)		86	(4,08)	
Tumeur cérébrale	317	(3,4)		196	(2,7)		121	(5,6)	
Autre gynécologique féminin ²	305	(3,3)		221	(3,1)		84	(3,9)	
Voies aérodigestives hautes	334	(3,6)		312	(4,3)		22	(1,0)	
Tumeur médullaire	43	(0,5)		43	(0,6)		0	(0,0)	
Autre cancer solide	1 770	(18,9)		1 644	(22,9)		126	(5,8)	
Lymphome malin non Hodgkinien	495	(5,3)		463	(6,4)		32	(1,5)	
Syndrome myélodysplasique ³	28	(0,3)		0	(0,0)		28	(1,3)	
Myélome	121	(1,3)		0	(0,0)		121	(5,6)	
Leucémie aigüe myéloïde	75	(0,8)		5	(0,1)		70	(3,2)	
Autre hémopathie maligne ⁴	368	(3,9)		270	(3,8)		98	(4,5)	
Localisation non attribuable	94	(1,0)		4	(0,1)		86	(4,2)	
Centre									
CHU ou CLCC	3 044	(32,5)		2 251	(31,3)		793	(36,6)	
Autres	6 314	(67,5)		4 940	(68,7)		1 373	(63,4)	

EDI : « European Deprivation Index »

¹ « Hors aire urbaine » si Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

² dont ovaire, corps utérus, col utérus ;

³ dont thrombocytopénie réfractaire ;

⁴ dont leucémie myéloïde chronique et lymphome hodgkinien ;

⁵ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies malignes (données INCA 2019)

A8-Tableau 2. Comparaisons de la population d'analyse et de la population éligible pour l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples (n = 9358).

Caractéristiques	Population d'analyse (n = 9358)			Population éligible (n = 10143)		
	N	%	Med [Q1-Q3]	N	%	Med [Q1-Q3]
Age au diagnostic (années)			67 [57-78]			68 [58-78]
Age au diagnostic						
< 65 ans	3 851	(41,2)		4 087	(40,3)	
[65-75[	2 496	(26,7)		2 685	(26,5)	
≥ 75 ans	3 011	(32,2)		3 371	(33,2)	
Genre						
Hommes	4 956	(53,0)		5 419	(53,4)	
Femmes	4 402	(47,0)		4 724	(46,6)	
EDI						
1	1 830	(19,6)		1 961	(19,3)	
2	1 812	(19,4)		1 945	(19,2)	
3	1 977	(21,1)		2 117	(20,9)	
4	2 077	(22,2)		2 243	(22,1)	
5	1 662	(17,8)		1 779	(17,5)	
Manquant	NA	NA		98	(1,0)	
Commune de résidence						
Hors aire urbaine ¹	1 645	(17,6)		1 736	(17,1)	
Aire urbaine < 100 000 habitants	718	(7,7)		776	(7,7)	
Aire urbaine ≥ 100 000 habitants	6 995	(74,7)		7 631	(75,2)	
Echelle performance OMS						
0-2	2 680	(28,6)		2 971	(29,3)	
3-5	1 962	(21,0)		2 119	(20,9)	
Manquants	4 716	(50,4)		5 053	(49,8)	
Localisation tumorale						
Sein	1 329	(14,2)		1 335	(13,2)	
Prostate	1 096	(11,7)		1 124	(11,1)	
Poumon	936	(10,0)		1 003	(9,9)	
Colon-rectum	943	(10,1)		964	(9,5)	
Autre digestif	591	(6,3)		687	(6,8)	
Voies urinaires	513	(5,5)		683	(6,7)	
Tumeur cérébrale	317	(3,4)		338	(3,3)	
Autre gynécologique féminin ²	305	(3,3)		347	(3,4)	
Voies aérodigestives hautes	334	(3,6)		376	(3,7)	
Tumeur médullaire	43	(0,5)		43	(0,4)	
Autre cancer solide	1 770	(18,9)		2 058	(20,3)	
Lymphome malin non Hodgkinien	495	(5,3)		496	(4,9)	
Syndrome myélodysplasique ³	28	(0,3)		28	(0,3)	
Myélome	121	(1,3)		121	(1,2)	
Leucémie aigüe myéloïde	75	(0,8)		75	(0,7)	
Autre hémopathie maligne ⁴	368	(3,9)		368	(3,6)	
Localisation non attribuable	94	(1,0)		97	(1,0)	
Pronostic						
Favorable	7 192	(76,9)		7 953	(78,4)	
Défavorable ⁵	2 166	(23,1)		2 190	(21,6)	
Centre						
CHU ou CLCC	3 044	(32,5)		3 226	(31,8)	
Autres	6 314	(67,5)		6 916	(68,2)	

NA : Non Applicable ; EDI : « European Deprivation Index »

