



DÉCEMBRE 2013

Organisation de la prise en charge des patients adultes atteints de cancers rares

BILAN DE L'ACTIVITÉ EN 2012

COLLECTION

Bilans d'activité & d'évaluations

ORGANISATION DE LA PRISE
EN CHARGE

ACTIVITÉ DES CENTRES EXPERTS
NATIONAUX CLINIQUES

ACTIVITÉ DES RÉSEAUX
EXPERTS NATIONAUX
ANATOMOPATHOLOGIQUES



CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE
DU PLAN CANCER 2009-2013.

Mesure 23 : Développer des prises en charge spécifiques pour les personnes atteintes de cancers rares ou porteuses de prédispositions génétiques ainsi que pour les personnes âgées, les enfants, et les adolescents.

Action 23.1 : Labelliser les centres de référence pour les cancers rares

Mesure 20 : Soutenir la spécialité d'anatomopathologie.

Action 20.3 : Soutenir la démarche qualité au sein de la profession d'anatomocytopathologie

ONT PARTICIPÉ À LA RÉDACTION DE CE BILAN :

- **Jeanne-Marie Brechot**, département Organisation des soins, pôle Santé publique et soins, Institut national du cancer
- **Lionel Lafay**, département Observation, veille, évaluation, pôle Santé publique et soins, Institut national du cancer
- **Iris Pauporté**, département Recherche clinique, pôle Recherche et innovation, Institut national du cancer
- **Laetitia Verdoni**, département Recommandations et bon usage du médicament, Direction des recommandations et de la qualité de l'expertise, Institut national du cancer

Ce document doit être cité comme suit : © *Organisation de la prise en charge des patients adultes atteints de cancers rares - Bilan de l'activité 2012*, collection Bilans d'activités et d'évaluations, INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2013.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa.

TABLE DES MATIÈRES

L'organisation de la prise en charge des patients adultes atteintes de cancers rares en 2012... En quelques chiffres	3
INTRODUCTION	4
MÉTHODES D'ÉLABORATION DE CE RAPPORT D'ACTIVITÉ	6
PRÉSENTATION DES 17 CENTRES EXPERTS NATIONAUX CLINIQUES CONCERNÉS PAR CE BILAN	8
PRÉSENTATION DES QUATRE RÉSEAUX EXPERTS NATIONAUX ANATOMOPATHOLOGIQUES POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE ET LYMPHOMES	10
ESTIMATION DU TAUX DE COUVERTURE DES CENTRES EXPERTS CLINIQUES EN 2012	11
RÉPARTITION PAR TYPE DE CANCER RARE	14
ACTIVITÉ DE DOUBLE LECTURE	17
1. Organisation de la double lecture pour les cancers rares de l'adulte	17
2. Activité de la double lecture dans les réseaux experts nationaux anatomopathologiques	19
3. Activité de la double lecture pour les autres cancers rares (intégrée dans les centres experts cliniques)	25
4. Circuit de la double lecture	27
RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRES DE RECOURS	29
RÉFÉRENTIELS ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE	32
RECHERCHE	35
1. Recherche translationnelle	35
2. Essais cliniques	35
3. Positionnement de la recherche au niveau international	38

SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET OBSERVATION	41
1. Bases de données nationales	41
2. Bases de données internationales	42
FORMATION ET INFORMATION	44
1. Formation	44
2. Information institutionnelle	44
3. Information sur sites internet pour chaque groupe de cancers rares	44
4. Associations de patients	45
FINANCEMENTS	47
1. Financements des centres experts cliniques	47
2. Financement des réseaux nationaux experts anatomopathologiques	49
SYNTHÈSE ET CONCLUSION	50
ANNEXES	54
1. Missions spécifiques d'un centre expert national	54
2. Missions d'un centre expert	54

L'ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE CANCERS RARES EN 2012... EN QUELQUES CHIFFRES

- Le rapport d'activité porte sur les 17 centres experts nationaux cliniques structurés entre 2009 et 2011 et les 4 réseaux experts nationaux anatomopathologiques structurés en 2009.
Plus de 8 000 nouveaux patients avec un diagnostic de cancer rare en 2012 ont bénéficié de l'organisation spécifique *via* les centres experts cliniques.
 - Plus de 6 400 diagnostics de cancers rares, ainsi que 8 500 diagnostics de lymphomes ont été confirmés dans les réseaux anatomopathologiques en 2012.
 - En 2012, la double lecture systématique des prélèvements tumoraux a conduit à une modification de la prise en charge dans 25,2% des cas transmis pour avis et dans 10,6% des cas transmis pour validation dans le réseau RRePS (sarcomes des tissus mous et des viscères), dans 10,6% des cas transmis pour avis et 4,2% des cas transmis pour validation dans le réseau TENpath (tumeurs neuroendocrines malignes rares), dans 8% des cas internes et 11% des cas externes dans le réseau MESOPATH (mésothéliomes malins et tumeurs rares du péritoine), dans 22,8% des cas transmis pour avis et 3,9% des cas transmis pour validation dans le réseau LYMPHOPATH (lymphomes) pour les prélèvements ganglionnaires et extraganglionnaires et dans 28,2% des cas transmis pour avis et 6,6% des cas transmis pour validation pour les prélèvements cutanés en 2012.
 - Plus de 5 800 dossiers de patients ont été discutés dès leur prise en charge initiale en réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) de recours en 2012.
 - Près de 11 800 dossiers ont été discutés dans ces RCP de recours.
 - On dénombre 89 essais cliniques initiés ou en cours et 19 finalisés dans l'année 2012 dans ces 17 pathologies, et près de 1 300 patients atteints de cancer rare inclus dans un essai clinique en 2012.
 - Des collaborations internationales en recherche sont formalisées pour 15 des 17 centres experts cliniques.
 - Près de 13 900 patients ont été enregistrés en 2012 dans une des bases de données nationales dédiées à ces pathologies rares.
-

INTRODUCTION

Il n'existe pas de consensus international pour définir un cancer rare. Si une prévalence de moins de 50/100 000 définit une maladie rare, c'est sur une incidence faible que repose la définition de cancer rare. Ainsi, sur la base d'analyse par site et par sous-type histologique de registres de cancers, il est proposé un taux d'incidence de moins de 6/100 000 en Europe¹, de moins de 15/100 000 aux États-Unis².

L'organisation spécifique pour cancers rares de l'adulte portée par l'Institut national du cancer (INCa) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du ministère de la Santé s'adresse :

- d'une part, aux cancers dont l'incidence est inférieure à 6/100 000 personnes par an ;
- d'autre part, aux cancers nécessitant une prise en charge hautement spécialisée, du fait de leur siège particulier, de leur survenue sur un terrain spécifique ou de leur caractère complexe.

Les sous-types histologiques ou moléculaires rares de cancers fréquents ne relèvent pas de cette organisation spécifique.

Ces cancers posent des problèmes particuliers :

- tout d'abord, la difficulté du diagnostic : en effet, la rareté du cas peut entraîner un retard diagnostique de plusieurs semaines, voire un diagnostic erroné, pouvant conduire à un traitement inadéquat avec perte de chance pour le patient ;
- mais également un problème de prise en charge : peu de référentiels de bonne pratique sont disponibles dans ces pathologies ; l'expertise et l'accès à certaines thérapeutiques très complexes sont souvent limités à quelques établissements ;
- en troisième lieu, l'insuffisance de l'accès aux essais cliniques, en trop faible nombre compte tenu de la rareté de ces cancers ;

- enfin, et surtout, la rareté de ces tumeurs, l'errance diagnostique et/ou thérapeutique qu'elles génèrent sont des facteurs engendrant un sentiment de grande solitude pour le patient et son entourage.

L'organisation de la prise en charge des patients atteints de cancer rare s'est construite depuis 2009 par quatre appels à projets, aboutissant à la structuration de 23 centres experts nationaux cliniques et 4 réseaux experts nationaux anatomopathologiques.

Elle s'appuie, pour un groupe de cancers rares donné, sur des centres experts régionaux ou interrégionaux, couvrant l'ensemble du territoire national, y compris les DOM-TOM, coordonnés au niveau national par un centre expert national, placé sous la responsabilité d'un médecin coordonnateur clinicien. Ces centres experts sont en lien avec des équipes de cancérologie de proximité.

La double lecture systématique des prélèvements, et l'accès aux examens de typage moléculaire si requis sont organisés selon la pathologie soit dans le cadre de l'un des réseaux experts nationaux anatomopathologiques pour cancers rares, soit *via* des groupes d'experts pathologistes réunis sous la responsabilité d'un pathologiste expert désigné au niveau national. Ils s'engagent à organiser et à assurer cette double lecture pour tous les cas de patients présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours régionale ou nationale. Cette double lecture est le plus souvent faite avec l'envoi de lames virtuelles, ce qui raccourcit le délai de réponse.

Des RCP de recours sont organisées au niveau régional et/ou national par les responsables des centres experts, le plus souvent par web-conférences. Les dos-

1. Gatta G, *et al.* *Europ J Cancer* 2011 ;47 :2493-511.

2. Greenlee RT, *et al.* *Public Health Rep* 2010 ;125:28-43.

siers des patients sont présentés par leurs oncologues habituels et discutés avec les experts lors de la prise en charge initiale, lors du suivi ou d'une éventuelle évolution de la maladie.

Les centres experts doivent en outre :

- contribuer à promouvoir la recherche sur ces cancers rares à travers des études multicentriques d'envergure nationale ou internationale de recherche fondamentale, translationnelle et clinique ;
- participer à l'élaboration ou à l'actualisation des recommandations de bonnes pratiques cliniques nationales, en s'appuyant le cas échéant sur les recommandations européennes ou internationales ;
- contribuer à la surveillance épidémiologique et l'observation de ces cancers, en mettant en place une base de données et en recensant les cas ;
- participer à la formation des soignants ;
- participer à l'information des patients et de leur entourage, en élaborant des relations avec les associations nationales de patients, et en participant à la communication grand public sur ce cancer rare ;
- participer au suivi de cette organisation spécifique mise en place par l'INCa ;
- faire le lien avec le pathologiste référent national pour intégrer la double lecture des lames dans cette structuration.

Ainsi, tout patient atteint d'un de ces cancers rares doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge dans l'établissement de son choix tout en étant assuré d'un diagnostic de certitude grâce à la double lecture des prélèvements, d'une discussion de son dossier en RCP de recours, du choix d'une stratégie thérapeutique adaptée, souvent innovante dans le cadre d'un essai clinique, et de l'appui d'une association de patients.

L'organisation « cancers rares » bénéficie d'un financement annuel *via* la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) au titre des missions d'intérêt général (MIGAC).

Ce rapport fait un état des lieux détaillé de l'activité 2012 de cette structuration. Il porte sur l'activité des 17 premiers centres experts cliniques nationaux structurés et des 4 réseaux anatomopathologiques, ne prenant pas en compte les 6 centres experts cliniques identifiés en 2012. Il s'adresse aux ministères concernés, à l'INSERM, à l'ensemble des médecins impliqués dans les différents centres experts régionaux ou inter-régionaux cancers rares, aux agences régionales de santé, aux réseaux régionaux de cancérologie et, plus largement, à l'ensemble de la communauté médicale (oncologues, radiothérapeutes, spécialistes d'organes, chirurgiens, médecins généralistes, chercheurs) ainsi qu'aux associations de patients concernées.

MÉTHODES D'ÉLABORATION DE CE RAPPORT D'ACTIVITÉ

1. DONNÉES RECUEILLIES

Les données 2012 recensées portent sur :

- le nombre de nouveaux patients dont le diagnostic de cancer rare a été fait en 2012, et dont les cas ont été discutés en réunion pluridisciplinaire de recours dans le réseau cancers rares correspondant et/ou enregistrés dans la base de données nationale ;
- la répartition du nombre de patients par type de cancer au sein de chacun des groupes de cancers rares ;
- le nombre de cas ayant bénéficié d'une double lecture dans les réseaux anatomopathologiques et l'analyse de son impact ;
- le nombre de cas ayant bénéficié d'une double lecture au sein des centres experts cliniques ;
- le nombre de dossiers de patients atteints de cancer rare présentés en RCP de recours, soit lors de la prise en charge initiale, soit lors d'une évolution de leur maladie ;
- le nombre d'études translationnelles initiées, en cours ou finalisées ;
- le nombre d'essais cliniques initiés, en cours ou finalisés ;
- le nombre d'essais cliniques de phase précoce ;
- le nombre d'essais à partir des tumorothèques et des bases clinicobiologiques ;
- le nombre de patients inclus dans des essais cliniques ;
- le nombre de cas enregistrés dans chaque base de données nationale.

D'autres données plus qualitatives ont également été recueillies, telles que la liste des référentiels ou des recommandations de bonne pratique clinique élaborés ou réactualisés en 2012, permettant d'harmoniser la prise en charge de ces patients dans les différents centres experts.

2. MÉTHODES DE RECUEIL

Ce rapport est descriptif, les données ayant été recueillies à partir :

- des réponses à un questionnaire de suivi sur l'activité de l'année 2012, adressé à chacun des coordonnateurs nationaux des centres experts cliniques et des réseaux anatomopathologiques ;
- et des présentations et discussions du troisième séminaire de suivi, qui s'est tenu en septembre 2013, réunissant tous ces coordonnateurs.

3. MODALITÉS DE TRANSMISSION

Les données d'activité sont les données synthétisées de tous les centres experts régionaux pour une pathologie donnée, transmises à chacun des coordonnateurs nationaux. Le taux de remplissage de ces fiches par les centres experts régionaux est encore souvent faible, seuls quelques indicateurs étant renseignés. Néanmoins, il est rare de ne disposer d'aucun retour d'activité d'un centre expert régional, cette activité de « reporting » ayant fait l'objet d'un engagement de chacun des responsables et coordonnateurs. Ce fait est alors signalé dans le rapport.

4. MÉTHODE D'ANALYSE

L'analyse des données quantitatives et qualitatives est descriptive par type de mission (double lecture, RCP de recours, essais cliniques...).

Une synthèse de l'activité 2012 est ainsi réalisée, en mettant en exergue les avancées et les points à clarifier ou à améliorer.

Deux éléments viennent étayer les résultats de ce bilan :

- une comparaison des données avec les données du codage PMSI³ permet, pour un certain nombre de cancers rares, de mieux évaluer le taux de couverture de ces réseaux ;
- l'évolution des données chiffrées depuis 2010 permet de juger, centre expert par centre expert, du dynamisme de cette organisation spécifique.

Un récapitulatif des financements alloués depuis 2009 aux centres experts nationaux cliniques et aux réseaux experts nationaux anatomopathologiques est proposé, ainsi qu'un comparatif entre l'allocation de ressources⁴ et les dépenses réalisées.

3. PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information, avec recueil systématique et standardisé des données lors des hospitalisations en médecine-chirurgie-obstétrique et entrant dans la tarification à l'activité des établissements de santé.

4. Les éléments financiers inscrits reposent sur la déclaration des centres experts.

PRÉSENTATION DES 17 CENTRES EXPERTS NATIONAUX CLINIQUES CONCERNÉS PAR CE BILAN

TABLEAU 1 : CENTRES EXPERTS NATIONAUX STRUCTURÉS EN 2009-2010-2011				
Cancers rares	Nom du réseau	Date de structuration	Coordonnateur national (et co-coordonnateurs)	Centre expert national (un ou plusieurs sites)
Sarcomes des tissus mous et des viscères	NETSARC	2009	Pr Jean-Yves Blay Dr Binh Bui Dr Axel Le Cesne	Centre Léon Bérard Institut Bergonié Institut Gustave Roussy
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	RENATEN	2009	Pr Patricia Niccoli	Hôpital de La Timone, AP-HM
Tumeurs oligodendrogiales de haut grade	POLA	2009	Pr Jean-Yves Delattre Pr Dominique Figarella-Branger	Hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP Hôpital de La Timone, AP-HM
Cancers ORL rares	REFCOR	2010	Dr François Janot Pr Baujat	Institut Gustave Roussy Hôpital Tenon, AP-HP
Thymomes et carcinomes thymiques	RYTHMIC	2010	Dr Benjamin Besse Pr Nicolas Girard	Institut Gustave Roussy, Hôpital Louis-Pradel, HCL
Mésothéliomes malins pleuraux	MESOCLIN	2011	Pr Arnaud Scherpereel Pr Françoise Le Pimpec-Barthes Pr Jacques Margery	CHRU Lille Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP Institut Gustave Roussy
Cancers rares de l'ovaire	Observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques	2010	Dr Isabelle Ray-Coquard Pr Éric Pujade-Lorraine Dr Patricia Pautier	Centre Léon Bérard Hôtel-Dieu, AP-HP Institut Gustave Roussy
Tumeurs rares du péritoine	RENAPE	2009	Pr François-Noël Gilly	Centre hospitalier Lyon-Sud, HCL
Cancers de la surrénale	COMETE	2009	Pr Xavier Bertagna Pr Pierre-François Plouin Dr Éric Baudin	Hôpital Cochin, AP-HP Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP Institut Gustave Roussy
Lymphomes cutanés	Réseau d'experts du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC)	2010	Pr Martine Bagot	Hôpital Saint-Louis, AP-HP

Cancers rares	Nom du réseau	Date de structuration	Coordonnateur national (et co-coordonnateurs)	Centre expert national (un ou plusieurs sites)
Lymphomes primitifs du système nerveux central	LOC (lymphome oculaire et cérébral)	2010	Pr Khê Hoang-Xuan Dr Carole Soussain	Hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP Centre hospitalier spécialisé Institut Curie, site de Saint-Cloud
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	CELAC	2010	Pr Christophe Cellier Pr Olivier Hermine Pr Elizabeth Macintyre	Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP
Cancers de la thyroïde réfractaires	TUTHYREF	2009	Pr Martin Schlumberger Pr Françoise Borson-Chazot	Institut Gustave Roussy Hospices civils de Lyon
Cancers survenant pendant une grossesse	CALG	2010	Pr Émile Daraï Dr Olivier Mir Pr Philippe Morice	Hôpital Tenon, AP-HP Hôpital Cochin, AP-HP Institut Gustave Roussy
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	MTG	2009	Pr Daniel Raudrant	Centre hospitalier Lyon-Sud, HCL
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	PREDIR	2010	Pr Stéphane Richard	Hôpital Bicêtre*, AP-HP
Cancers viro-induits chez le transplanté	K-VIROGREF	2011	Pr Véronique Leblond Dr Corinne Bezu Pr Camille Francès	Groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, AP-HP Hôpital Tenon

Légende: AP-HM: Assistance publique-Hôpitaux de Marseille; AP-HP: Assistance publique-Hôpitaux de Paris; HCL: Hospices civils de Lyon
 *: centre expert national multisites comprenant aussi les hôpitaux suivants de l'AP-HP: Necker, Hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), Beaujon, Lariboisière, Cochin et l'Institut Gustave Roussy

PRÉSENTATION DES QUATRE RÉSEAUX EXPERTS NATIONAUX ANATOMOPATHOLOGIQUES POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE ET LYMPHOMES

Cancers rares	Nom du réseau	Coordonnateur national	Centre expert national	Liens avec les réseaux cliniques
Sarcomes des tissus mous et des viscères	CRePS-TMV (Centre de référence en pathologie des sarcomes-tissus mous et viscères)	Pr Jean-Michel Coindre Dr Philippe Terrier Dr Dominique Ranchère-Vince	Institut Bergonié Institut Gustave Roussy Centre Léon Bérard	NETSARC RENAPE
Mésothéliomes malins pleuraux et tumeurs rares du péritoine	MESOPATH-IM@EC	Pr Françoise Galateau-Sallé	CHU de Caen	MESOCLIN RENAPE
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	TENpath	Pr Jean-Yves Scoazec	Hôpital Edouard Herriot, HCL	RENATEN
Lymphomes	LYMPHOPATH	Pr Georges Delsol Pr Philippe Gaulard	CHU Toulouse Hôpital Henri-Mondor, AP-HP	GFELC LOC CELAC VIROGREF

La liste des centres experts et des réseaux anatomo-pathologiques, ainsi que des médecins cliniciens et pathologistes responsables de cette structuration pour chacune de ces pathologies est disponible sur le site de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/les-cancers-rares-pris-en-charge>

ESTIMATION DU TAUX DE COUVERTURE DES CENTRES EXPERTS CLINIQUES EN 2012

Il importe d'évaluer combien de patients atteints de ces cancers rares ont bénéficié d'un avis d'experts. Le taux de couverture en 2012 est le rapport du nombre de patients atteints d'un cancer rare donné dont le diagnostic a été réalisé en 2012 (et le cas discuté en RCP de recours ou enregistré dans la base de don-

nées nationale) sur l'incidence annuelle (tableau 3). Mais l'absence de données fiables dans la littérature concernant l'incidence réelle de ces pathologies rares doit conduire à une grande prudence dans l'interprétation de ces chiffres.

TABLEAU 3 : TAUX DE COUVERTURE ESTIMÉ DES CENTRES EXPERTS CLINIQUES EN 2012

Groupe de cancers rares	Incidence estimée en France	N nouveaux patients rapportés aux réseaux cancers rares	Taux de couverture estimé
Sarcomes des tissus mous et des viscères	4 000	2 586*	64,6%
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	1 200	1 164**	97%
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	600	205	34,1%
Cancers ORL rares	900	436	48,4%
Thymomes et carcinomes thymiques	250	277	110,8%
Mésothéliomes malins pleuraux	900	346	38,4%
Cancers rares de l'ovaire	500	714	142%
Tumeurs rares du péritoine	150	164	109,3%
Cancers de la surrénale	125	130	104%
Lymphomes cutanés	700	895	127%
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	350	259	74%
Lymphomes associés à la maladie coéliqua	350	33	9,4%
Cancers de la thyroïde réfractaires	400	367	91,7%
Cancers survenant pendant une grossesse	500	38***	7,6%
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	180	102	56,6%
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	200	105	52,5%
Cancers viro-induits chez le transplanté	110	ND****	ND

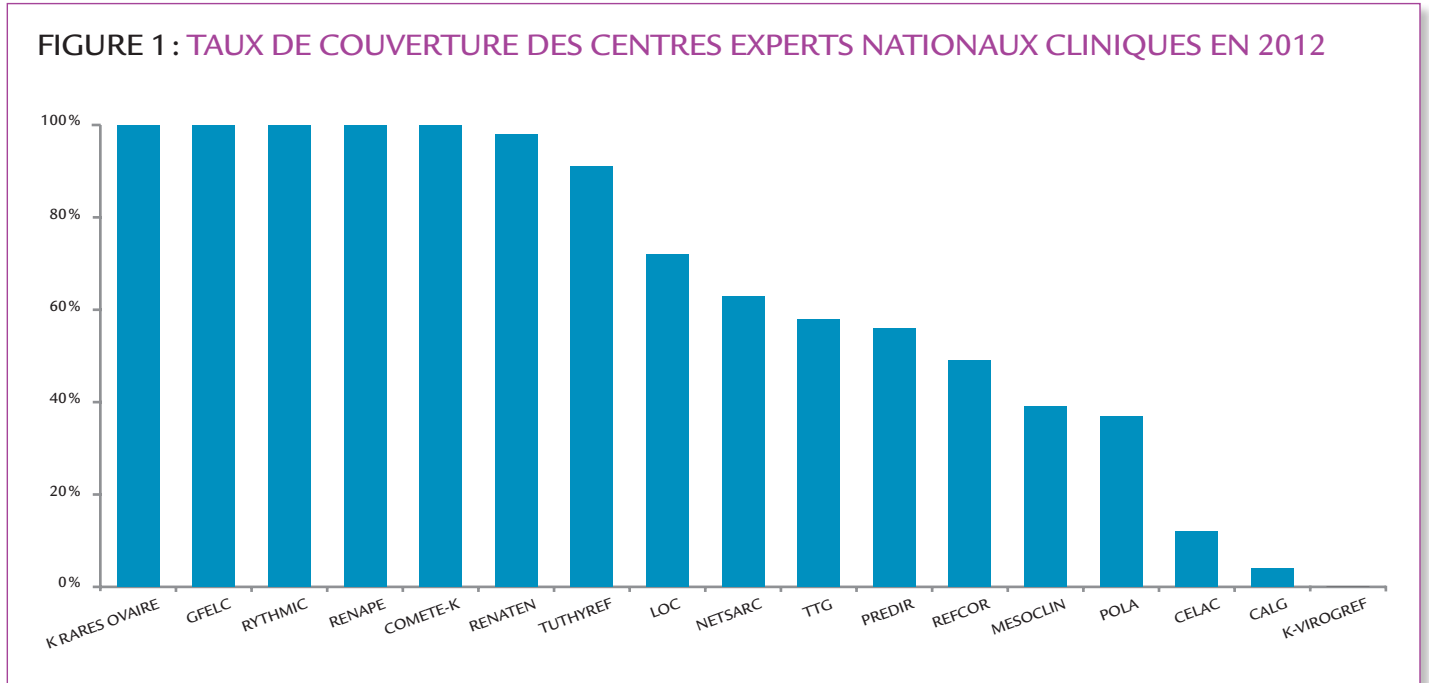
* : cas confirmés par la double lecture (sur un total de 4 045 STM et V confirmés dans RePS);

** : trois centres experts régionaux n'ont pas fait de retour de leurs données;

*** : changement de coordination nationale, recensement non exhaustif;

**** : activité non débutée en 2012.

La figure 1 schématise le taux de couverture estimé de ces centres experts cliniques.



Ainsi, on note que 7 des 17 centres experts nationaux ont un taux de couverture de plus de 75% et 4 un taux de couverture compris entre 50 et 75%. Douze des 15 centres (80%) structurés depuis plus d'un an ont un taux de couverture de plus de 50%. Le réseau MESOCLIN est récent, et la présentation systématique de tous les patients atteints de mésothéliome malin de la plèvre en RCP de recours n'est pas encore entrée

dans la pratique courante. Comme indiqué précédemment, le réseau CALG (cancers survenant pendant une grossesse) a été ralenti cette année par la désignation d'un nouveau coordonnateur national, et le réseau K-VIROGREF n'a pu, faute de moyens, débiter son activité.

Le tableau 4 compare le nombre de nouveaux patients enregistrés ou discutés dans chacun des centres experts nationaux cliniques.

TABLEAU 4: ÉVOLUTION DU NOMBRE DE NOUVEAUX PATIENTS ENTRE 2010 ET 2012 DANS CHACUN DES CENTRES EXPERTS NATIONAUX CLINIQUES

Groupe de cancers rares	N nouveaux patients 2010	N nouveaux patients 2011	N nouveaux patients 2012
Sarcomes des tissus mous et des viscères	1 600	2 243	2 576
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	1 350	1 052	1 164
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	61*	83*	205
Cancers ORL rares		282	436
Thymomes et carcinomes thymiques		ND	277
Mésothéliomes malins pleuraux			346
Cancers rares de l'ovaire		553	713
Tumeurs rares du péritoine	119	159	164
Cancers de la surrénale	ND	139	130
Lymphomes cutanés		651	895
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux		212	259
Lymphomes associés à la maladie coeliaque		24	44
Cancers de la thyroïde réfractaires	156	402	367
Cancers survenant pendant une grossesse		76	38
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	103	109	102
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	52	74	105
Cancers viro-induits chez le transplanté			ND

ND: non disponible.

* : Le réseau POLA a volontairement limité son activité aux cas d'oligodendrogliomes anaplasiques en 2010. Il a adjoint les cas d'oligoastrocytomes anaplasiques en 2011 et pris en compte les 3 sous-types histologiques concernés par la structuration en 2012.

Sept des 17 centres experts nationaux ont un taux de couverture de plus de 75 %.

Douze des 15 centres (80%) structurés depuis plus d'un an ont un taux de couverture de plus de 50 %.

RÉPARTITION PAR TYPE DE CANCER RARE

Les centres experts sont le plus souvent organisés pour des groupes de cancers rares, incluant divers types de cancer. Le tableau 5 donne la répartition des

différents types de cancer au sein de chaque réseau de centres experts.

TABLEAU 5 : CANCERS RARES CONCERNÉS PAR CETTE STRUCTURATION ET CAS RECENSÉS EN 2012			
Groupe de cancers rares	Nombre total de nouveaux patients dans le réseau	Cancers rares	Répartition de ces nouveaux patients
Sarcomes des tissus mous et des viscères (réseau NETSARC)	2 576	Sarcomes des tissus mous et viscères Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) Tumeurs desmoïdes Tumeurs conjonctives à malignité intermédiaire Tumeurs malignes non sarcomateuses Autres (lésions bénignes, tumeur maligne indifférenciée) <i>Nombre total</i>	2 069 161 140 216 113 676 3 365
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	1 184	TE digestives et pancréatiques TE bronchiques (carcinoïdes typiques, atypiques et carcinomes NE à grandes cellules) Carcinomes endocrines autres localisations Carcinomes médullaires de la thyroïde Parangliomes malins non surrenaliens sporadiques et familiaux Carcinome endocrine de siège inconnu	700 86 170 65 69 74
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	471*	Oligodendrogliomes anaplasiques Oligoastrocytomes anaplasiques Glioblastomes à composante oligodendrogiale	190 218 63
Cancers ORL rares	436	Tumeurs malignes du massif facial Tumeurs malignes des glandes salivaires Tumeurs malignes de l'oreille Sarcomes tête et cou Autres	135 116 10 12 163
Thymomes et carcinomes thymiques	277		
Mésothéliomes malins pleuraux	346		

Groupe de cancers rares	Nombre total de nouveaux patients dans le réseau	Cancers rares	Répartition de ces nouveaux patients
Cancers rares de l'ovaire	714	Tumeurs mucineuses Tumeurs malignes stroma et cordons sexuels Adénocarcinome à cellules claires Cancers à petites cellules avec hypercalcémie Tumeurs endocrines sur strumes ovariennes et tumeurs germinales Autres	237 202 77 8 93 97
Tumeurs rares du péritoine	164	Pseudomyxomes Mésothéliomes péritonéaux Carcinomes séreux primitifs du péritoine Tumeurs desmoplastiques péritonéales Psammocarcinomes péritonéaux	82 76 3 2 1
Cancers de la surrénale	130	Corticosurrénalomes Phéochromocytomes malins et paragangliomes malins Phéochromocytomes et paragangliomes à malignité incertaine	100 30 92
Lymphomes cutanés	895	Lymphomes T cutanés Lymphomes B cutanés	629 266
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	259	Lymphomes primitifs cerveau, moelle épinière, méninges, œil Lymphomes intraoculaires primitifs isolés	232 27
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	33	Lymphomes T bas grade Lymphomes T de haut grade Leucémie LGL Lymphomes B de haut grade Lymphomes T CD4+ du chorion Autres	11 5 1 2 2 12
Cancers de la thyroïde réfractaires	367	Cancers papillaires réfractaires Cancers vésiculaires réfractaires Cancers peu différenciés réfractaires Cancers médullaires avancés ou métastatiques Cancers anaplasiques	148 43 27 86 63
Cancers survenant pendant une grossesse	38	Cancers du sein Cancers du col utérin Cancers de l'ovaire Cancers digestifs Hémopathies malignes Autres	19 3 0 3 4 9

Groupe de cancers rares	Nombre total de nouveaux patients dans le réseau	Cancers rares	Répartition de ces nouveaux patients
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	102	Môle invasive et choriocarcinome Tumeur du site d'implantation Tumeur trophoblastique épithélioïde (Môle hydatiforme)	96 5 1 (534)
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	105	Maladie de VHL Cancer papillaire héréditaire de type 1 Syndrome de Birt-Hogg-Dubé Léiomyomatose héréditaire/cancer papillaire rein Formes familiales cancer du rein à cellules claires non liées au gène VHL Sclérose tubéreuse de Bourneville/cancer du rein Diabète MODY 5/cancer du rein	61 1 24 3 11 5 0
Cancers viro-induits chez le transplanté	ND	Lymphomes EBV induits Sarcomes de Kaposi HHV8 Carcinomes anogénitaux HPV Tumeurs de Merkel polyomavirus	ND

ND : non disponible ; * : comprend les 205 nouveaux patients et les 266 dont le diagnostic est antérieur à 2012 mais le suivi assuré dans POLA en 2012.