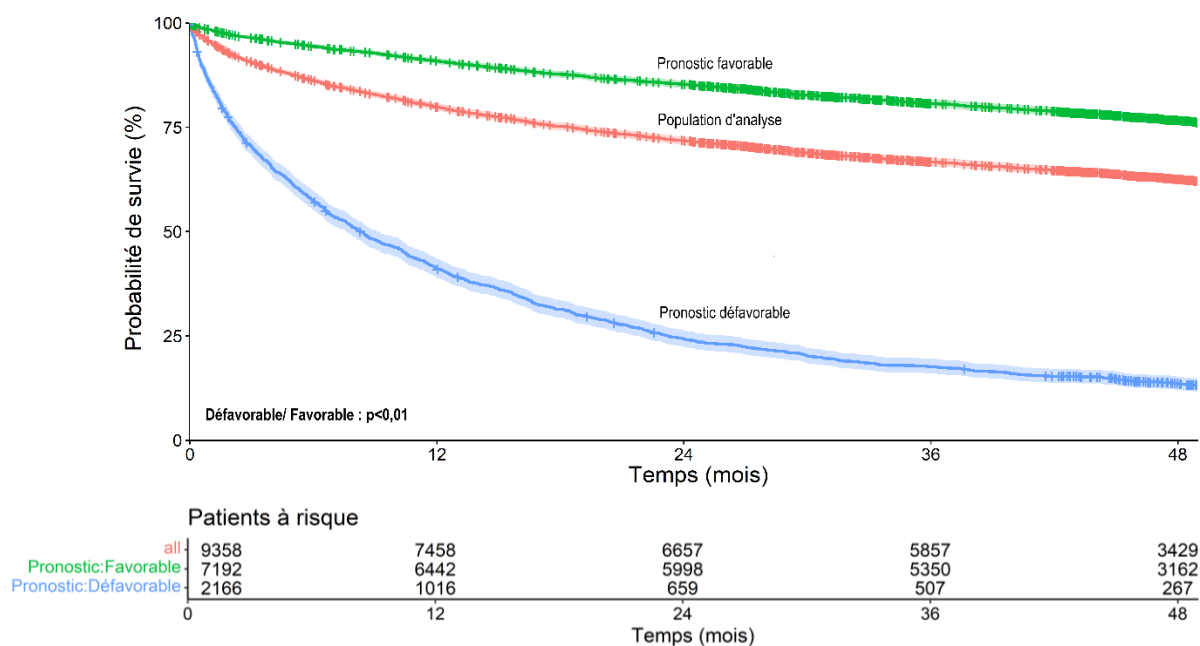
¹ « Hors aire urbaine » si Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

² dont ovaire, corps utérus, col utérus ;

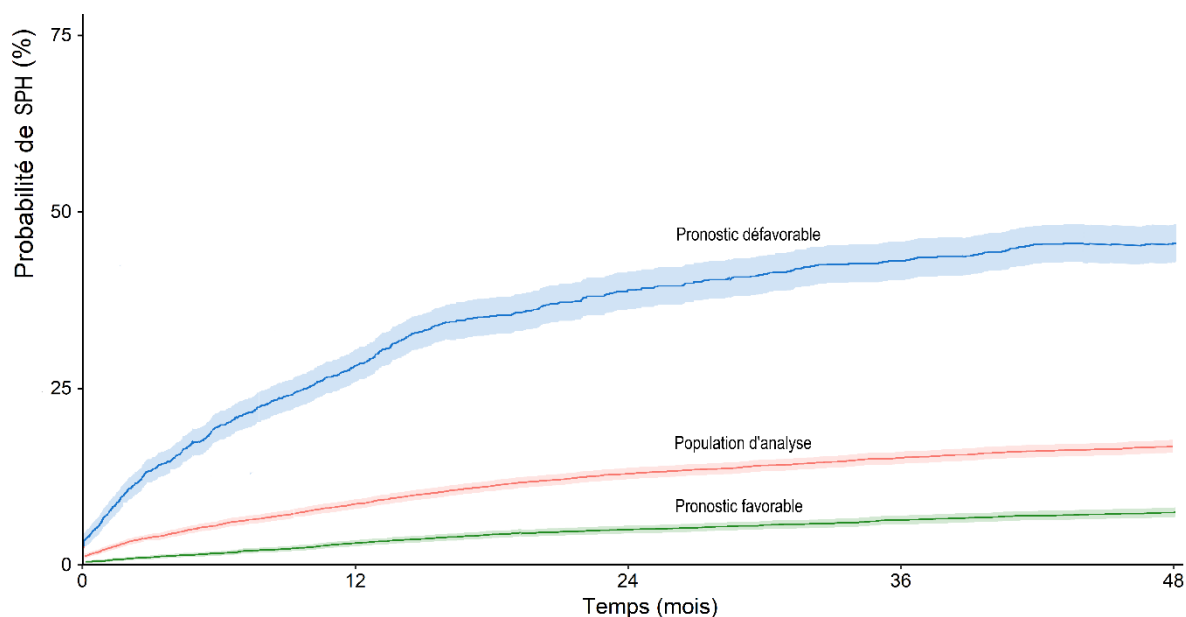
³ dont thrombocytopénie réfractaire ;

⁴ dont leucémie myéloïde chronique et lymphome hodgkinien ;

⁵ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies (données INCA 2019)



A8-Figure 2 : Survie globale de la population d'analyse (n = 9 358) et des sous-groupes de pronostic tumoral favorable (n = 7 192) et de pronostic tumoral défavorable (n = 2 166) lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Méthode de Kaplan-Meier. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples.