L'analyse de ces données montre que dans la plupart des réseaux tous les sous-types histologiques concernés par l'organisation spécifiques sont représentés.

Ainsi, 8 100 nouveaux patients atteints de cancer rare ont bénéficié en 2012 d'une prise en charge *via* les centres experts (17 groupes de cancers rares mais données sur 16 uniquement, un centre n'ayant pas débuté son activité).

On en comptait 4 800 en 2010 (pour les 8 pathologies bénéficiant de cette organisation spécifique), et 5 550 en 2011 (pour les 15 pathologies concernées).

Ainsi, depuis la mise en place de cette organisation spécifique, 18 400 patients ont bénéficié, dès leur prise en charge initiale, d'une expertise collégiale.

ACTIVITÉ DE DOUBLE LECTURE

Dans un contexte de cancer rare, le diagnostic anatomopathologique peut tout particulièrement être source de difficultés. La mise en place d'une double lecture des prélèvements doit garantir à tout patient atteint de cancer rare une confirmation diagnostique guidée, si nécessaire, par des actes complémentaires d'immunohistochimie et/ou de biologie moléculaire très spécialisés.

1. ORGANISATION DE LA DOUBLE LECTURE POUR LES CANCERS RARES DE L'ADULTE

La double lecture pour les sarcomes des tissus mous et des viscères, les tumeurs neuroendocrines malignes sporadiques et héréditaires, les mésothéliomes pleuraux malins et les tumeurs rares péritonéales de l'adulte ainsi que la double lecture des lymphomes sont effectuées dans le cadre de réseaux nationaux experts anatomopathologiques structurés et financés depuis 2009.

Pour les autres groupes de cancers rares, l'organisation de la double lecture est intégrée au réseau clinique et réalisée par un groupe de pathologistes experts sous la responsabilité d'un pathologiste référent.

Il n'y a pas d'indication à une double lecture pour les cancers survenant pendant une grossesse (cancers fréquents mais sur terrain particulier), les cancers thyroïdiens réfractaires (diagnostic fait très antérieurement), la maladie de von Hippel-Lindau.

2. ACTIVITÉ DE LA DOUBLE LECTURE DANS LES RÉSEAUX EXPERTS NATIONAUX ANATOMOPATHOLOGIQUES

2.1 Nombre de cas ayant bénéficié d'une double lecture

L'activité globale de ces réseaux en 2012 est présentée tableau 6.

TABLEAU 6 : ACTIVITÉ DE DOUBLE LECTURE DANS LES RÉSEAUX EXPERTS NATIONAUX ANATOMOPATHOLOGIQUES EN 2012

Groupe de cancers rares	Cancers rares	Nombre total de patients ayant bénéficié d'une double lecture en 2012
Sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS)	Sarcomes tissus mous et viscères	2 682
	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	592
	Tumeurs desmoïdes	250
	Tumeurs conjonctives à malignité intermédiaire	521
	Tumeurs malignes non sarcomateuses	143
	Autres (lésions bénignes, tumeur maligne indifférenciée)	373
	<i>Nombre total</i>	<i>4 561</i>
	<i>Nombre de cas relevant de l'organisation cancers rares</i>	<i>4 045</i>

Groupe de cancers rares	Cancers rares	Nombre total de patients ayant bénéficié d'une double lecture en 2012
Tumeurs neuroendocrines malignes rares (TENpath)	TE digestives et pancréatiques	1 140*
	TE bronchiques (carcinoïdes typiques, atypiques et carcinomes NE à grandes cellules)	154*
	Carcinomes endocrines autres localisations	35*
	Carcinomes médullaires de la thyroïde	39*
	Paragangliomes malins non surrenaliens sporadiques et familiaux	31*
	Carcinome de Merkel	26*
	<i>Nombre total</i>	<i>1 518</i>
	<i>Nombre de cas relevant de l'organisation cancers rares</i>	<i>1 425*</i>
Mésothéliomes malins pleuraux et tumeurs rares du péritoine (MESOPATH)	MM pleuraux	991
	Diagnostic incertain ou matériel insuffisant	56**
	Diagnostic exclus	35**
	MM péritonéaux	107
	Diagnostic incertain ou matériel insuffisant	4**
	Diagnostic exclus	7**
	<i>Nombre total</i>	<i>1 098</i>
	<i>Nombre de cas relevant de l'organisation cancers rares</i>	<i>996</i>
Lymphomes (LYMPHOPATH)	Lymphomes B	6 195
	Lymphomes T	1 232
	Lymphomes hodgkiniens	1 101
	Lymphomes SAI (sans autre indication)	31
	Lésions non lymphomateuses	1 175
	<i>Nombre total enregistrés</i>	<i>9 734</i>
	<i>Nombre de cas de lymphomes</i>	<i>8 559</i>
	- lymphomes gg et extragg	7 459
- lymphomes cutanés	1 100	

* : L'analyse de la répartition histologique porte sur 1 425 cas des 1 518 relus en 2012.

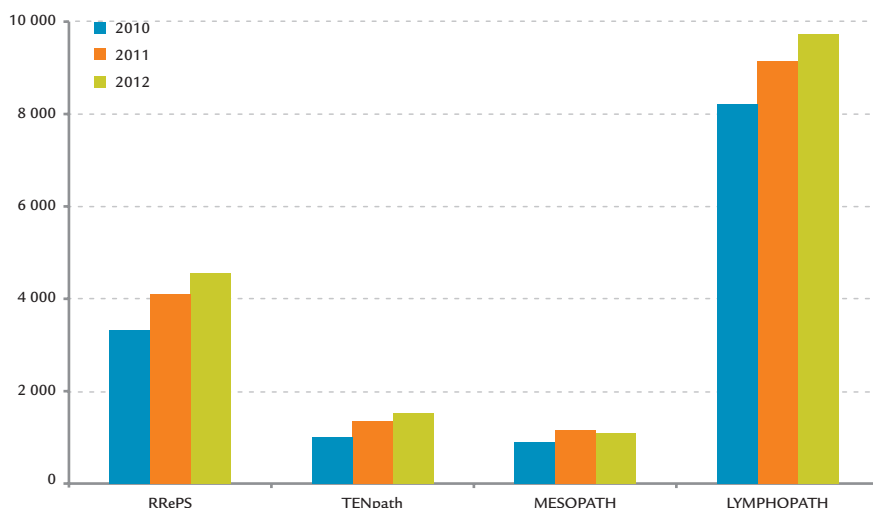
** : L'analyse de la répartition histologique porte sur 662 des 991 cas pleuraux relus et 76 des 107 cas péritonéaux relus en 2012.

gg: ganglionnaire.

Ainsi, en 2012, les quatre réseaux experts anatomopathologiques ont relu 16 911 cas et confirmé 6 466 diagnostics de cancers rares et 8 559 diagnostics de lymphomes (soit 15 025 cas) grâce au processus de double lecture (pour une incidence globale estimée entre 16 000 et 18 000 nouveaux cas par an).

L'activité de double lecture des prélèvements tumoraux est en augmentation constante depuis 2010 pour RRePS, TENpath et LYMPHOPATH. L'activité de MESOPATH est stable, reflétant une activité proche de l'exhaustivité. La figure 2 schématise l'évolution de cette activité.

FIGURE 2 : ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DE DOUBLE LECTURE (OU DE CERTIFICATION DIAGNOSTIQUE) DANS LES 4 RÉSEAUX EXPERTS NATIONAUX ANATOMOPATHOLOGIQUES



Elle se chiffre à :

- + 37,2% pour le réseau des sarcomes (respectivement 3 324 en 2010, 4 105 en 2011 et 4 561 en 2012) ;
- + 50,8% pour le réseau des tumeurs neuroendocrines (1 006 en 2010, 1 350 en 2011 et 1 518 en 2012) ;
- + 21,7% pour le réseau des mésothéliomes pleuraux et tumeurs rares du péritoine (902 en 2010, 1 148 en 2011 et 1 098 en 2012) ;
- + 18,5% pour le réseau des lymphomes (8 214 en 2010, 9 151 en 2011 et 9 734 en 2012).

Entre 2009 et 2012, les cas notifiés de mésothéliomes malins de la plèvre passent de 838 à 948 (soit +13,1%) et les cas notifiés de mésothéliomes malins du péritoine de 55 à 95 (+72,7%).

2.2 Impact de la double lecture

2.2.1 Impact de la double lecture pour les cancers rares dans les réseaux anatomopathologiques des sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS) et des tumeurs neuroendocrines malignes rares (TENpath).

Les patients ayant bénéficié d'une double lecture des prélèvements au sein de ces réseaux experts peuvent être classés en trois catégories en fonction de leur provenance et/ou du degré de certitude du premier diagnostic :

- les cas internes correspondant à des patients ayant été prélevés dans un service du même établissement qu'un des centres experts du réseau ;
- les cas externes transmis pour avis, pour lesquels le premier pathologiste n'a pas de certitude. Cela correspond aux cas transmis habituellement quelle que soit la pathologie dans le cadre de l'activité de second avis, tel qu'évalué par la HAS en 2009 ;
- les cas externes adressés pour validation, pour lesquels le pathologiste ayant réalisé le diagnostic initial fait le diagnostic de cancer rare ou de lymphome, indiquant précisément sa conclusion, mais se conforme au caractère systématique de la double lecture pour cancer rare ou lymphome.

Le réseau RRePS a relu en interne 1 300 prélèvements de sarcomes des tissus mous et des viscères et le réseau TENpath 724 prélèvements. Le tableau 7 précise le nombre et le pourcentage de patients pour lesquels la double lecture des cas transmis pour avis et validation a modifié le diagnostic et la prise en charge du patient dans ces deux réseaux nationaux experts anatomopathologiques pour cancers rares.

TABLEAU 7 : IMPACT DE LA DOUBLE LECTURE DANS LES RÉSEAUX ANATOMOPATHOLOGIQUES RREPS ET TENPATH EN 2012

	Réseau RRePS Sarcomes des tissus mous et des viscères	TENpath Tumeurs neuroendocrines malignes rares
Cas externes transmis pour avis		
NB	1 948	293
NB et% avec prise en charge modifiée	492 (25,2%)	31 (10,6%)
Cas externes transmis pour validation		
NB	1 313	501
NB et% avec prise en charge modifiée	139 (10,6%)	21 (4,2%)

La double lecture des prélèvements tumoraux entraîne une modification de la prise en charge du patient dans 25,2% des cas externes adressés pour avis dans les sarcomes et dans 10,6% des cas externes adressés pour avis dans les tumeurs neuroendocrines malignes rares. L'impact de la double lecture systématique des prélèvements tumoraux est moindre pour les cas transmis pour validation, conduisant à une modification de prise en charge dans 10,6% des cas adressés pour sarcome et dans 4,2% des cas adressés pour tumeur neuroendocrine maligne rare.

La double lecture des prélèvements tumoraux dans le réseau RRePS a entraîné en 2012 une révision du diagnostic conduisant à une modification de la prise en charge dans 25,2% des cas transmis pour avis et dans 10,6% des cas transmis pour validation.

La double lecture des prélèvements tumoraux dans le réseau TENpath a entraîné en 2012 une révision du diagnostic conduisant à une modification de la prise en charge dans 10,6% des cas transmis pour avis et dans 4,2% des cas transmis pour validation.

2.2.2 Impact de la certification diagnostique dans le réseau anatomopathologique des mésothéliomes malins (MM) de la plèvre et des tumeurs rares du péritoine (MESOPATH)

Depuis la mise en place du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) en 1998, les mésothéliomes malins sont à déclaration obligatoire. Le processus de confirmation du diagnostic mis en œuvre dès cette date est fondé sur une triple lecture par des experts n'ayant connaissance ni du contexte clinique ni du contexte d'exposition professionnelle ou environnementale.

Comme pour les autres réseaux, un cas interne correspond à un patient dont les prélèvements ont été effectués dans un centre expert régional de MESOPATH. Dans ce contexte, le premier diagnostic est établi par un pathologiste du centre expert, qui adresse ensuite le compte-rendu anatomopathologique ainsi que des lames histologiques et/ou des blocs de paraffine au centre expert national anatomopathologique. Le compte-rendu est alors enregistré, des actes complémentaires d'immunohistochimie et/ou de biologie moléculaire sont éventuellement mis en œuvre et les lames numérisées. Ces lames sont transmises, par envoi électronique aléatoire, à deux autres centres experts pour relecture « en aveugle ». En cas d'accord entre les pathologistes des trois centres experts, un

compte-rendu définitif est édité, puis adressé au premier centre expert. En cas de désaccord, le cas est présenté lors d'une expertise collective.

Un cas externe correspond, quant à lui, à un patient dont le diagnostic initial a été établi par un pathologiste n'appartenant pas au réseau MESOPATH. Lorsqu'il est adressé à un centre expert de MESOPATH, le dossier comprend donc déjà un compte-rendu anatomopathologique. Le pathologiste du centre expert réalise alors une deuxième lecture. La prise en charge du cas par le réseau est alors identique à celle d'un cas interne: enregistrement dans le centre expert national, numérisation des lames, envoi électronique aléatoire à deux autres centres experts.

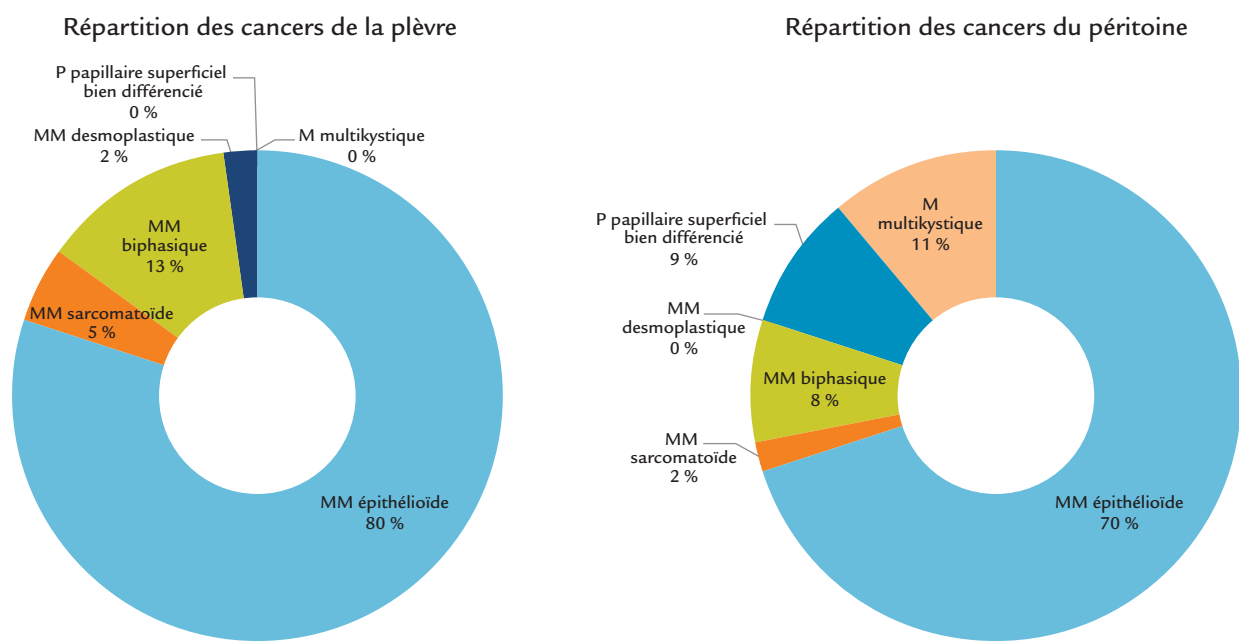
Le taux de discordance majeure MM vs sarcome ou carcinome ou lésion bénigne est de 8% pour les cas

internes et de 11% pour les cas externes. En 2012, le diagnostic de MM a été exclu dans 5% des cas soumis pour suspicion de MM pleural, et 9% des cas soumis pour suspicion de MM péritonéal. Globalement, le diagnostic de MM n'a pas été confirmé dans 13,7% des cas suspectés de MM pleural et 14,4% des cas suspectés de MM péritonéal.

La répartition histologique des cas confirmés (analyse portant sur 662 des 991 cas pleuraux relus et 76 des 107 cas péritonéaux relus en 2012) est schématisée figure 3.

Comme bien décrit dans la littérature, la répartition histologique des cas de MM diffère selon la localisation pleurale ou péritonéale, les mésothéliomes

FIGURE 3 : COMPARAISON DES SOUS-TYPES HISTOLOGIQUES DES MÉSOTHÉLIOMES MALINS PLEURAUX ET PÉRITONÉAUX



papillaires superficiels bien différenciés et multikystiques étant essentiellement péritonéales, résécables chirurgicalement et de relativement bon pronostic.

Seuls 14 (13%) des 107 cas adressés pour suspicion de MM péritonéal proviennent des centres experts cliniques des tumeurs rares du péritoine (réseau RENAPE) et 4 du groupe d'experts pathologistes RENA-PATH. Les 93 autres cas de patients avec MM péritonéal ont été signalés au réseau RENAPE.

Le processus de certification diagnostique dans MESOPATH a entraîné en 2012 une révision du diagnostic conduisant à une modification de la prise en charge dans 8 % des cas internes et dans 11 % des cas externes.

2.2.3 Impact de la double lecture dans le réseau anatomopathologique des lymphomes (LYMPHOPATH)

Le réseau national LYMPHOPATH mis en place pour la double lecture des lymphomes a pour but d'assurer un diagnostic de certitude pour tout patient avec suspicion de lymphome. L'enregistrement des cas est exhaustif dans une base de données nationale. Au sein de ce réseau LYMPHOPATH est identifié un réseau spécifique pour les lymphomes cutanés, compte-tenu de l'expertise particulière en dermatopathologie requise et de la confrontation anatomoclinique indispensable pour ces pathologies.

Le réseau LYMPHOPATH a assuré en interne la double lecture de 2 032 prélèvements de lymphomes ganglionnaires et extraganglionnaires et de 138 prélèvements de lymphomes cutanés primitifs. L'impact de la double lecture est analysé sur les cas transmis pour avis et validation et dont toutes les données ont été enregistrées dans la base de données (Tableau 8).

TABLEAU 8 : IMPACT DE LA DOUBLE LECTURE DANS LE RÉSEAU LYMPHOPATH EN 2012

Réseau LYMPHOPATH	Lymphomes ganglionnaires et extraganglionnaires	Lymphomes cutanés primitifs
Cas externes transmis pour avis		
NB	5 057	1 212
NB et% avec prise en charge modifiée	1 157 (22,8%)	342 (28,2%)
Cas externes transmis pour validation		
NB	2 645	120
NB et% avec prise en charge modifiée	104 (3,9%)	8 (6,6%)

Le réseau LYMPHOPATH a enregistré, en 2012, 1 175 cas (soit 17,8% de l'ensemble des cas relus) où le diagnostic de lymphome est écarté ou non affirmé (tableau 9):

TABLEAU 9 : MODIFICATIONS MAJEURES DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PAR LA DOUBLE LECTURE DANS LE RÉSEAU LYMPHOPATH EN 2012

	Suspicion de lymphomes ganglionnaires ou extraganglionnaires	Suspicion de lymphomes cutanés
Cas ne correspondant pas à des lymphomes	805	370
- Lésions bénignes	571	262
- Tumeurs malignes non lymphoïdes	48	3
- Hémopathies diverses	29	43
- Cas sans conclusion formelle de la part du centre expert en raison de particularités morphologiques et/ou phénotypiques	120	60
- Cas sans conclusion du fait d'un matériel insuffisant	37	2

La double lecture des prélèvements ganglionnaires et extraganglionnaires dans le réseau LYMPHOPATH a entraîné en 2012 une révision du diagnostic conduisant à une modification de la prise en charge du patient dans 22,8% des cas transmis pour avis et dans 3,9% des cas transmis pour validation.

Pour les prélèvements cutanés, la double lecture dans LYMPHOPATH a entraîné une révision conduisant à une modification de la prise en charge dans 28,2% des cas transmis pour avis et dans 6,6% des cas transmis pour validation.

- les actes complémentaires d'immunohistochimie et/ou de biologie moléculaire nécessaires pour établir le diagnostic de certitude.

La cryopréservation, au sein de tumorothèques labellisées, d'échantillons biologiques de patients atteints de cancer rare constitue l'un des indicateurs de suivi de l'activité des réseaux nationaux anatomopathologiques. Elle permet tout d'abord la réalisation des actes complémentaires de biologie moléculaire nécessaires au diagnostic et ne pouvant être effectués sur matériel fixé en formol et inclus en paraffine. Au niveau national, la constitution de bases de données clinicobiologiques « thématiques » réunissant des ressources biologiques assorties d'annotations cliniques, anatomopathologiques et biologiques, doit en outre favoriser l'émergence de projets nationaux, européens, voire internationaux de recherche translationnelle.

2.3 Actes complémentaires d'immunohistochimie et/ou de biologie moléculaire, et tumorothèques

Les centres experts appartenant à un réseau ont répertorié en 2012 (tableau 10):

- les patients pour lesquels au moins un échantillon biologique a été placé en tumorothèque;

TABLEAU 10: TUMOROTHÈQUE, IMMUNOHISTOCHEMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE LORS DU PROCESSUS DE RELECTURE DANS LES RÉSEAUX EN 2012

	RRePS	TENpath	MESOPATH	LYMPHOPATH
NB global	4 561	1 518	1 061	734
Tumorothèque	1 000	201	57	2 023
Immunohistochimie	4 403	724	856	6 232*
Biologie moléculaire	2 457	0	109	2 551*

* : Seules les analyses en immunohistochimie et/ou biologie moléculaire pour les cas externes sont comptabilisés.

Le nombre d'échantillons placés dans des tumorothèques est certainement sous-estimé, car effectués le plus souvent dans le service d'anatomopathologie qui reçoit le prélèvement. La contribution de ces échantillons à des projets de recherche devra être précisée.

Dans le cadre de la relecture, le recours à des techniques complémentaires d'immunohistochimie est nécessaire dans presque tous les cas adressés pour suspicion de sarcome et de mésothéliome malin et dans la grande majorité des suspicions de lymphomes, mais dans seulement un cas sur deux des tumeurs neuroendocrines malignes rares.

Le recours à des techniques complémentaires de biologie moléculaire est courant dans les réseaux RRePS et LYMPHOPATH.

2.5 Répartition de l'activité de double lecture dans les différents centres experts régionaux au sein des réseaux anatomopathologiques

L'activité de chacun des centres experts régionaux composant un réseau national anatomopathologique a été recueillie, permettant ainsi d'évaluer la distribution de l'activité de double lecture entre les centres. Au sein d'un même réseau, des niveaux d'activité très variables d'un centre à l'autre sont constatés (tableau 11). La procédure de certification diagnostique dans MESOPATH étant différente, elle n'est pas détaillée ici.

TABLEAU 11: RÉPARTITION DE L'ACTIVITÉ DE DOUBLE LECTURE DANS LES DIFFÉRENTS CENTRES EXPERTS RÉGIONAUX

Réseau expert national anatomopathologique	Double lecture NB de cas 2012	Activité en 2012 par centre expert régional (NB cas)				
		0	< 50	50-100	100-200	> 200
Sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS)	4 561	0	2	9	5	5
Tumeurs neuroendocrines malignes malignes rares (TENpath)	1 518	6	11	3	6	0
Lymphomes (LYMPHOPATH)	9 734	1	8	4	7	14

L'activité est relativement homogène dans les centres experts régionaux de RRePS, à l'exception du centre expert national qui comptabilise plus de 1 000 cas.

Une activité très élevée (> 1 000 cas/an) est également recensée dans les deux sites coordonnateurs du centre expert national de LYMPHOPATH (l'hôpital Henri-

Mondor et le CHU de Toulouse) mais également le CHU de Bordeaux.

À l'inverse, 17 centres experts régionaux de TENpath et 9 centres experts régionaux de LYMPHOPATH effectuent moins de 50 cas de double lecture par an. Il est à noter que l'examen d'au moins 200 cas de lymphomes par an était un critère exigé par le réseau pour qu'une structure soit désignée comme centre expert régional.

3. ACTIVITÉ DE LA DOUBLE LECTURE POUR LES AUTRES CANCERS RARES (INTEGRÉE DANS LES CENTRES EXPERTS CLINIQUES)

3.1 Nombre de cas ayant bénéficié d'une double lecture et impact

Le tableau 12 résume les principales données de la double lecture effectuée par des groupes de pathologistes en lien avec les centres experts cliniques.

TABLEAU 12: DOUBLE LECTURE AU SEIN DES CENTRES EXPERTS CLINIQUES

Cancer rare	Activité clinique 2012 (nouveaux patients)	Nombre de cas ayant bénéficié d'une double lecture	Nombre de cas avec prise en charge modifiée
Oligodendrogliomes de haut grade	471	205	39 (19%)
Cancers ORL rares	436	71	1 (1,4%)
Thymomes et carcinomes thymiques	277	33	NA
Cancers rares de l'ovaire	713	607	28 (4,6%)
Tumeurs rares du péritoine	164	164	5 (3%)
Cancers de la surrénale	130	106	6 (5,6%)
Lymphomes associés à la maladie coéliqua	44	84	21 (25%)
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	636 (incluant 534 môles hydatiformes)	603	178 (29,5%)
Cancers viro-induits chez le transplanté	ND	ND	ND

La double lecture est systématique et centralisée pour les tumeurs oligodendrogliales de haut grade, associée à un typage immunohistochimique et moléculaire. Le diagnostic initial est fait dans un centre expert régional disposant d'une structure neurochirurgicale. La double lecture avec immunohistochimie est centralisée au CHU de Marseille, le typage moléculaire au CHU La Pitié-Salpêtrière. En 2012, sur les 205 cas ayant fait l'objet d'une double lecture des prélèvements, la prise en charge a été modifiée dans 19% des cas.

Les indications de la double lecture des prélèvements dans les cancers ORL rares sont limitées à certains types histologiques et sont posées par les cliniciens lors de l'enregistrement du cas dans la base de don-

nées REFCOR. Les résultats sont enregistrés directement dans la base et transmis au pathologiste initial et au clinicien qui a fait la demande. Ainsi 18,7% des cas ont bénéficié en 2012 d'une double lecture, conduisant à une modification de la prise en charge dans 1 seul cas (1,4%).

La double lecture des prélèvements dans les thymomes et carcinomes thymiques se met en place. Elle sera systématique. Réalisée avant la RCP de recours, son impact sur la prise en charge ne peut être évalué.

Pour les cancers rares de l'ovaire, 607 cas ont bénéficié d'une double lecture, avec modification du diagnostic et de la prise en charge dans 28 cas.

Le diagnostic de **lymphome sur maladie cœliaque** est difficile. Concernant les lymphomes associés à la maladie cœliaque, ce diagnostic a été évoqué dans 84 cas, mais confirmé dans seulement 44 cas et la double lecture a modifié la prise en charge dans 21 des 84 cas relus. Cette double lecture est assurée par cinq experts pathologistes. Il existe des liens structurels avec LYMPHOPATH, mais les cas relus dans LYMPHOPATH ne sont pour l'instant pas identifiés et transmis au réseau clinique CELAC.

Concernant les **maladies trophoblastiques gestationnelles**, 603 cas ont bénéficié d'une double lecture sur les 636 cas enregistrés incluant les 534 cas de mûles hydatiformes. Les difficultés diagnostiques portent principalement sur la reconnaissance d'une mûle (52 cas) ou l'exclusion de ce diagnostic (42 cas), le caractère complet ou partiel de la mûle hydatiforme (72 cas), le diagnostic de choriocarcinome (5 cas), le diagnostic de tumeur du site (3 cas).

L'organisation de la double lecture des **tumeurs rares du péritoine** est assurée en cas de suspicion de mé-

sothéliome péritonéal par le réseau MESOPATH, en cas de suspicion de pseudomyxome péritonéal, de psammocarcinome ou de carcinome séreux primitif du péritoine par un groupe de 22 experts pathologistes (groupe RENA-PATH), et en cas de suspicion de tumeur desmoplastique à petites cellules rondes par le réseau RRePS des sarcomes des tissus mous et des viscères.

Dans les suspicions de **cancers primitifs surrénaliens**, les indications sont posées en RCP. Mais les lames sont souvent transmises d'emblée à un des experts pathologistes (réseau Weiss). Les 6 cas avec prise en charge modifiée sont des cas « externes » adressés à ce réseau.

3.2 Tumorothèques (en dehors des réseaux experts nationaux anatomopathologiques)

Le pourcentage de cas ayant fait l'objet d'un prélèvement pour tumorothèque au niveau national au sein des groupes de pathologistes experts est très variable et vraisemblablement sous-estimé (tableau 13).

TABLEAU 13 : TUMOROTHÈQUES	
Cancers rares	Nombre de cas (%) de nouveaux patients ayant fait l'objet d'un prélèvement pour tumorothèque au niveau national
Oligodendrogliomes de haut grade	365 (77,4%)
Cancers ORL rares	83 (21,9%)
Thymomes et carcinomes thymiques	ND
Cancers rares de l'ovaire	142 (37,5%)
Tumeurs rares du péritoine	0
Cancers de la surrénale	124 (95,3%)
Lymphomes cutanés	657 (73,4%)
Lymphomes primitifs du système nerveux central	223 (86,1%)
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	44 (100%)
Cancers de la thyroïde réfractaires	NA
Cancers survenant pendant une grossesse	NA

Cancers rares	Nombre de cas (%) de nouveaux patients ayant fait l'objet d'un prélèvement pour tumorothèque au niveau national
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	1 (0,9%)
VHL/cancer du rein	32 (30,4%)
Cancers viro-induits chez le transplanté	ND
NA : non adéquat. ND : non disponible.	