A8-Figure 3 : Incidence cumulée de soins palliatifs hospitaliers chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014 (n = 9 358) et des sous-groupes de pronostic tumoral favorable (n = 7 192) et défavorable (n = 2 166). Estimateur d'Aalen-Johansen. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples

A8-Tableau 3. Recours aux SPH au cours du suivi dans la population d'analyse et dans chaque sous-groupe de pronostic tumoral chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples (n = 9 358).

Suivi (Mois)	Initiation de SPH											
	Population d'analyse (n = 9 358)				Pronostic favorable (n = 7 192)				Pronostic défavorable ¹ (n = 2 166)			
	N	%	Effectif cumulé	% cumulé	N	%	Effectif cumulé	% cumulé	N	%	Effectif cumulé	% cumulé
12	821	55,7	821	33,0	222	41,5	222	41,5	599	63,7	599	63,7
24	334	22,5	1 155	78,2	130	24,3	352	65,8	204	21,7	803	85,4
36	166	11,3	1 321	89,5	89	16,6	441	82,4	77	8,2	880	93,6
48	103	7,0	1 424	96,5	61	11,4	502	93,8	42	4,5	922	98,1
60	51	3,5	1 475	100,0	33	6,2	535	100,0	18	1,9	940	100,0

SPH : Soins Palliatifs Hospitaliers

¹ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies (données INCA 2019)

1 **A8-Tableau 4. Facteurs associés à l'incidence cumulée à 2 et 4 ans de soins palliatifs hospitaliers (SPH) après un diagnostic de cancer chez les patients des registres**
2 **des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014 selon le pronostic tumoral. Régressions linéaires multivariées sur pseudo-observations d'incidence cumulée à 2**
3 **et 4 ans comme variable dépendante. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples (n = 9 358).**