Le nombre d'études engagées à partir de ces prélèvements par les centres experts ne peut être précisé pour l'instant.

4. CIRCUIT DE LA DOUBLE LECTURE

L'indication de la double lecture des prélèvements tumoraux émane soit des cliniciens, avant RCP de recours ou lors de la RCP de recours, soit des pathologistes.

Pour les sarcomes, la demande est faite soit lors de la consultation ou la RCP par un clinicien du réseau clinique NETSARC, soit par un pathologiste ayant posé un diagnostic de sarcome ou le suspectant et qui envoie le prélèvement au réseau anatomopathologique RRePS. La stratégie thérapeutique est discutée après le résultat de la double lecture. Il existe des liens étroits entre les réseaux clinique et anatomopathologique, avec enregistrement dans une base de données commune d'une partie des données.

Dans le réseau RENATEN (tumeurs neuroendocrines rares), la demande de double lecture est posée en RCP de recours. Elle n'est pas systématique. Les indi-

cations retenues par les experts sont : un carcinome endocrine peu différencié, ou de localisation inhabituelle ou rare, ou de pronostic incertain, ou en cas de discordance avec l'évolutivité clinique ou d'autres éléments. Mais sur les 1 518 cas relus dans le réseau TENpath, 75 cas seulement émanent d'une demande de RCP RENATEN.

Si le circuit de double lecture est organisé dans le réseau REFCOR (cancers ORL rares), avec demande informatisée de double lecture lors de l'enregistrement du cas dans la base de données et transmission informatisée au pathologiste et au clinicien concernés du résultat, beaucoup de cas adressés par des pathologistes hors centres experts restent en dehors des réseaux cliniques cancers rares, la confirmation du diagnostic n'étant rendue qu'auprès du pathologiste initial. Il serait important que le pathologiste expert transmette le diagnostic retenu après double lecture à la fois au pathologiste qui en a fait la demande mais également au clinicien (coordonnateur national ou responsable régional du centre expert clinique pour cette pathologie).

Des liens doivent ainsi être formalisés :



Constats :

La double lecture des prélèvements tumoraux, qui constitue une des pierres angulaires de l'organisation cancers rares, est actuellement entrée dans la pratique. Les bénéfices de cette démarche pour les patients sont tangibles, conduisant à une modification de la prise en charge dans 10 à 25 % des sarcomes des tissus mous et des viscères, 4 à 10 % des tumeurs neuroendocrines malignes rares, 8 à 11 % des mésothéliomes malins et tumeurs rares du

péritoine, 11 % des lymphomes ganglionnaires et extraganglionnaires et 28 % des lymphomes cutanés.

L'analyse du coût/efficacité de cette double lecture devra permettre dans un proche avenir de mieux en cerner les indications (systématique ou réservée à certains sous-groupes de cancers rares) et de clarifier son organisation au sein de la discipline.

RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRES DE RECOURS

Des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) de recours ont été organisées par tous les centres experts, tant au niveau régional qu'au niveau interrégional ou national.

Les RCP de recours concernent trois types de patients :

- les « nouveaux » patients atteints de cancer rare, diagnostiqués en 2012, discutés dès leur prise en charge initiale, et enregistrés dans la base de données ;
- les patients suivis depuis plusieurs mois, voire années, mais en progression, ce qui motive la présentation de leur dossier pour la première fois en RCP de recours et leur enregistrement dans la base de données, classés comme « évolutifs » ;
- les patients déjà présentés, enregistrés et suivis dans un centre expert, mais présentés à nouveau en RCP

de recours en raison d'une évolution de leur maladie (comptabilisés comme « suivis »).

Treize des 17 RCP nationales fonctionnent par web-conférences. Elles sont ainsi accessibles à d'autres experts européens. Ainsi, des centres belges ou suisses francophones participent à la RCP TUTHYREF ; l'enregistrement des données est distinct.

D'autres RCP de recours fonctionnent sous forme de forum interactif, avec présentation d'un cas par mail et discuté collégialement par téléphone ; c'est le cas pour les cancers ORL rares, les cancers rares de l'ovaire, les tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

Le tableau 14 affiche le nombre de dossiers de patients présentés en 2012 en RCP de recours.

TABEAU 14: NOMBRE DE PATIENTS PRÉSENTÉS EN 2012 EN RCP DE RECOURS

Groupe de cancers rares	Nombre de nouveaux patients présentés en RCP de recours en 2012, rapporté aux cas incidents	Nombre de patients évolutifs présentés en RCP de recours en 2012	Nombre de patients suivis présentés en RCP de recours en 2012	Nombre total de patients présentés en RCP en 2012
Sarcomes des tissus mous et des viscères	1 941 (75%)	122	3 076	5 139
Tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires	1 363 (117%) ¹	1 413 ¹	4 ¹	2 780
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	205 (100%)	40	30	275
Cancers ORL rares	436 ²	42	NR	478
Thymomes et carcinomes thymiques	205 (74%)	0	30	235

Groupe de cancers rares	Nombre de nouveaux patients présentés en RCP de recours en 2012, rapporté aux cas incidents	Nombre de patients évolutifs présentés en RCP de recours en 2012	Nombre de patients suivis présentés en RCP de recours en 2012	Nombre total de patients présentés en RCP en 2012
Mésothéliomes malins pleuraux	346 (100%)	200	244	790
Cancers rares de l'ovaire	605 (84,8%)	109	17	731
Tumeurs rares du péritoine	142 (79,8%)	131	0	273
Cancers de la surrénale	56 (43,1%)	39	72	440
Lymphomes cutanés	124 (13,8%) ³	15	8	147
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	62 (23,9%)	85	77	224
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	34 (77,2%)	41	35	110
Cancers de la thyroïde réfractaires	171 (46,6%)	NA	NA	171
Cancers survenant pendant une grossesse	38	NA	NA	38
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	106 (103,9%)	4		110
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) et prédispositions héréditaires au cancer du rein	31 (29,5%)	1	73	105
Cancers viro-induits chez le transplanté	NR	NR	NR	NR
TOTAL	5 865	2 242	3 666	11 773

1 : données des centres experts régionaux avec confusion dans certains cas des trois types de patients (nouveaux, évolutifs et suivis) et données manquantes pour 4 centres ;
2 : données de 6 centres experts régionaux non renseignées et enregistrement des données 2012 non encore exhaustif ;
3 : la présentation en RCP de recours d'un cas de lymphome cutané n'est pas systématique. Elle se fait à la demande du clinicien, avec le plus souvent confrontation anatomoclinique. L'enregistrement dans la base de données est en revanche systématique.
NA : non adéquat ; NR : non renseigné.

Ainsi 5 865 nouveaux patients ont bénéficié d'une présentation de leur dossier en RCP de recours lors du diagnostic du cancer rare. La présentation du dossier en RCP de recours varie de 13 à 100 % (soit près de 66% des nouveaux patients). Dans le cas des lymphomes cutanés, elle n'est pas systématique, la prise en charge étant encadrée par des référentiels nationaux.

Au total, près de 11 800 dossiers ont été présentés en 2012 dans ces RCP de recours. Cette activité, majeure pour la qualité de la prise en charge du patient, est très consommatrice de temps pour les experts, mobilisant à chaque fois un grand nombre de spécialistes.

Constats :

Plus de 5 800 patients atteints de cancer rare ont bénéficié en 2012 d'une discussion de leur dossier par des experts en RCP de recours dès leur prise en charge initiale.

Près de 11 800 patients ont bénéficié en 2012 d'une discussion de leur dossier par des experts dans ces RCP de recours à un temps donné de leur maladie.

L'évaluation de l'activité de chacune des RCP de recours organisée par les différents centres experts régionaux est difficile. En effet, le nombre de dossiers présentés en RCP de recours régionale ou en RCP nationale n'est pas toujours recensé de façon exhaustive ou au contraire n'est pas recensé spécifiquement.

RÉFÉRENTIELS ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE

Les recommandations de bonne pratique et les référentiels nationaux de prise en charge constituent un élément majeur d'harmonisation des pratiques et d'équité de traitement sur tout le territoire national. En outre, ils participent à la structuration des réseaux cancers rares et facilitent les discussions dans les RCP de recours.

Les centres experts nationaux cliniques et les réseaux experts anatomopathologiques ont participé à l'élaboration ou l'actualisation de référentiels ou recommandations depuis 2009 sur les thématiques suivantes :

- **sarcomes des tissus mous et des viscères :**

recommandations de pratique clinique (*Clinical Practice Guidelines*) publiées par l'ESMO-European Sarcoma Network Working Group (participation au groupe d'experts) :

- *Soft tissue and visceral sarcomas : ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Ann Oncol 2012 ;23(Suppl 7) ;
- *Gastrointestinal stromal tumors : ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Ann Oncol 2012 ;23(Suppl 7) ;
- *Bone sarcomas : ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Ann Oncol 2012 ;23(Suppl 7) ;

recommandations de bonne pratique des patients adultes et des enfants atteints de sarcomes des tissus mous et de sarcomes viscéraux publiée initialement en 1995, et mise à jour une première fois en 2005-2006 : actualisation en cours (méthodologie HAS-INCa).

- **tumeurs neuroendocrines rares :**

« Thésaurus des tumeurs neuroendocrines digestives » sur le site de RENATEN ;
recommandations européennes pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines bronchiques et pulmonaires : participation ;

- **tumeurs oligodendrogiales de haut grade :**

référentiel national pour les gliomes de l'adulte, actualisé en décembre 2012 et publié sur le site de l'ANOCEF : <http://anocef.org> ;
référentiel « Gliomes diffus de l'adulte grade OMS II, III et IV : anatomopathologie et biologie » (Ann Pathol 2012 ;32(5) : 318-27) ;

- **cancers ORL rares :**

référentiels des tumeurs malignes primitives de l'oreille, des tumeurs malignes primitives des glandes salivaires, des tumeurs malignes primitives des fosses nasales et des sinus, et des tumeurs malignes des voies aréodigestives en excluant le carcinome épidermoïde de type commun, publiés en 2009 sur le site de la SFORL : <http://www.orl-france.org/article.php?id=34> ;
actualisation en 2012 du référentiel des tumeurs nasosinusiennes ;

- **tumeurs thymiques :**

référentiel national des tumeurs épithéliales thymiques sur le site dédié :
http://www.rythmic.org/01/images/RYTHMIC/Doc/Referentiel_RYTHMIC_2011.pdf

- **mésothéliomes pleuraux malins :**

participation aux recommandations européennes (ERS [*European Respiratory Society*]-ESMO) publiées en 2010 ;

- **cancers rares de l'ovaire :**
référentiels pour la prise en charge des cancers rares de l'ovaire (les tumeurs du stroma et des cordons sexuels ; les tumeurs germinales ; les adénocarcinomes à cellules claires ; les adénocarcinomes mucineux ; les tumeurs à la limite de la malignité ou borderline ; les carcinomes à petites cellules) actualisés chaque année et diffusés sur le site <http://www.ovaire-rare.org> ; référentiel de prise en charge des carcinosarcomes de l'ovaire (élaboré et diffusé en 2012) ;
 - **tumeurs rares du péritoine :**
recommandations de bonne pratique clinique des tumeurs rares du péritoine (pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux) (méthodologie HAS-INCa) : en cours.
 - **cancers de la surrénale :**
Thésaurus « corticosurréalome » et « phéochromocytomes/paragangliomes malins » en cours de validation, rédigés à partir de recommandation clinique (*Clinical Guideline*) publiée par l'ESMO ;
 - **lymphomes cutanés :**
« Recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés » sur le site de la Société française de dermatologie (Prise en charge de lymphomes T cutanés : <http://www.sfdermato.com/doc/LCT.pdf> ; Prise en charge des lymphomes B cutanés : <http://www.sfdermato.com/doc/LYMPHCUTb.pdf>).
Le projet de participer à l'élaboration de recommandations de prise en charge (méthodologie HAS-INCa) pour les lymphomes T cutanés avancés d'une part, pour les lymphomes B cutanés folliculaires disséminés ou en rechute d'autre part, est à l'étude.
 - **lymphomes primitifs du système nerveux central :**
des Recommandations nationales de bonnes pratiques de prise en charge diagnostique et thérapeutique des lymphomes primitifs du système nerveux central sont en cours de validation et leur diffusion prévue en 2013 ;
 - **lymphomes associés à la maladie cœliaque**
des référentiels datant de 2005 et 2008 n'ont pas été actualisés ;
 - **cancers thyroïdiens réfractaires :**
« Recommandations pour la prise en charge des cancers médullaires de la thyroïde » et « Recommandations pour la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde » publiés sur le site de TUTHYREF (<http://www.tuthyref.com>)
Recommandations européennes (*European Thyroid Association*) sur le cancer médullaire de la thyroïde métastatique ou localement avancé (participation) : <http://karger.com/Article/FullText/336977>
Recommandations internationales sur le cancer anaplasique de la thyroïde (*American Thyroid Association*) (participation) : <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2012.0302>
 - **cancers survenant pendant une grossesse :**
publication de trois articles Series dans *Lancet* 2012 :
 - *Gynaecological cancers in pregnancy* (P Morice (IGR), et al.) ;
 - *Breast cancer in pregnancy* (F Amant, et al.) ;
 - *Haematological cancers in pregnancy* (B Brenner, et al.) ;publication dans *Europ J Cancer* 2010 d'une revue : Amant F, et al.) ; *Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting* ; le mode de diffusion de ces documents aux divers centres experts cliniques n'est pas précisé ;
-

- **maladies trophoblastiques gestationnelles :**

une recommandation labellisée HAS-INCa sur les maladies trophoblastiques gestationnelles a été publiée en 2010 ;

- **maladie de von Hippel-Lindau et autres prédispositions génétiques au cancer du rein :**

arbre décisionnel pour les indications d'analyse génétique chez les patients avec cancer rénal, publié sur le site PREDIR (<http://www.predir.org>)
recommandations de suivi clinique des patients atteints de maladie de von Hippel-Lindau asymptomatiques, publiées sur le site PREDIR (<http://www.predir.org>)

participation à la rédaction du *VHL Handbook*, incluant les recommandations internationales concernant la maladie de von Hippel-Lindau (publié en avril 2012) ;

participation à la rédaction du HLRCC (*Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer*) Handbook, incluant les recommandations internationales concernant la léiomyomatose cutané-utérine héréditaire (publié en juin 2012) ;

- **cancers viro-induits chez le transplanté :**

l'élaboration de deux référentiels, l'un sur la prise en charge des lymphomes post-transplantation, l'autre sur la prévention des lymphomes chez le transplanté, sont à l'étude.

Constat :

Ainsi, 10 des 17 centres experts nationaux ont élaboré ou actualisé des recommandations ou référentiels de prise en charge de ces patients atteints de cancers rares.

RECHERCHE

Chacun des centres experts cliniques nationaux a identifié une ou plusieurs équipes de recherche avec la(les)quelle(s) il interagit, pour favoriser l'émergence de travaux de recherche sur ces cancers rares, que ce soit en recherche fondamentale, translationnelle ou clinique. Des coopérations européennes, voire internationales, sont effectives dans la plupart des réseaux cancers rares.

1. RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Sur l'année 2012, 76 études translationnelles ont été initiées ou sont en cours de réalisation, et 29 ont été finalisées pour les 17 pathologies concernées (tableau 15).

TABLEAU 15: ÉTUDES TRANSLATIONNELLES

Cancers rares	Études translationnelles en 2012
Sarcomes tissus mous et viscères	12 initiées / en cours, 6 finalisées
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	5 initiées / en cours, 2 finalisées
Oligodendrogliomes de haut grade	7 initiées / en cours, 3 finalisées
Cancers ORL rares	1 initiée
Thymomes et carcinomes thymiques	1 initiée
Mésothéliomes malins pleuraux	6 initiées / en cours, 0 finalisée
Cancers rares de l'ovaire	5 initiées / en cours, 0 finalisée
Tumeurs rares du péritoine	1 initiée / en cours, 1 finalisée
Cancers de la surrénale	14 initiées / en cours, 4 finalisées
Lymphomes cutanés	1 initiée / en cours, 1 finalisée
Lymphomes primitifs du système nerveux central	5 initiées / en cours, 3 finalisées
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	8 initiées / en cours, 6 finalisées
Cancers de la thyroïde réfractaires	3 initiées / en cours, 0 finalisée
Cancers survenant pendant une grossesse	0 initiée / en cours, 0 finalisée
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	3 initiées, 1 finalisée
VHL / cancer du rein	4 initiées / en cours, 2 finalisées
Cancers viro-induits chez le transplanté	NR

2. ESSAIS CLINIQUES

Sur l'année 2012, 89 essais cliniques ont été initiés ou sont en cours et 19 ont été finalisés au sein de cette organisation pour les 17 pathologies concernées.

Le tableau page suivante (tableau 16) fait le point sur les différents essais cliniques dans ces cancers rares.

TABLEAU 16: TYPE ET NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES

Cancers rares	Essais cliniques initiés ou en cours en 2012	Essais cliniques finalisés en 2012
Sarcomes tissus mous et viscères	40 (7 académiques et 1 industriel initiés et 27 académiques et 5 industriels en cours)	8 (4 académiques et 4 industriels)
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	5 académiques 2 industriels	3 académiques 1 industriel
Oligodendrogliomes de haut grade	6 académiques	1
Cancers ORL rares	1	0
Thymomes et carcinomes thymiques	1 industriel	0
Mésothéliomes malins pleuraux	1 académique 1 industriel	1 industriel
Cancers rares de l'ovaire	1 académique	0
Tumeurs rares du péritoine	0	0
Cancers de la surrénale	2 académiques	1 académique 1 industriel
Lymphomes cutanés	4 académiques 1 industriel	1 industriel
Lymphomes primitifs du système nerveux central	5 académiques	2 académiques
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	2 académiques	0
Cancers de la thyroïde réfractaires	6 académiques 11 industriels	0
Cancers survenant pendant une grossesse	0	0
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	0	0
VHL/cancer du rein	0	0
Cancers viro-induits chez le transplanté	NR	NR
TOTAL	89	19

Parallèlement à cette organisation en centres experts pour les cancers rares, des centres INCa de phase précoce (CLIP2) ont été labellisés, facilitant l'accès à des traitements innovants et à leur évaluation par des essais cliniques de phase précoce. Ces deux structurations facilitent l'accès des patients à l'innovation, même pour les patients avec des cancers très rares.

Le caractère d'emblée européen, voire international, de la recherche clinique est très marqué pour les sarcomes des tissus mous et des viscères, les tumeurs neuroendocrines malignes rares, les lymphomes cutanés, les cancers de la thyroïde réfractaires, la maladie de von Hippel-Lindau, les cancers de la surrénale.

Le nombre de patients inclus dans des essais cliniques est résumé dans le tableau 17.

TABLEAU 17 : NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE CANCER RARE INCLUS DANS UN ESSAI CLINIQUE EN 2012	
Cancer rare	Nombre de patients inclus dans un essai clinique en 2012
Sarcomes tissus mous et viscères	635
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	122
Oligodendrogliomes de haut grade	13
Cancers ORL rares	0
Thymomes et carcinomes thymiques	1
Mésothéliomes malins pleuraux	132
Cancers rares de l'ovaire	10
Tumeurs rares du péritoine	0
Cancers de la surrénale	104
Lymphomes cutanés	97
Lymphomes primitifs du système nerveux central	32
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	44
Cancers de la thyroïde réfractaires	90
Cancers survenant pendant une grossesse	0
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	0
VHL/cancer du rein	2
Cancers viro-induits chez le transplanté	NR
TOTAL	1 282

Ainsi, en 2012, on dénombre 1 282 patients atteints d'un de ces cancers rares inclus dans un essai clinique. En faisant l'hypothèse que l'ensemble des patients présentés en RCP de recours le soit lors de l'initiation du traitement ou en raison d'une évolution de leur maladie, le taux d'inclusion pourrait être estimé à 10,8% (1 282/11 774).

La participation des centres experts régionaux à l'inclusion des patients dans les essais cliniques est encore très hétérogène. Elle sera un des critères d'activité de ces centres pour les prochaines années. Le tableau 18 montre l'évolution du nombre de patients atteints de cancers rares inclus dans un essai clinique.

TABLEAU 18 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE CANCER RARE INCLUS DANS UN ESSAI CLINIQUE DEPUIS 2010

Cancer rare	Nombre de patients inclus dans un essai clinique en 2010	Nombre de patients inclus dans un essai clinique en 2011	Nombre de patients inclus dans un essai clinique en 2012
Sarcomes tissus mous et viscères	465	506	635
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	117	69	122
Oligodendrogliomes de haut grade	0	2	13
Cancers ORL rares	NA	0	0
Thymomes et carcinomes thymiques	NA	0	1
Mésothéliomes malins pleuraux	NA	NA	132
Cancers rares de l'ovaire	NA	18	10
Tumeurs rares du péritoine	0	1	0
Cancers de la surrénale	ND	27	104
Lymphomes cutanés	NA	87	97
Lymphomes primitifs du système nerveux central	NA	39	32
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	NA	24	44
Cancers de la thyroïde réfractaires	51	57	90
Cancers survenant pendant une grossesse	NA	0	0
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	0	0	0
VHL/cancer du rein	5	5	2
Cancers viro-induits chez le transplanté	NA	NA	NR

Un des indicateurs d'activité des centres experts régionaux est le nombre de patients inclus dans chaque centre. Seuls quelques centres experts nationaux recueillent de façon exhaustive ces données.

3. POSITIONNEMENT DE LA RECHERCHE AU NIVEAU INTERNATIONAL

De nombreux coordonnateurs de centres experts nationaux sont directement impliqués dans des groupes internationaux. Ainsi :

- le réseau NETSARC (sarcomes des tissus mous et des viscères, coordonné par le Pr J.-Y. Blay), travaille avec le STBSG (*Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*) de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), a des relations formalisées avec

l'ASCO, l'ESMO et le CTOS, participe au *World Sarcoma Network* et au projet EuroSarc ;

- l'hôpital Beaujon (Pr P. Rusniewski) et le CHU de Lyon sont des centres d'excellence européens pour les tumeurs endocrines ; la constitution d'un registre international sur les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 est en cours d'élaboration avec l'équipe du centre expert régional de Bourgogne-Franche-Comté ;
- le réseau POLA a établi une collaboration formalisée avec une équipe de recherche canadienne de l'université McGill à Montréal, avec une équipe londonienne de l'*Institute of Cancer Research*, et plusieurs de ses membres participent au *Brain Tumor Group* de

- l'EORTC. Il participe à deux essais européens mis en place par l'EORTC ;
- le Dr Girard, coordonnateur du réseau RYTHMIC (thymomes et carcinomes thymiques), est vice-président de l'ITMIG (*International Thymic Malignancy Interest Group*) ;
 - le Pr Scherpereel, coordinateur du réseau MESOCLIN (mésothéliomes pleuraux malins), participe à l'élaboration d'un projet européen visant à coordonner et améliorer la prise en charge de mésothéliome malin pleural en Europe ; il participe à la révision de la classification internationale de stadification TNM de cette pathologie ;
 - le Dr I. Ray-Coquard, coordinatrice du centre expert national cancers rares de l'ovaire, est entre autres présidente du groupe Cancers rares gynécologiques au sein du *Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIG) ;
 - le réseau RENAPE (tumeurs rares du péritoine) a participé à deux études internationales publiées en 2012 (JCO et Ann Oncol). La base de données nationale alimente le recensement international des tumeurs trophoblastiques du site d'implantation. Les experts du groupe RENA-PATH participent à un groupe de travail international sur les critères histopathologiques du pseudomyxome péritonéal. Une collaboration est également en cours avec *l'Istituto Nazionale dei Tumori* de Milan.
 - le réseau COMETE-cancers de la surrénale (Pr Bertagna) développe des projets internationaux en participant aux bases de données ENS@t ou PRESSOR et en collaboration avec le NIH ;
 - le Pr M. Bagot coordonne une étude européenne de phase 3 évaluant le lénalinomide en traitement de maintenance dans les lymphomes T cutanés avancés ;
 - le Pr Hoang-Xuan, coordonnateur national du réseau LOC, coordonne la rédaction de Guidelines européens sur la prise en charge des lymphomes primitifs du système nerveux central. Il participe au *Brain Tumor Group* de l'EORTC et à *l'International Primary CNS Lymphoma Group* (Boston) ;
 - l'équipe du Pr Cellier, coordonnateur du réseau CELAC, participe à des études multicentriques internationales et à une revue scientifique avec l'équipe de la Mayo Clinic (États-Unis) ;
 - le Pr M. Schlumberger, coordonnateur du réseau TUTHYREF, est activement impliqué dans de nombreux groupes internationaux (groupe « tumeurs endocrines » de l'EORTC, *l'European Thyroid Association* [ETA], *l'American Thyroid Association* [ATA], *l'International Thyroid Oncology Group* [ITOG]) ;
 - le Pr F. Golfier, coordonnateur du réseau MTG, est président de l'EOTTD (*European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease*). Il initie un projet d'élaboration de recommandations professionnelles européennes ;
 - le réseau PREDIR (coordonné par le Pr Richard) a de nombreuses collaborations internationales avec des laboratoires de recherche impliqués dans l'étude des gènes de prédisposition au cancer du rein. Il participe à de nombreuses conférences internationales ;
 - le réseau VIROGREF participe au groupe européen des lymphomes non hodgkiniens post-transplantation.
- L'analyse de ces données doit prendre en compte : d'une part, le temps nécessaire à une organisation spécifique pour monter en charge ; d'autre part, le fait même de la rareté des cancers et souvent de l'absence d'essai clinique dédié. Dans 5 pathologies rares (cancers ORL rares, thymomes et carcinomes thymiques, tumeurs rares du péritoine, cancers survenant pendant une grossesse et tumeurs trophoblastiques gestationnelles), la recherche est inexistante. Or plusieurs de ces thématiques ont fait l'objet de présentations de travaux originaux à l'ASCO 2012. La déclaration

de collaborations internationales dans 3 de ces cancers rares (thymomes, tumeurs rares du péritoine, et tumeurs trophoblastiques gestationnelles) font espérer un démarrage rapide de cette activité. Concernant les cancers ORL rares, trois projets sont lancés ou sur le point de débiter.

Constats :

On dénombre près de 1 300 patients atteints d'un cancer rare ayant pu participer à un essai clinique en 2012.

Onze des 17 réseaux cancers rares ont une activité de recherche importante, qu'elle soit clinique ou préclinique.

SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET OBSERVATION

1. BASES DE DONNÉES NATIONALES

Quatorze des 17 réseaux cliniques ont mis en place une base de données nationale pour le recensement et le suivi des patients atteints de cancer rare (tableau 19). Certaines de ces bases de données ont précédé de plusieurs années la structuration INCa-DGOS en

centres experts et font état d'un nombre conséquent de cas enregistrés, ce qui devrait aussi participer au développement de la recherche dans les pathologies comme les cancers ORL rares, où plus de 1 500 cas sont répertoriés, ou les tumeurs rares du péritoine, avec près de 1 200 cas enregistrés.

TABLEAU 19: BASES DE DONNÉES NATIONALES DANS 14 GROUPES DE CANCERS RARES ET NOMBRE DE PATIENTS ENREGISTRÉS DANS CES BASES

Cancer rare	Date de début de la base de données	Nombre de cas enregistrés en 2012	Nombre total de cas enregistrés
Sarcomes tissus mous et viscères	Juin 2010	7 081	14 747
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	Novembre 2000	1 929	8 367
Oligodendrogliomes de haut grade	Septembre 2010	471	796
Cancers ORL rares	Février 2010	378	1 597
Thymomes et carcinomes thymiques	Janvier 2012	277	277
Cancers rares de l'ovaire	Janvier 2002	714	1 701
Tumeurs rares du péritoine	Avril 2010	164	1 184
Cancers de la surrénale	Janvier 2010	386	718
Lymphomes cutanés	Janvier 1992	1 040	8 501
Lymphomes primitifs du système nerveux central	Septembre 2011	175	221
Lymphomes associés à la maladie coeliaque	Janvier 2009	34	142
Cancers de la thyroïde réfractaires	Janvier 2010	426	1 186
Cancers survenant pendant une grossesse	2009	NR	350
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	Novembre 1999	659	3 693
VHL/cancer du rein	Janvier 2010	160	1 582

NR: non renseigné.

La base de données nationale NETSARC (www.net-sarc.org) pour les sarcomes des tissus mous et des viscères contient 35 items répartis dans 3 thématiques: les caractéristiques du patient et de la tumeur, les étapes-clés de la prise en charge et du suivi, et les présentations successives du dossier en RCP avec les décisions prises.

Cette base est partagée avec celle des pathologistes du réseau anatomopathologique de référence des sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS), la première thématique étant commune aux bases de données de ces 2 réseaux.

Bénéficiant d'une forte antériorité, cette base recense déjà les données de près de 15 000 patients, dont plus de 7 000 enregistrés en 2012.

Des indicateurs de qualité de prise en charge des patients permettant l'évaluation des pratiques sont analysés :

- le taux de reprises d'exérèses chirurgicales où un reliquat de tumeur est retrouvé ;
- le délai moyen entre le diagnostic et la présentation en RCP sarcome.

Un programme d'assurance qualité a été mis en place pour cette base de données, et un audit externe est prévu pour s'assurer de la qualité des données médicales enregistrées.

La base de données GTE/RENATEN pour les tumeurs neuroendocrines rares sporadiques et héréditaires a été mise en place dès novembre 2000, mais sans enregistrement systématique. Elle est maintenant réorganisée, avec implémentation au niveau régional dans chacun des centres experts.

La base de données nationale des tumeurs oligodendrogiales de haut grade est clinicobiologique, associée à une tumorotheque et au stockage d'ADN sanguin ou plasmatique.

La base de données nationale des lymphomes, mise en place par le réseau LYMPHOPATH en 2010, compte 30 400 cas de lymphomes dont 8 624 enregistrés en 2012. C'est la banque de données de lymphomes confirmés sur le plan anatomopathologique la plus importante dans le monde. L'analyse de ces données par les coordonnateurs permet de montrer que la fréquence des différents types de lymphomes est comparable à celle des pays de même niveau socio-économique, à l'exception des lymphomes T angio-immunoblastiques, de fréquence plus élevée que les lymphomes T périphériques.

La base de données des lymphomes cutanés évolue aussi vers une base clinicobiologique.

Les réseaux MESOCLIN, MESOPATH et RENAPE participent activement à la mise en place de la déclaration obligatoire mise en place par l'InVS pour les mésothéliomes malins.