Caractéristiques	Pronostic favorable (n = 6 129)				Pronostic défavorable ³ (n = 2 295)			
	A 2 ans		A 4 ans		A 2 ans		A 4 ans	
	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p
Intercept	0.05 [0.03 ; 0.06]	<0.01	0.07 [0.05 ; 0.08]	<0.01	0.41 [0.36 ; 0.47]	<0.01	0.46 [0.40 ; 0.52]	<0.01
Age au diagnostic (réf. <65 ans)								
CHU/CLCC ²		<0,01		<0,01		0,75		0,27
[65-75[ans	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,03	0,02 [-0,01 ; 0,05]	0,15	-0,02 [-0,06 ; 0,11]	0,57	0,03 [-0,06 ; 0,11]	0,55
≥ 75 ans	0,07 [0,05 ; 0,10]	<0,01	0,08 [0,05 ; 0,11]	<0,01	-0,02 [-0,07 ; 0,11]	0,62	-0,01 [-0,10 ; 0,08]	0,77
Hors CHU/CLCC		<0,01		<0,01		0,77		0,29
[65-75[ans	0,02 [0,01 ; 0,03]	0,04	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,01	-0,06 [-0,13 ; 0,02]	0,14	-0,05 [-0,13 ; 0,03]	0,58
≥ 75 ans	0,03 [0,02 ; 0,05]	<0,01	0,04 [0,03 ; 0,06]	<0,01	-0,06 [-0,13 ; 0,01]	0,07	-0,08 [-0,15 ; 0,01]	0,06
Genre (réf. Femmes)								
Hommes	0.01 [-0.01 ; 0.02]	0.06	0.01 [-0.01 ; 0.03]	0.05	0.01 [-0.04 ; 0.04]	0.88	-0.01 [-0.06 ; 0.03]	0.57
EDI (réf. Favorisés) ¹								
Défavorisés	-0.01 [-0.02 ; -0.01]	0.01	-0.01 [-0.03 ; -0.01]	0.02	0.02 [-0.02 ; 0.06]	0.37	0.03 [-0.01 ; 0.08]	0.16
Lieu de résidence (réf. Urbain) ²								
Rural	-0.01 [-0.03 ; 0.01]	0.08	-0.01 [-0.03 ; 0.01]	0.15	-0.06 [-0.12 ; -0.01]	0.02	-0.07 [-0.12 ; -0.01]	0.02
Localisation (réf. Autres tumeurs solides)		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01
Poumon	0.10 [0.08 ; 0.13]	<0.01	0.12 [0.08 ; 0.15]	<0.01	0.06 [0.01 ; 0.11]	0.02	0.06 [0.01 ; 0.12]	0.02
Colon-rectum	-0.03 [-0.05 ; -0.01]	<0.01	-0.03 [-0.06 ; -0.01]	<0.01	-0.09 [-0.16 ; -0.02]	0.01	-0.01 [-0.08 ; 0.06]	0.73
Prostate	-0.07 [-0.08 ; -0.05]	<0.01	-0.09 [-0.11 ; -0.07]	<0.01	-0.27 [-0.37 ; -0.16]	<0.01	-0.19 [-0.31 ; -0.08]	<0.01
Sein	-0.06 [-0.07 ; -0.04]	<0.01	-0.07 [-0.09 ; -0.05]	<0.01	-0.17 [-0.29 ; -0.05]	<0.01	-0.11 [-0.23 ; 0.02]	0.09
Hémopathies malignes	-0.01 [-0.03 ; 0.01]	0.45	0.01 [-0.02 ; 0.02]	0.86	-0.25 [-0.32 ; -0.19]	<0.01	-0.22 [-0.29 ; -0.15]	<0.01
Tumeurs du SNC	-0.07 [-0.10 ; -0.05]	<0.01	-0.10 [-0.13 ; -0.06]	<0.01	-0.02 [-0.11 ; 0.08]	0.74	-0.02 [-0.08 ; 0.12]	0.68
Centre de diagnostic (réf. Hors CHU/CLCC)								
<65 ans ²								
CHU/CLCC	0,02 [0,01 ; 0,04]	<0,01	0,03 [0,01 ; 0,05]	<0,01	0,01 [-0,06 ; 0,09]	0,71	0,02 [-0,06 ; 0,10]	0,67
[65-75[ans								
CHU/CLCC	0,03 [0,01 ; 0,06]	<0,01	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,04	0,09 [0,01 ; 0,18]	0,04	0,09 [0,01 ; 0,19]	0,04
≥ 75 ans								
CHU/CLCC	0,06 [0,04 ; 0,09]	<0,01	0,07 [0,04 ; 0,10]	<0,01	0,10 [0,01 ; 0,18]	0,03	0,08 [0,01 ; 0,17]	0,04

4 ¹ EDI « European Deprivation Index » : « Favorisés » = les 3 quintiles les plus favorisés ; « Défavorisés » = Les 2 quintiles les moins favorisés ;

5 ² Lieu de résidence rural si lieu de résidence dans Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

6 ³ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans <

7 40% pour hémopathies malignes (données INCA 2019)

A8-Tableau 5. Facteurs associés au temps moyen de suivi (jours) après soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients des registres des cancers de Gironde avec cancer incident en 2014 selon le pronostic tumoral. Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations du « temps moyen de suivi après SPH » (« Expected Length of Stay », ELOS) comme variable dépendante. Analyse de sensibilité incluant les patients avec tumeurs multiples (n = 9 358)

Caractéristiques	Pronostic favorable (n = 6 129)		Pronostic défavorable ³ (n = 22 95)	
	β [95% IC]	p	β [95% IC]	p
Intercept ¹	12,7 [3,2 ; 22,1]	<0,01	27,0 [7,9 ; 46,1]	<0,01
Age au diagnostic (réf. <65 ans)		0,67		0,56
[65-75[ans	-2,2 [-8,5 ; 4,0]	0,49	-6,3 [-19,2 ; 6,7]	0,34
≥ 75 ans	-2,4 [-8,4 ; 3,5]	0,43	-5,5 [-17,9 ; 6,9]	0,38
Genre (réf. Femmes)				
Hommes	-17,6 [-10,8 ; -1,1]	0,04	-12,5 [-22,9 ; -2,1]	0,02
EDI (réf. Favorisés) ¹				
Défavorisés	24,6 [-4,2 ; 5,9]	0,74	3,1 [-7,5 ; 13,6]	0,57
Lieu de résidence (réf. urbain) ²				
Rural	5,1 [-6,5 ; 7,6]	0,88	12,1 [-1,2 ; 25,3]	0,08
Localisation (réf. Autres tumeurs solides)		<0,01		<0,01
Poumon	4,6 [-7,6 ; 16,8]	0,46	-5,3 [-18,1 ; 7,5]	0,42
Colon-rectum	-0,3 [-8,7 ; 9,3]	0,94	1,7 [-15,6 ; 19,0]	0,85
Prostate	-6,1 [-14,2 ; 2,1]	0,14	-10,7 [-38,4 ; 16,9]	0,45
Sein	-2,4 [-10,0 ; 5,1]	0,53	-11,2 [-40,2 ; 17,9]	0,45
Hémopathies malignes	7,5 [-1,4 ; 15,9]	0,10	-1,4 [-17,5 ; 14,7]	0,86
Tumeurs du SNC	-21,7 [-35,3 ; -8,1]	<0,01	58,6 [35,1 ; 82,1]	<0,01
Centre de diagnostic (réf. Hors CHU/CLCC)				
CHU/CLCC	3,2 [-2,3 ; 8,8]	0,25	1,9 [9,3 ; 13,1]	0,74

¹ EDI « European Deprivation Index » : « Favorisés » = les 3 quintiles les plus favorisés ; « Défavorisés » = Les 2 quintiles les moins favorisés ;

² Lieu de résidence rural si lieu de résidence dans Tranche d'Aire Urbaine (TAU) = « 00 », données INSEE 2014 ;

³ « Pronostic défavorable » = Métastatique pour tumeurs solides (hors système nerveux central), Grade 3 ou 4 pour tumeurs du système nerveux central, survie nette à 5 ans < 40% pour hémopathies malignes (données INCA 2019)

Annexe 9 : Comparaison de la population ESME-CSM 2008-2016, de la population éligible et de la population d'analyse dans l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers des patients avec cancer du sein métastatique

A9-Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'analyse, des patients exclus et de la population globale ESME-CSM lors de l'étude du recours aux soins palliatifs hospitaliers (SPH) chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375).

Caractéristiques	Population d'analyse (n = 12 375)			Population exclue (n = 10 088)			Population ESME-CSM globale (n = 22 463)		
	N	%	Med [Q1-Q3]	N	%	Med [Q1-Q3]	N	%	Med [Q1-Q3]
Age au diagnostic de la tumeur primitive (années)			54,0 [45,0-64,0]			54,0 [45,0-65,0]			54,0 [45,0-64,0]
Age au diagnostic de CSM (années)			61,0 [51,0-71,0]			60,0 [50,0-71,0]			61,0 [50,0-71,0]
Groupes d'âge au diagnostic de CSM									
< 65 ans	7 282	(58,8)		6 009	(59,6)		13 291	(59,2)	
≥ 65 ans	5 093	(41,2)		4 079	(40,4)		9 172	(40,8)	
Echelle de performance									
Score 0 to 2	7 353	(59,4)		6 629	(65,7)		13 982	(62,2)	
Score 3 to 4	474	(3,8)		594	(5,9)		1 068	(4,8)	
Manquant	4 548	(36,8)		2 865	(28,4)		7 413	(33,0)	
Sous-type tumoral									
HER2+	2 208	(17,8)		1 826	(18,1)		4 034	(18,0)	
HER2-/HR+	7 791	(63,0)		6 096	(60,4)		13 887	(61,8)	
HER2-/HR-	1 555	(12,6)		1 439	(14,3)		2 994	(13,3)	
Manquant	821	(6,6)		727	(7,2)		1 548	(6,9)	
Délai sans métastase (mois) (n = 8834) ¹			70,7 [32,4-135,6]			62,0 [28,7-125,2]			66,6 [30,7-131,4]
De novo versus rechute									
De Novo ²	3 541	(28,6)		3 201	(31,7)		6 742	(30,0)	
Rechute 6 mois – 24 mois	1 464	(11,8)		1 350	(13,4)		2 814	(12,5)	
Rechute ≥ 24 mois	7 370	(59,6)		5 537	(54,9)		12 907	(57,5)	
Nombre de sites métastatique ³									
Une	6615	(53,5)		5 157	(51,1)		11 772	(52,4)	
Au moins deux	5 760	(46,5)		4 931	(48,9)		10 691	(47,6)	
Localisation des métastases ⁴									
Au moins une viscérale (hors cérébrale)	6 574	(51,3)		5 456	(54,1)		12 030	(53,6)	
Au moins une viscérale cérébrale	372	(3,0)		333	(3,3)		705	(3,1)	
Non viscérale uniquement (cutanée et ganglionnaire)	1 517	(12,3)		1 154	(11,4)		2 671	(11,9)	
Osseuse uniquement	3 290	(26,6)		2 576	(25,5)		5 866	(26,1)	
Autres	622	(5,1)		569	(5,6)		1 191	(5,3)	
Métastase viscérale ⁵									
Présence	6 574	(53,1)		5 456	(54,1)		12 030	(53,5)	
Absence	5 801	(46,9)		4 632	(45,9)		10 433	(46,5)	
Activité du centre									
< 1400 inclusions	8 096	(65,4)		8 625	(85,5)		16 721	(74,4)	
≥ 1400 inclusions	4 279	(34,6)		1 463	(14,5)		5 742	(25,6)	

CSM : Cancer du Sein Métastatique

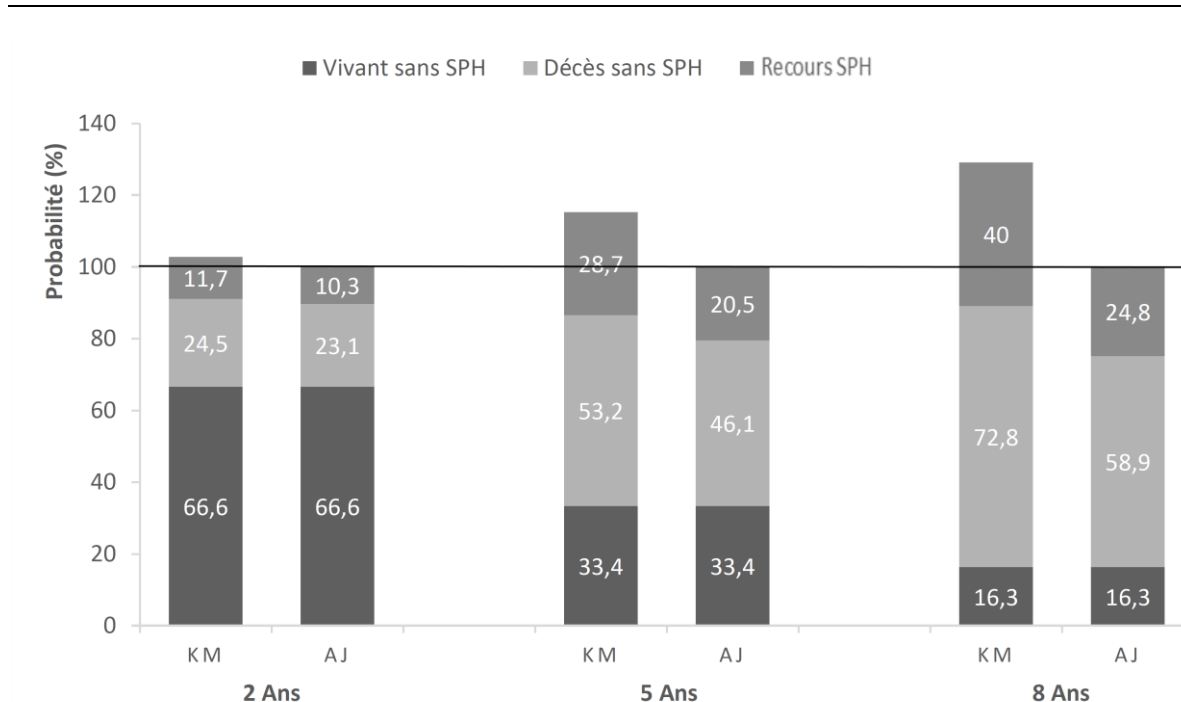
¹ Calculé chez les patients avec rechute (hors CSM De Novo ² 'De novo' si la maladie métastatique a été détectée au moment de la tumeur primitive ou dans les 180 jours suivants.

³ Nombre d'organes dans lesquels une ou plus métastase ont été diagnostiquées dans les 30 jours après le diagnostic du premier site métastatique.

⁴ Sites métastatiques diagnostiqués dans les 30 jours après le diagnostic du premier site métastatique.

⁵ Au moins une métastase viscérale ou cérébrale

Annexe 10 : Illustration du biais de l'estimateur de Kaplan-Meier (KM) par rapport à celui d'Aalen-Johansen (AJ) pour estimer la fonction d'incidence cumulée du recours aux soins palliatifs hospitaliers. Données des registres des cancers de Gironde.



A10-Figure 1 : Probabilités (en pourcentage) de : 1- ne pas décéder ni recevoir de SPH 2- décéder avant recours aux SPH, 3- de recevoir des SPH, avant 2, 5 et 8 ans de suivi, en utilisant la méthode Kaplan-Meier (KM) ou celle d'Aalen-Johansen (AJ).

Définitions :

- Probabilité « Vivant sans SPH » : probabilité d'être encore « vivant » et « sans avoir reçu de SPH » en temps t , estimé correctement par KM (en prenant comme évènement d'intérêt l'évènement composite « Décès / Recours aux SPH », le premier des deux évènements qui survient)
- Probabilité « Décès sans SPH » : probabilité de décéder sans avoir reçu de SPH avant temps t , estimé naïvement par KM (en prenant comme évènement d'intérêt le « décès sans recours aux SPH », et en censurant au recours aux SPH) ou correctement par Aalen-Johansen.
- Probabilité « Recours aux SPH » : probabilité de recours aux SPH avant temps t , estimé naïvement par KM (en prenant comme évènement d'intérêt « recours aux SPH », et en censurant au décès sans SPH) ou correctement par Aalen-Johansen.

Annexe 11 : Facteurs associés à l'incidence cumulée de soins palliatifs hospitaliers à 5 ans chez les patients avec cancer du sein métastatique de la cohorte ESME-CSM 2008-2016.

A11-Tableau 1 : Facteurs associés à l'incidence cumulée de soins palliatifs hospitaliers à 5 ans chez les patients de la cohorte ESME-CSM 2008-2016 (n = 12 375). Régression linéaire multivariée avec pseudo-observations de la fonction d'incidence cumulée à 5 ans comme variable dépendante.

Caractéristiques	β [95% CI]	p
Intercept ¹	0,13 [0,10 ; 0,15]	<0,01
Age au diagnostic de CSM (réf. <65 ans)		
HER2-/HR- ²		0,07
[65-75[ans	-0,06 [-0,13 ; 0,01]	0,06
≥ 75 ans	-0,05 [-0,12 ; 0,02]	0,20
Autres sous-types tumoraux		0,22
[65-75[ans	0,01 [-0,02 ; 0,03]	0,71
≥ 75 ans	0,03 [0,01 ; 0,06]	0,01
Sous-type tumoral (réf. Autres sous-types)		
<65 ans ²		
HER2-/HR-	0,11 [0,08 ; 0,14]	<0,01
[65-75[ans		
HER2-/HR-	0,04 [-0,02 ; 0,10]	0,17
≥75 ans		
HER2-/HR-	0,03 [-0,04 ; 0,10]	0,36
Délai sans métastase (réf. de novo ³)		<0,01
[6 – 24] mois	0,07 [0,04 ; 0,10]	<0,01
≥ 24 mois	0,03 [0,01 ; 0,05]	<0,01
Nombre site métastatique (réf. Un)		
Deux ou plus	0,04 [0,02 ; 0,06]	<0,01
Métastase viscérale (réf. Absence)		
Présence	-0,01 [-0,03 ; 0,01]	0,34
Activité centre (réf. < 1400 inclusions)		
≥ 1400 inclusions	0,12 [0,10 ; 0,14]	<0,01
Période d'inclusion (réf. 2008-2011)		
2012-2016	-0,03 [-0,04 ; -0,01]	0,02

CSM : Cancer du Sein Métastatique ; HER2- : "Human Epidermal growth factor receptor 2-negative" ; HR- : « Hormonal Receptor–negative”;

¹ Sous-groupe de patients avec toutes les caractéristiques de référence (<65 ans, sous-type non triple négatif, CSM De Novo, un seul site métastatique, non viscéral, inclus entre 2008 et 2011 dans un centre à faible activité) ;

² Interaction âge*sous-type tumoral : p=0.02

³ 'De novo' si métastase dès le diagnostic de tumeur primitive ou dans les 180 jours.

171

QUE SONT LES SOINS PALLIATIFS¹ ?

Les soins palliatifs sont des soins actifs, continus, évolutifs, coordonnés et pratiqués par une équipe pluriprofessionnelle. Dans une approche globale et individualisée, ils ont pour objectifs de :

- Prévenir et soulager la douleur et les autres symptômes, prendre en compte les besoins psychologiques, sociaux et spirituels, dans le respect de la dignité de la personne soignée.
- Limiter la survenue de complications, en développant les prescriptions anticipées personnalisées
- Limiter les ruptures de prises en charge en veillant à la bonne coordination entre les différents acteurs de soin.

La démarche de soins palliatifs vise à éviter les investigations et les traitements déraisonnables tout en refusant de provoquer intentionnellement la mort. Selon cette approche, le patient est considéré comme un être vivant et la mort comme un processus naturel.

ET L'ACCOMPAGNEMENT¹ ?

L'accompagnement d'un malade et de son entourage consiste à apporter attention, écoute, réconfort, en prenant en compte les composantes de la souffrance globale (physique, psychologique, sociale et spirituelle). Il peut être mené en lien avec les associations de bénévoles. L'accompagnement de l'entourage peut se poursuivre après le décès pour aider le travail de deuil.

A QUI S'ADRESSENT-ILS¹ ?

Aux personnes atteintes de maladies graves évolutives ou mettant en jeu le pronostic vital ou en phase avancée et terminale, en accompagnant leurs familles et leurs proches.

¹ Soins palliatifs et accompagnement. Coll. Repères pour votre pratique. Inpes, mai 2009.

QUEL EST LE CADRE LEGAL ?

Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit d'accès aux soins palliatifs : « Toute personne malade dont l'état le requiert a le droit d'accéder à des soins palliatifs et à un accompagnement »

Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie (« loi Léonetti ») : propose aux professionnels de santé un cadre de réflexion reposant sur le respect de la volonté de la personne malade (directives anticipées, personne de confiance), le refus de l'obstination déraisonnable. Elle indique les procédures à suivre dans les prises de décisions : collégialité et traçabilité des discussions, de la décision et de son argumentation.

LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie : Cette loi clarifie les conditions de l'arrêt des traitements au titre du refus de l'obstination déraisonnable. Elle instaure un droit à la sédation profonde et continue jusqu'au décès pour les personnes dont le pronostic vital est engagé à court terme. Les directives anticipées deviennent l'expression privilégiée de la volonté du patient hors d'état de le faire et s'imposent désormais aux médecins.

OU TROUVER UNE EQUIPE DE SOINS PALLIATIFS EN FRANCE ?

Répertoire national des structures :

www.sfap.org

Accompagner la fin de la vie, s'informer, en parler :



PALLIA 10 GERONTO

Quand faire appel à une équipe de soins palliatifs ?

Outil d'aide à la décision en 10 questions

Accès aux soins palliatifs :
→ un droit pour les patients
→ une obligation professionnelle pour les équipes soignantes

(version mai 2016)

Chaque professionnel de santé aura à mettre en place une démarche palliative et d'accompagnement au cours de son exercice.

Qui peut utiliser PALLIA 10 GERONTO ?

Tout soignant dans le cadre d'une réflexion collégiale

Dans quel but utiliser PALLIA 10 GERONTO ?

Pallia géronto est un outil conçu pour vous aider à mieux repérer le moment où une démarche de soins palliatifs doit être envisagée avec, si besoin, le recours à une équipe spécialisée de soins palliatifs

Quand utiliser PALLIA 10 GERONTO ?

Chez des personnes âgées de plus de 75 ans atteintes d'une maladie ou de polyopathologies évolutives qui ne guériront pas en l'état actuel de nos connaissances.

Quand l'accumulation des besoins rend complexe la démarche d'accompagnement : élaboration du projet de soins le plus adapté, priorisation et coordination des interventions.

Comment utiliser PALLIA 10 GERONTO ?

Répondez à chacune des questions.

La présence de l'item 1 est obligatoire. Une seule réponse positive aux autres items peut suffire à envisager le recours à une équipe spécialisée en soins palliatifs.

	QUESTIONS	COMPLEMENT	Cocher si item présent
1	La personne âgée de plus de 75 ans est atteinte d'une maladie grave évolutive ou de polyopathologies qui ne guérissent pas, en l'état actuel des connaissances.	Une réponse positive à cette question est une condition nécessaire pour utiliser la grille PALLIA GERONTO et passer aux questions suivantes.	
2	Il existe un ou plusieurs facteurs de vulnérabilité : somatique, psychosociaux.	• GR 1 et 2 • MMS inférieur 10 • Albuminémie inférieure à 25g/l • Difficulté persistante d'hydratation/alimentation par voie orale • Escarre stade supérieur ou égal à 3 • Chutes à répétition	
3	La maladie prédominante et/ou l'ensemble des pathologies sont rapidement évolutives.	Cette évolution est souvent caractérisée par la répétition des épisodes aigus.	
4	La personne âgée ou son entourage sont demandeurs d'une prise en charge palliative et d'un accompagnement.	Loi n°99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit d'accès aux soins palliatifs	
5	Il existe des symptômes non soulagés malgré la mise en place des traitements de première intention.	Douleur spontanée ou provoquée lors des soins, dyspnée, vomissements, syndrome oculaire, confusion, agitation...	
6	Vous identifiez des facteurs de vulnérabilité d'ordre psychique pour la personne âgée et/ou son entourage.	Tristesse, anxiété, repli, agressivité ou troubles du comportement, troubles de la communication, conflits familiaux, psycho-pathologie préexistante chez la personne âgée et son entourage.	
7	Vous identifiez des facteurs de vulnérabilité d'ordre social chez la personne âgée et/ou son entourage.	Isolément, précarité, difficultés financières, existence dans l'entourage d'une personne dépendante ou handicapée, enfant à charge, épuisement de l'aidant naturel.	
8	La personne âgée ou son entourage ont des difficultés d'intégration de l'information sur la maladie et/ou sur le pronostic.	Face à l'angoisse générée par la maladie qui s'aggrave, la personne âgée, l'entourage peuvent mettre en place des mécanismes de défense psychologique qui rendent la communication difficile et compliquent la mise en place d'un projet de soins palliatifs.	
9	Vous constatez des questionnements et/ou des divergences parmi les professionnels concernant la cohérence du projet de soins.	Ces questionnements peuvent concerner : • Les prescriptions anticipées • L'hydratation, l'alimentation, une antibiothérapie, une pose de sonde, une transfusion, une surveillance particulière (HST, monitoring...) • L'indication et la mise en place d'une sédation • Le lieu de prise en charge le plus adapté • Le statut réanimatoire éventuel.	
10	Vous posez des questions sur l'attitude adaptée concernant par exemple : • Refus de soins et/ou de traitement • Limitation ou arrêt d'un traitement • Demande d'euthanasie • Présence d'un conflit de valeurs	Conformément aux lois en vigueur, il convient de prendre en compte les directives anticipées et/ou de recueillir l'avis de la personne de confiance.	