2. BASES DE DONNÉES INTERNATIONALES

Trois centres experts cancers rares participent à l'implémentation ou la mise en place de bases de données internationales :

● européennes :

deux bases de données européennes clinicobiologiques (données cliniques, biologiques et banque de tumeur virtuelle) concernant les sarcomes sont gérées par les réseaux clinique NETSARC et anatomopathologique RRePS : il s'agit d'une part de Conticabase, dédiée aux sarcomes, tumeurs desmoïdes et sarcomes viscéraux (avec actuellement plus de 11 000 cas enregistrés), d'autre part de ConticaGist dédiée aux GIST (comprenant plus de 1 500 cas) ;

dans le cadre du projet VRE (*Virtual Research Environment*), deux bases clinicobiologiques européennes ont été structurées pour les cancers de la surrenale, l'une regroupant les cas de corticosurrénalomes (ENS@T-ACC), l'autre les cas de phéochromocytomes et paragangliomes (ENS@T-phéo). Elles sont associées à des collections de prélèvements tumoraux. Les centres experts des cancers de la surrenale participent à l'implémentation de ces deux bases de données ;

● internationales :

RENAPE participe à la mise en place d'un registre international prospectif des pseudomyxomes péritonéaux.

Constats :

Près de 13 900 cas de patients atteints de cancer rare ont été enregistrés en 2012 dans une des bases de données nationales.

Ces bases de données, souvent mises en place depuis plusieurs années, constituent un outil majeur pour la recherche et l'amélioration des connaissances de ces pathologies rares. Leur utilisation par l'ensemble de la communauté scientifique semble encore souvent insuffisante.

FORMATION ET INFORMATION

1. FORMATION

Tous les centres experts nationaux ont organisé des formations médicales sur les pathologies rares dont ils avaient la charge : enseignement postuniversitaire, organisation de congrès ou séminaires nationaux ou internationaux, réunions scientifiques.

2. INFORMATION INSTITUTIONNELLE

Afin de mieux faire connaître ce dispositif aux médecins, y compris les médecins généralistes, aux autres professionnels de santé impliqués, aux patients et leur famille, et au grand public, l'organisation en centres experts pour cancers rares de l'adulte est affichée sur le site web de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/une-nouvelle-organisation>).

Cette information est partagée avec Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>).

Un des cahiers Orphanet, dédié à l'organisation spécifique cancers rares, a été publié en ligne en octobre 2012, détaillant la liste des centres experts nationaux et régionaux structurés en 2009, 2010 et 2011. (<http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste-centres-experts-cancers-rares.pdf>).

3. INFORMATION SUR SITES INTERNET POUR CHAQUE GROUPE DE CANCERS RARES

Des sites Internet dédiés ont été élaborés par 14 centres experts (tableau 20).

TABLEAU 20 : SITES INTERNET DES RÉSEAUX CANCERS RARES		
Cancer rare	Nom du réseau	Site Internet
Sarcomes tissus mous et viscéres	NETSARC	www.netsarc.org
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	RENATEN	www.sfendocrino.org/categorie/9
Oligodendrogliomes de haut grade	POLA	www.reseau-pola.org
Cancers ORL rares	REFCOR	http://www.orlfrance.org/article.php?id=34
Thymomes et carcinomes thymiques	RYTHMIC	www.rythmic.org/01/
Mésothéliomes malins pleuraux	MESOCLIN	Non
Cancers rares de l'ovaire	Observatoire des tumeurs malignes rares de l'ovaire	www.ovaire-rare.org
Tumeurs rares du péritoine	RENAPE	www.renape-online.fr
Cancers de la surrénale	COMETE	www.sfendocrino.org/categorie/53
Lymphomes cutanés	GFELC	www.gfelc.org
Lymphomes primitifs du système nerveux central	LOC	www.anocef.org
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	CELAC	Non
Cancers de la thyroïde réfractaires	TUTHYREF	www.tuthyref.com
Cancers survenant pendant une grossesse	CALG	www.cancer-et-grossesse.fr
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	MTG	www.mole-chorio.com

Cancer rare	Nom du réseau	Site Internet
VHL/cancer du rein	PREDIR	www.predir.org
Cancers viro-induits chez le transplanté	VIROGREF	Non

Ces sites sont diversement construits. Parfois servant à la diffusion des référentiels aux professionnels concernés, ou de forum de discussion pour les patients, ils sont souvent très complets, diffusant aux soignants, aux patients et au grand public une information de qualité actualisée, grâce notamment à la participation des associations de patients.

4. ASSOCIATIONS DE PATIENTS

La majorité des centres experts nationaux ont des échanges très étroits avec des associations de patients dédiées à ces cancers rares, qui participent à la dynamique des structurations mises en place (tableau 21).

TABLEAU 21 : COLLABORATIONS ENTRE CENTRES EXPERTS ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Cancer rare	Associations de patients
Sarcomes tissus mous et viscères	Ensemble contre le GIST : www.ensemblecontrelegist.org SOS desmoïde : www.sos-desmoide.asso.fr Association Info sarcomes : www.infosarcomes.org Sarcoma Patients Association Euro Net : www.sarcoma-patients.eu
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	AFNEM : Association française des néoplasies endocriniennes multiples : www.afnem.fr APTED : Association des patients porteurs de tumeurs endocrines digestives http://apted.fr
Oligodendrogliomes de haut grade	GFME : Glioblastome Association Michèle Esnault : gfme.free.fr ARTC : Association pour la recherche sur les tumeurs cérébrales : www.artc.asso.fr ARTC-Sud : www.artcsud.asso.fr
Mésothéliomes malins pleuraux	Association ANDEVA : Association nationale de défense des victimes de l'amiante : http://andeva.fr/
Tumeurs rares du péritoine	AMARAPE : Association nationale contre les maladies rares du péritoine : www.amarape.com PMP Awareness INC : <i>Promoting awareness of PMP (PseudoMyxoma Peritonei), appendiceal cancer and other peritoneal surface malignancies :</i> www.pmpawareness.org
Cancers de la surrénale	Association Surrénales : www.surrenales.com
Lymphomes cutanés	France lymphome espoir : www.francelymphomeespoir.fr
Lymphomes primitifs du système nerveux central	ARTC : Association pour la recherche sur les tumeurs cérébrales : www.artc.asso.fr GFME : Glioblastome Association Michèle Esnault : gfme.free.fr France lymphome espoir : www.francelymphomeespoir.fr
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	Diffusion d'informations sur le site de l'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG) : www.afidiag.org

Cancer rare	Associations de patients
Cancers de la thyroïde réfractaires	Association Vivre sans thyroïde : www.forum-thyroïde.net
VHL/cancer du rein	Association VHL-France : www.vhlfrance.org Association VHL-Family Alliance Association BHD (Birt-Hogg-Dubé) Foundation Association HLRCC (Hereditary Leiomyomatosis Renal Cell Carcinoma) Family Alliance

Ces associations assurent auprès des patients et de leurs proches une information de qualité, actualisée. Elles sont un lieu d'écoute et de partage. Elles formalisent ou participent à l'élaboration de documents d'information dédiés aux patients, participent à l'élaboration des référentiels ou recommandations, sont impliquées dans la rédaction et la relecture des informations et consentements éclairés pour les essais cliniques, diffusent la liste des essais cliniques ouverts et contribuent à lever les freins des patients pour participer à ces études.

La Ligue contre le cancer et la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer sont également en lien étroit avec plusieurs de ces réseaux cancers rares.

Constats :

L'information de l'ensemble de la communauté médicale ainsi que des patients, de leurs proches et du grand public de l'existence de cette organisation spécifique est majeure pour assurer l'équité de prise en charge à tout patient atteint d'une de ces pathologies rares. D'autres vecteurs doivent être utilisés pour relayer cette information, tels que les réseaux régionaux de cancérologie et les agences régionales de santé.

Les associations de patients cancers rares font état de nombreuses actions menées en partenariat avec les centres experts nationaux, que ce soit l'élaboration de documents d'information pour les patients, la participation à des réunions scientifiques ou l'organisation de réunions dédiées aux patients.

FINANCEMENTS

1. FINANCEMENTS DES CENTRES EXPERTS CLINIQUES

Le montant total du financement de ces 17 centres experts cliniques s'élève à 3 402 850 € en 2012 (tableau 22).

Cancer rare	Financement annuel PLFSS	Circulaire budgétaire	Année de début du financement	Ventilation aux centres experts régionaux
Sarcomes tissus mous et viscères	400 000 €	2009	2009	Oui
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	250 000 €	2009	2009	Oui
Oligodendrogliomes de haut grade	250 000 €	2009	2010	Oui
Cancers ORL rares	250 000 €	2010	2011	Oui
Thymomes et carcinomes thymiques	200 000 €	2010		Oui
Mésothéliomes malins pleuraux	110 850 €	2011	Janvier 2012	Oui
Cancers rares de l'ovaire	200 000 €	2010	2010	Oui
Tumeurs rares du péritoine	150 000 €	2009	2009	Oui
Cancers de la surrénale	150 000 €	2009	2009	Non
Lymphomes cutanés	200 000 €	2010	Décembre 2011	Non
Lymphomes primitifs du système nerveux central	180 000 €	2010	2011	Non
Lymphomes associés à la maladie coéliquaue	110 000 €	2010	Septembre 2011	Non
Cancers de la thyroïde réfractaires	250 000 €	2009		Oui
Cancers survenant pendant une grossesse	160 000 €	2010	NR	Non
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	150 000 €	2009	2010	Non
VHL/cancer du rein	200 000 €	2009	Octobre 2010	Non
Cancers viro-induits chez le transplanté	192 000 €	2011	NR	NA

Neuf des 17 centres experts nationaux cliniques reversent une partie de ces financements aux centres experts régionaux, selon des règles différentes : versements de sommes fixes par conventions, versements au prorata du nombre de patients inclus dans la base de données et de l'activité de double lecture, subventions forfaitaires pour participation aux RCP de recours nationales et à la base nationale de données, mutualisation d'un attaché de recherche clinique.

La figure 4 schématise le montant des dépenses, comparé au financement PLFSS 2012.

La figure 5 schématise la répartition des postes dédiés à cette activité clinique financés en 2012.

FIGURE 4: MONTANT DES DÉPENSES

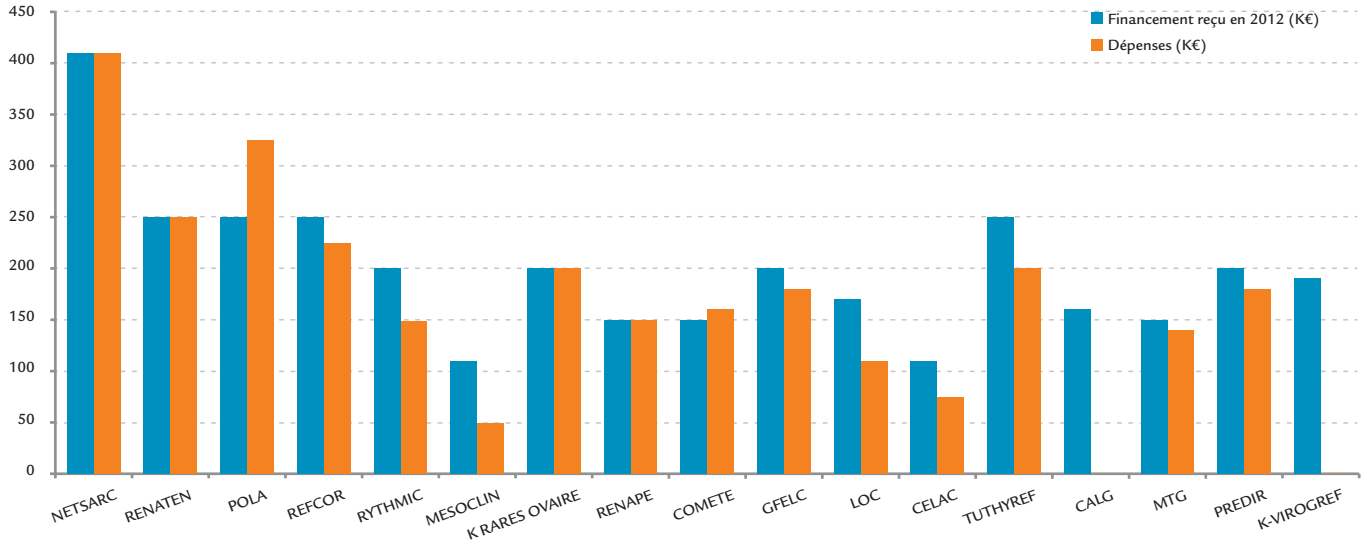
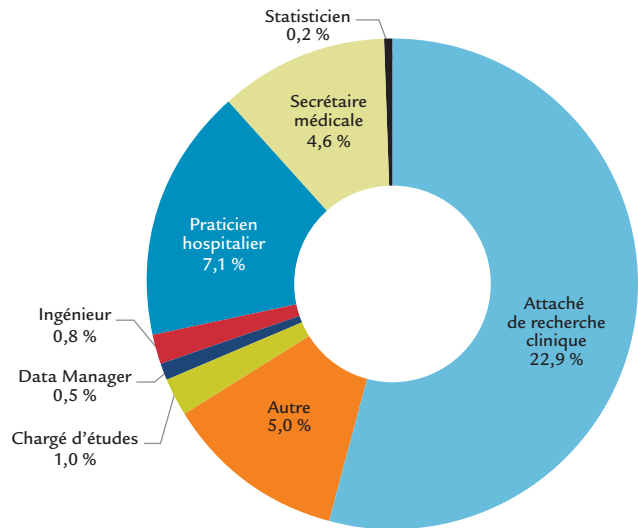


FIGURE 5: RÉPARTITION DES POSTES FINANCÉS (ETP) EN 2012 POUR CETTE ORGANISATION CLINIQUE CANCERS RARES



2. FINANCEMENT DES RÉSEAUX NATIONAUX EXPERTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Le montant des financements alloués annuellement aux réseaux experts nationaux anatomopathologiques est précisé dans le tableau 23.

TABLEAU 23 : FINANCEMENTS REÇUS PAR LES RÉSEAUX NATIONAUX EXPERTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Pathologies	Financement PLFSS (MIGAC)	Financement INCa 2010	Financement INCa 2011	Financement INCa 2012
Sarcomes des tissus mous et des viscères CRePS	350 000 €		388 000 €	497 000 €
Tumeurs neuroendocrines malignes rares TENpath	150 000 €			
Mésothéliomes malins MESOPATH	350 000 €			
Lymphomes LYMPHOPATH	420 000 €	200 000 €	200 000 €	230 000 €

Dans le réseau expert national anatomopathologique des sarcomes des tissus mous et des viscères, les financements MIGAC (missions d'intérêt général et à la contractualisation) sont utilisés à hauteur de 224 k€ pour le fonctionnement du réseau et à hauteur de 126 k€ pour le financement de la double lecture elle-même. Ils ont permis notamment le financement pérenne de 3 emplois temps plein (ETP) d'attachés de recherche clinique (ARC), 1 ETP assistante médicale, 0,5 ETP technicien laboratoire, 0,5 ETP médecin pathologiste, la ventilation d'une partie du financement aux centres experts régionaux et le dédommagement des pathologistes adressant les lames. Les financements INCa alloués en 2012 à ce réseau ont permis de compléter le financement de l'activité de double lecture pour les cinq centres experts régionaux ayant une activité annuelle supérieure à 100 cas (Institut Bergonié, CHU-CLCC de Lyon, AP-HP, CHU-CLCC de Marseille, CHU-CLCC de Lille). Les montants alloués ont été établis sur la base de l'estimation du coût d'une double lecture.

Le financement du réseau TENpath a permis le financement d'un ETP de technicien de recherche, le dédommagement des pathologistes et l'acquisition d'outils informatiques.

Le financement de MESOPATH a permis de budgéter un ETP d'un coordonnateur de Mesobank, d'un ingénieur en microscopie virtuelle, 0,5 ETP de technicien de laboratoire, ainsi que du matériel informatique et des techniques d'immunohistochimie.

Dans le réseau Lymphopath, la quasi-totalité des financements MIGAC sont ventilés entre les différents centres experts régionaux. Les financements INCa ont permis le recrutement de 3 ARC pour la gestion de la base de données nationale et la mise en place d'un contrôle qualité, *via* une troisième lecture de 330 cas. Des financements MIGAC d'un montant de 2 M€ ont également été alloués depuis 2011 pour la réalisation des actes complémentaires de biologie moléculaire effectués dans le cadre de la double lecture des sarcomes et des lymphomes.

SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Quelques chiffres clés sur l'activité en 2012 des 17 centres experts nationaux cliniques structurés en 2009, 2010 et 2011 et des 4 réseaux experts nationaux anatomopathologiques :

- le rapport d'activité porte sur les 17 centres experts nationaux cliniques structurés entre 2009 et 2011 et les 4 réseaux experts nationaux anatomopathologiques structurés en 2009 ;
- plus de 8 000 nouveaux patients avec un diagnostic de cancer rare en 2012 ont bénéficié de l'organisation spécifique *via* les centres experts cliniques ;
- plus de 6 400 diagnostics de cancers rares, ainsi que 8 500 diagnostics de lymphomes ont été confirmés dans les 4 réseaux anatomopathologiques en 2012 ;
- en 2012, la double lecture systématique des prélèvements tumoraux a conduit à une modification de la prise en charge dans 25,2% des cas transmis pour avis et dans 10,6% des cas transmis pour validation dans le réseau RRePS (sarcomes des tissus mous et des viscères), dans 10,6% des cas transmis pour avis et 4,2% des cas transmis pour validation dans le réseau TENpath (tumeurs neuroendocrines malignes rares), dans 8% des cas internes et 11% des cas externes dans le réseau MESOPATH (mésothéliomes malins et tumeurs rares du péritoine), dans 22,8% des cas transmis pour avis et 3,9% des cas transmis pour validation dans le réseau LYMPHOPATH (lymphomes) pour les prélèvements ganglionnaires et extraganglionnaires et dans 28,2% des cas transmis pour avis et 6,6% des cas transmis pour validation pour les prélèvements cutanés en 2012 ;
- Plus de 5 800 dossiers de patients ont été discutés dès leur prise en charge initiale en réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours en 2012 ;
- près de 11 800 dossiers ont été discutés dans ces RCP de recours ;
- on dénombre 89 essais cliniques initiés ou en cours et 19 finalisés dans l'année 2012 dans ces 17 pathologies, et près de 1 300 patients atteints de cancer rare inclus dans un essai clinique en 2012 ;
- des collaborations internationales en recherche sont formalisées pour 15 des 17 centres experts ;
- près de 13 900 patients ont été enregistrés en 2012 dans une des bases de données nationales dédiées à ces pathologies rares.

Quatre ans après la mise en place des premiers centres experts pour cancers rares de l'adulte, on peut affirmer que cette organisation spécifique apporte un gage de qualité dans la prise en charge des patients :

- la double lecture des prélèvements est un gage d'un traitement adéquat dès le diagnostic ;
- la présentation des dossiers en RCP de recours assure au patient de bénéficier d'un avis collégial d'experts sur son cas, tout en lui permettant d'être pris en charge par une équipe de proximité ; l'ensemble des coordonnateurs nationaux souligne l'amélioration indiscutable de la qualité des dossiers présentés en RCP de recours ;

- l'organisation en réseaux de ces centres experts sur une pathologie dédiée facilite la mise en place d'essais cliniques et l'accès à des traitements innovants. Concernant les professionnels de santé concernés, on note :
 - une collaboration étroite entre cliniciens et pathologistes pour la plupart des centres experts cliniques et des réseaux anatomopathologiques, exemplaire pour les sarcomes des tissus mous et des viscères ;
 - un recensement des cas dans des bases de données nationales bien avancé pour 15 des 17 pathologies concernées ;
 - l'élaboration de recommandations ou de référentiels nationaux en cours sur de nombreuses thématiques ;
 - un positionnement européen, voire international pour la grande majorité des réseaux cancers rares ;
 - une forte interaction entre centres experts nationaux et associations de patients pour la plupart des pathologies structurées.
- Toutefois, un certain nombre de points devront être clarifiés ou améliorés :
- le périmètre d'expertise des différentes organisations cancers rares doit être évalué. Ainsi, le large champ du réseau RENATEN des tumeurs neuroendocrines malignes rares mobilise pour les RCP de recours régionales ou nationales un très grand nombre de spécialistes (gastro-entérologues, pneumologues, endocrinologues, oncologues médicaux, anatomopathologistes, médecins nucléaires...). De plus, on note que 65 patients avec cancer médullaire de la thyroïde ont été pris en charge dans le réseau RENATEN et 86 dans le réseau TUTHYREF ; 92 patients avec phéochromocytome ou paragangliome malin ont été pris en charge dans le réseau COMETE et 69 paragangliomes extrasurrénaux dans le réseau RENATEN ;
 - la structuration avec de nombreux centres experts régionaux doit être évaluée : l'activité faible ou inexistante de certains centres experts régionaux pourrait conduire à regrouper certains en centres interrégionaux ; le parcours de soins des patients et l'accès à l'expertise doivent être décrits, et les indications d'un transfert ou non vers un centre expert précisées et chiffrées ;
 - l'activité de double lecture est importante mais répartie de façon très hétérogène dans les différents centres composant les réseaux, les centres coordonnateurs étant trop sollicités par rapport aux centres régionaux de proximité ;
 - le caractère systématique de la double lecture devant tout diagnostic suspecté de cancer rare doit être rediscuté. L'expérience acquise au terme de ces quatrains de fonctionnement devrait permettre d'alléger ce dispositif dans un certain nombre de cas bien précis ;
 - les liens entre centres experts cliniques et réseaux anatomopathologiques doivent être formalisés pour l'ensemble des structurations, la double lecture pour un cancer rare devant conduire, en cas de diagnostic confirmé, à la discussion du dossier du patient dans une RCP de recours, afin de lui assurer une prise en charge optimale ;
 - l'adhésion des centres de proximité aux traitements proposés en RCP de recours doit être évaluée ;
 - des organisations complexes devront être clarifiées : ainsi, un diagnostic suspecté de mésothéliome péritonéal relève de la double lecture dans le réseau anatomopathologique de référence MESOPATH des mésothéliomes pleuraux malins et des tumeurs rares du péritoine, un diagnostic suspecté de pseudomyxome relève de la double lecture par le groupe

RENA-PATH. Et l'apport de la double lecture dans ces deux indications doit être évalué ;

- le développement de la recherche dans ces pathologies bénéficiant de cette organisation spécifique est indispensable et reste encore très insuffisant pour plusieurs cancers rares ;
- enfin, le financement de ce dispositif et son adéquation au vu de l'activité devront être réévalués.

Concernant la double lecture, les financements devront être plus homogènes entre les réseaux et les groupes de pathologistes d'une part, entre les différents cancers rares structurés d'autre part.

La structuration a été finalisée en 2012 (tableau 24), avec l'identification de six autres centres experts nationaux cliniques, portant à 23 le nombre de cancers rares bénéficiant de cette organisation spécifique.

TABLEAU 24 : PRÉSENTATION DES 6 CENTRES EXPERTS NATIONAUX CLINIQUES STRUCTURÉS EN 2012

Cancers rares Structuration 2012	Coordonnateur national (et co-coordonnateurs)	Centre expert national (un ou plusieurs sites)
Cancers du rein rares	Dr Bernard Escudier	Institut Gustave Roussy
Tumeurs cérébrales rares	Pr Hugues Loiseau	CHU Bordeaux
Cancers cutanés rares	Pr Laurent Mortier	CHRU Lille
Sarcomes osseux	Pr François Gouin	CHU Nantes
Cancers chez le sujet séropositif pour le VIH	Pr Jean-Philippe Spano Dr Isabelle Poizot-Martin Pr François Boue	Hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP Hôpital Sainte-Marguerite, AP-HM Hôpital Antoine-Béclère, AP-HP
Mélanomes de l'uvée	Dr Laurence Desjardins	Institut Curie

AP-HP: Assistance publique-Hôpitaux de Paris.

Une évaluation de cette organisation spécifique pour cancers rares de l'adulte va débuter fin 2013 pour les 15 centres experts structurés en 2009 et 2010 et les 4 réseaux experts anatomopathologiques. Elle comprendra une auto-évaluation et une évaluation externe indépendante, et conduira à une **décision de labellisation ou non en centre de référence ou réseau anatomopathologique de référence en 2014**. L'évaluation des centres experts structurés en 2011 et 2012 débutera en 2015.

Devront être notamment évalués :

- l'impact des RCP de recours sur la modification de la prise en charge, taux de modification et délai de prise en charge adéquate ;

- l'impact et organisation de la double lecture ;
- l'impact de cette organisation sur la survie sans récurrence et la survie globale (comparaison des patients bénéficiant de l'organisation pour cancers rares aux patients pris en charge en dehors de cette organisation) ;
- l'impact sur d'autres critères de résultats : néphrectomies évitées dans le réseau VHL, hystérectomies évitées dans le réseau MTG... ;
- l'attractivité de ces centres experts pour la recherche clinique académique et industrielle ;
- l'activité de chacun des centres experts régionaux ; les modalités d'intéressement à participer à l'organisation cancers rares devront être plus homogènes.

En conclusion, trois ans après la mise en place d'une organisation dédiée aux cancers rares de l'adulte, la motivation et l'implication des coordonnateurs des centres experts nationaux et de la plupart des responsables des centres experts régionaux ou interrégionaux sont majeures. On note également une adhésion croissante des autres professionnels de santé et des patients à ce dispositif, grandement facilitée par la forte implication des associations de patients. Si les données présentées et analysées dans ce rapport soulignent l'apport de cette organisation, d'autres

indicateurs plus qualitatifs sont mis en exergue par les coordonnateurs, notamment l'amélioration de la qualité des dossiers présentés en RCP de recours et des propositions thérapeutiques faites par les équipes de cancérologie de proximité, participant à la formation continue des cancérologues. Ainsi, le rôle formateur du partage collégial de l'expertise doit être souligné comme gage de qualité pour le bénéfice du patient. Reste à démontrer un égal accès des patients à cette expertise et un bénéfice sur la survie.

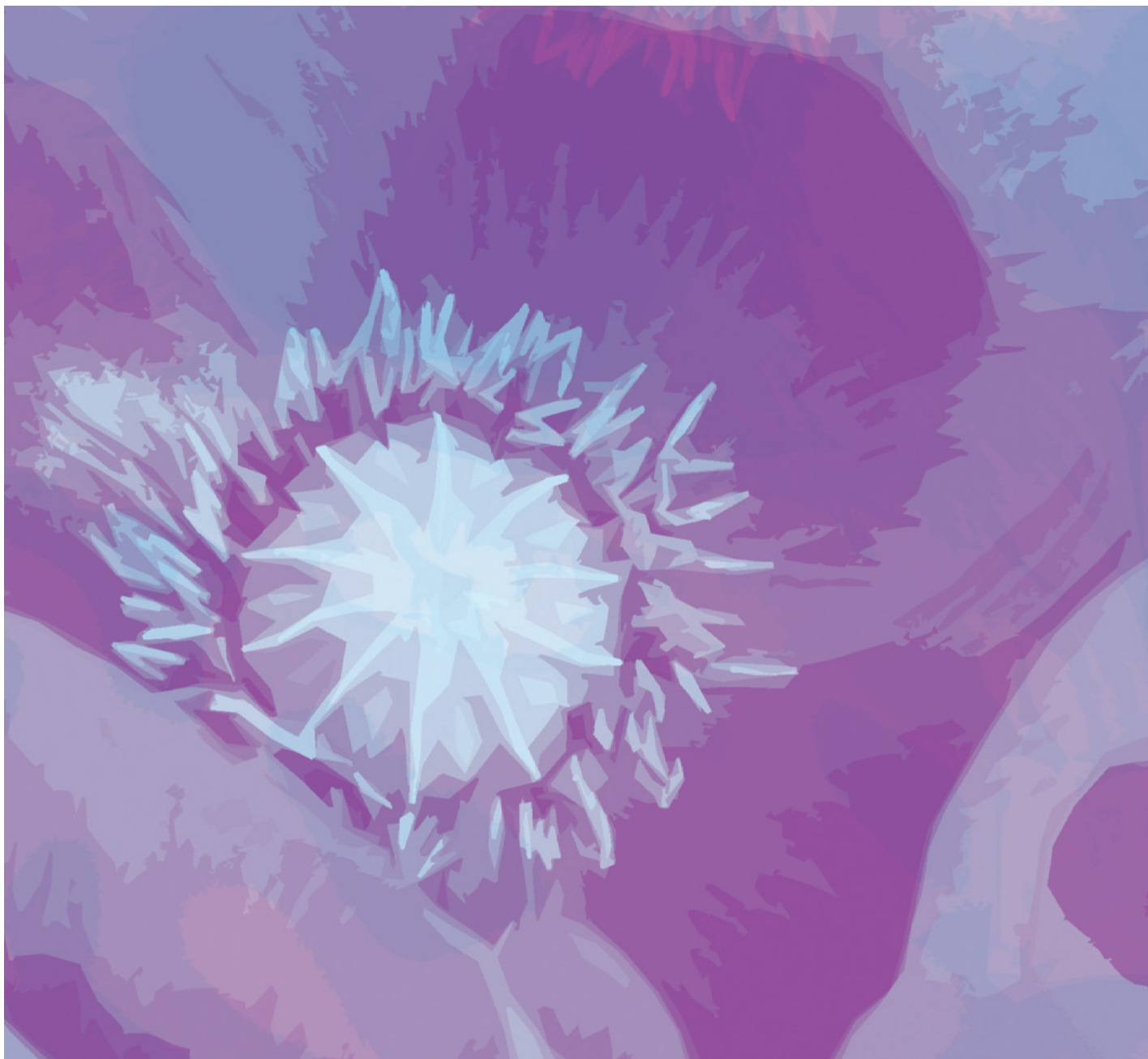
ANNEXES

1. MISSIONS SPÉCIFIQUES D'UN CENTRE EXPERT NATIONAL

Missions	Descriptif
Sélection et structuration des centres experts	Préciser les modalités de sélection
Recours clinique	Organisation d'une RCP de recours nationale s'il y a lieu Lien avec le pathologiste responsable chargé d'organiser la double lecture et l'accès aux examens de typage moléculaire
Recherche	Promotion d'études multicentriques de recherche fondamentale, translationnelle et clinique
Recommandations de bonnes pratiques cliniques nationales	Élaboration ou actualisation
Surveillance épidémiologique et observation des cancers	Mise en place d'une base de données nationale
Formation	Organisation de la formation des soignants
Information des patients	Élaboration de relations formalisées avec les associations nationales de patients Participation à la communication grand public
Suivi des centres experts	Mise en place et suivi des indicateurs

2. MISSIONS D'UN CENTRE EXPERT

Missions	Descriptif
Recours clinique	Mise en place d'une RCP de recours régionale ou interrégionale
Participation à la recherche clinique	Inclusion des patients dans les essais cliniques
Formation et information	Participation au niveau régional à la formation des soignants, à l'information des patients et de leur entourage
Structuration de filières de soins	Coordination avec les établissements autorisés à traiter le cancer



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception : Institut National du Cancer
Réalisation : BRIEF
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Toutes les informations
sur le Plan cancer 2009-2013
www.plan-cancer.gouv.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr