



NOVEMBRE 2012

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

BILAN DE L'ACTIVITÉ 2011

COLLECTION
Bilans d'activité & Évaluations

ORGANISATION DE LA PRISE
EN CHARGE

ACTIVITÉ DES CENTRES EXPERTS
CLINIQUES

ACTIVITÉ DE DOUBLE LECTURE

Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, l'**Institut National du Cancer** stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe environ 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

Ce document est consultable sur le site : www.e-cancer.fr

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

Mesure 20

Soutenir la spécialité d'anatomopathologie

Action 20.3

Soutenir la démarche qualité au sein de la profession d'anatomocytopathologie

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

Ce document doit être cité comme suit : © Organisation de la prise en charge des patients adultes atteints de cancers rares - Bilan de l'activité 2011, collection Bilans d'activités et évaluations, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2012.

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 en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible auprès de la direction de la communication de l'INCa à l'adresse suivante : publication@institutcancer.fr.

Ont participé à la rédaction de ce bilan :

Jeanne-Marie BRECHOT

Département Organisation des soins, Pôle Santé publique et soins, Institut national du cancer

Frédérique NOWAK

Département Innovation, Pôle Recherche et innovation, Institut national du cancer

Julien BLIN

Département Innovation, Pôle Recherche et innovation, Institut national du cancer

Laetitia VERDONI

Direction des recommandations et de la qualité de l'expertise, Institut national du cancer

Table des matières

1.	INTRODUCTION.....	5
2.	MÉTHODES.....	7
	2.1. Données recueillies.....	7
	2.2. Méthodes de recueil.....	7
	2.3. Modalités de transmission	7
	2.4. Méthode d'analyse.....	8
3.	PRÉSENTATION DES 15 CENTRES EXPERTS NATIONAUX CLINIQUES CONCERNÉS PAR CE BILAN.....	9
4.	PRÉSENTATION DES QUATRE RÉSEAUX ANATOMOPATHOLOGIQUES	11
5.	TAUX DE COUVERTURE DES CENTRES EXPERTS CLINIQUES	12
6.	RÉPARTITION PAR TYPE DE CANCER RARE.....	13
7.	ACTIVITÉ DE DOUBLE LECTURE	15
	7.1. Organisation de la double lecture pour les cancers rares de l'adulte.....	15
	7.2. Activité de la double lecture dans les réseaux anatomopathologiques	15
	7.3. Activité de la double lecture au sein des centres experts cliniques	24
	7.4. Circuit de la double lecture.....	26
8.	RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRES DE RECOURS	28
9.	RÉFÉRENTIELS ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE.....	31
10.	RECHERCHE.....	32
	10.1. Recherche translationnelle.....	32
	10.2. Essais cliniques.....	33
	10.3. Études de cohortes	34
	10.4. Recherche internationale	35
11.	SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET OBSERVATION	36
	11.1. Bases de données nationales.....	36
	11.2. Bases de données internationales	38
12.	FORMATION ET INFORMATION	40
	12.1. Formation	40
	12.2. Sites internet.....	40
	12.3. Sites dédiés INCa et ORPHANET.....	40
	12.4. Associations de patients	41
13.	FINANCEMENTS	43
	13.1. Financements des centres experts cliniques	43
	13.2. Financement des réseaux anatomopathologiques	45
14.	SYNTHÈSE ET CONCLUSION	46
15.	ANNEXES.....	49

1. Introduction

La structuration de l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares est capitale en raison de plusieurs constats : la difficulté du diagnostic, les problèmes de prise en charge et de l'accessibilité à des thérapeutiques complexes ou des plateaux techniques hyperspécialisés, l'insuffisance d'accès aux essais cliniques, le sentiment de solitude du patient et de son entourage, enfin l'insuffisance de données sur ces pathologies.

Ainsi, on regroupe sous le terme « cancers rares » :

- les cancers dont l'incidence est inférieure à 6 /100 000 personnes par an¹;
- ou ceux nécessitant une prise en charge hautement spécialisée, du fait de leur siège particulier ou de leur survenue sur un terrain spécifique ou complexe.

Afin de répondre aux enjeux spécifiques posés par les cancers rares, l'Institut national du cancer (INCa) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) ont lancé trois appels à projets, successivement en 2009, 2010 et 2011, visant, conformément au Plan cancer 2009-2013, à structurer l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares avec une prise en charge alliant expertise et proximité². La prise en charge des patients atteints de cancers rares est coordonnée au niveau national, pour chaque type de cancers rares, par un centre expert national qui anime un réseau de centres experts régionaux ou interrégionaux. Ces centres experts ont pour missions d'organiser l'accès à une confirmation diagnostique par la mise en place d'une double lecture et l'accès si besoin aux examens de typage moléculaire ; de mettre en place des réunions de concertation multidisciplinaires (RCP) de recours pour la discussion du dossier du patient ; d'assurer des prises en charge thérapeutiques conformes aux référentiels ou aux recommandations de bonne pratique clinique quand ils existent ; de favoriser la recherche translationnelle et clinique et l'inclusion des patients dans des essais cliniques leur permettant d'accéder aux thérapeutiques innovantes ; d'améliorer la connaissance, et notamment l'incidence, de ces pathologies rares ; de favoriser la formation des soignants concernés, et de diffuser une information de qualité pour les patients, les soignants, et le grand public, avec la contribution des associations de patients (annexes 1 et 2). Les actions communes des centres experts et des associations de patients doivent être décrites.

La prise en charge clinique a été structurée en 2009 pour 8 groupes de cancers rares différents, à laquelle s'ajoute en 2009 la structuration de 3 réseaux anatomopathologiques de référence en rapport avec ces cancers rares et d'un réseau anatomopathologique de référence pour assurer la double lecture de tous les nouveaux cas de lymphomes. La structuration s'est poursuivie en 2010 pour 7 autres groupes de cancers rares, et en 2011 pour 2 autres.

Ce deuxième rapport de suivi présente l'activité 2011 des 15 centres experts nationaux soutenus et financés à partir de 2009 ou 2010, ainsi que des 4 réseaux anatomopathologiques. En effet, l'activité de double lecture, qui faisait l'année dernière l'objet d'un rapport spécifique, est incluse dans ce rapport, puisqu'elle s'intègre dans l'organisation spécifique pour les cancers rares. L'analyse de l'impact de la double lecture porte sur les cas transmis pour avis, mais aussi sur les cas transmis pour validation.

Ce rapport fait un état des lieux détaillé de l'activité 2011 de cette structuration, permettant d'en dégager les forces et les faiblesses afin d'optimiser ce dispositif. Il s'adresse à nos tutelles, à l'Inserm, à l'ensemble des médecins impliqués dans les différents centres experts régionaux ou interrégionaux cancers rares, aux Agences régionales de santé, et plus largement à l'ensemble de la communauté

1 <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>

2 http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/4692-cancers-rares-de-ladulte--lorganisation-en-centres-experts

médicale (oncologues, radiothérapeutes, spécialistes d'organe, chirurgiens, médecins généralistes, chercheurs), ainsi qu'aux associations de patients concernées.

Par ailleurs, une meilleure connaissance de cette organisation doit permettre à terme à tout patient atteint d'un de ces cancers rares de bénéficier d'un diagnostic de certitude et d'un traitement optimal, tout en étant pris en charge par l'équipe de cancérologie de proximité en lien direct avec son médecin traitant.

2. Méthodes

2.1. Données recueillies

Les données 2011 recensées portent sur :

- le nombre de nouveaux patients dont le diagnostic de cancer rare a été fait en 2011, et dont les cas ont été discutés 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 cancers rares 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 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 les listes des référentiels ou de recommandations de bonne pratique clinique élaborés ou réactualisés en 2011, permettant d'harmoniser la prise en charge de ces patients dans les différents centres experts.

2.2. 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 2011, adressé à chacun des coordonnateurs nationaux de centres experts et de réseaux anatomopathologiques ;
- et des présentations et discussions de la deuxième réunion de suivi, qui s'est tenue en mars 2012, réunissant tous ces coordonnateurs.

2.3. Modalités de transmission

Les données d'activité sont les données « poolées » de tous les centres experts régionaux pour une pathologie donnée, transmises à chacun des coordonnateurs. 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.

2.4. 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 2011 est réalisée, en mettant en exergue les avancées et les points à clarifier ou à améliorer.

Un récapitulatif des financements alloués depuis 2009 aux centres experts et aux réseaux d'anatomopathologie est proposé, ainsi qu'un comparatif entre l'allocation de ressources³ et les dépenses réalisées.

La comparaison de ces données avec celles de 2010 n'est pas possible, beaucoup d'items ayant été modifiés pour apporter plus de précisions sur les éléments recueillis.

³ Les éléments financiers inscrits reposent sur la déclaration des centres experts.

3. Présentation des 15 centres experts nationaux cliniques concernés par ce bilan

Tableau 1. Centres experts nationaux structurés en 2009-2010

Cancers rares	Coordonnateur national	Centre expert national (un ou plusieurs sites)	Nombre d'établissements centres experts cliniques
Sarcomes des tissus mous et des viscères NETSARC	Pr Jean-Yves Blay	Centre Léon Bérard, Lyon Institut Bergonié, Bordeaux Institut Gustave Roussy, Villejuif	38
Tumeurs neuroendocrines malignes rares RENATEN	Pr Patricia Niccoli	CHU Marseille	48
Cancers ORL rares REFCOR	Dr François Janot	Institut Gustave Roussy, Villejuif	23
Lymphomes cutanés GFELC	Pr Martine Bagot	Hôpital Saint-Louis	27
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade POLA	Pr Jean-Yves Delattre	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP CHU Marseille	32
Cancers rares de l'ovaire	Dr Isabelle Ray-Coquard	Centre Léon Bérard, Lyon	23
Cancers survenant pendant une grossesse CALG	Pr Roman Rouzier	Hôpital Tenon, AP-HP Hôpital Cochin, AP-HP Institut Gustave Roussy, Villejuif	30
Cancers de la thyroïde réfractaires TUTHYREF	Pr Martin Schlumberger	Institut Gustave Roussy, Villejuif	39
Lymphomes oculaires et cérébraux LOC	Pr Khê Hoang-Xuan	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP Institut Curie (Hôpital René Huguenin, Saint-Cloud)	20
Lymphomes associés à la maladie coéliqua CELAC	Pr Christophe Cellier	Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP	26
Thymomes malins et carcinomes thymiques RYTHMIC	Dr Benjamin Besse	Institut Gustave Roussy, Villejuif Hôpital Louis Pradel, HCL	16
Maladies trophoblastiques gestationnelles MTG	Pr Daniel Raudrant	Hospices civils de Lyon	31
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein PREDIR	Pr Stéphane Richard	Hôpital Bicêtre*, AP-HP	32

Cancers rares du péritoine RENAPE	Pr François Gilly	Hospices civils de Lyon	28
Cancers de la surrénale COMETE	Pr Xavier Bertagna	Hôpital Cochin, AP-HP HEGP, AP-HP Institut Gustave Roussy, Villejuif	32

AP-HM : assistance publique-hôpitaux de Marseille ; AP-HP : assistance publique-hôpitaux de Paris ; HCL : Hospices civils de Lyon

* : centre expert national multi sites comprenant aussi les hôpitaux suivants de l'AP-HP : Necker, Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), Beaujon, Lariboisière, Cochin et l'Institut Gustave Roussy

4. Présentation des quatre réseaux anatomopathologiques

Tableau 2. Réseaux anatomopathologiques

Réseau anatomopathologique	Coordonnateur national	Centre expert national (un ou plusieurs sites)	Liens avec les réseaux cliniques
Réseau en pathologie des Sarcomes RePS	Pr J-M Coindre	Institut Bergonié, Bordeaux Centre Léon Bérard, Lyon Institut Gustave Roussy, Villejuif	NETSARC RENAPE
Tumeurs neuroendocrines malignes rares TENpath	Pr J-Y Scoazec	Hospices civils de Lyon	RENATEN
Mésothéliomes pleuraux malins et tumeurs rares du péritoine MESOPATH	Pr F Galateau-Sallé	CHU de Caen	MESOCLIN RENAPE
Lymphomes LYMPHOPATH	Pr G Delsol Pr P Gaulard	CHU Toulouse Hôpital Henri-Mondor, AP-HP	GFELC LOC

La structure de ces réseaux anatomopathologiques pour cancers rares est détaillée dans l'annexe 3.

La liste des centres experts et des réseaux anatomopathologiques, 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>

5. Taux de couverture des centres experts cliniques

Le taux de couverture est le rapport du nombre de patients atteints d'un cancer rare donné dont le diagnostic a été réalisé en 2011 et le cas discuté en RCP de recours ou enregistré dans la base de données nationale, et de l'incidence annuelle estimée. 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.

Le tableau 3 résume les incidences estimées, le nombre de nouveaux patients diagnostiqués en 2011 et discutés ou enregistrés dans le centre expert national et le taux de couverture estimé des différents réseaux cancers rares.

Tableau 3. Taux de couverture estimé des centres experts en 2011

Groupe de cancers rares	Incidence estimée	N nouveaux patients	Taux de couverture
Sarcomes des tissus mous et des viscères	4000	1730*	43,2%
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	1200	1052**	87,6%
Cancers ORL rares	900	282	31,3%
Lymphomes cutanés	700	651	93%
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales	600	83***	Nd
Cancers rares de l'ovaire	500	553	100%
Cancers survenant pendant une grossesse	500	76	15,2%
Cancers de la thyroïde réfractaires	400	402	100%
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	350	212	60,5%
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	350	24****	Nd
Thymomes malins	250	0*****	Nd
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	180	109	60,5%
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	200	74	37%
Tumeurs rares du péritoine	150	159	100%
Cancers de la surrénale	125	139	100%

* : Cas confirmés par la double lecture

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

*** : ce centre expert national s'est volontairement limité cette deuxième année aux oligodendrogliomes anaplasiques et aux oligoastrocytomes anaplasiques. La double lecture de 130 cas a permis de confirmer le diagnostic chez 83 patients

**** : enregistrement sur 3 mois car premier financement reçu en septembre 2011

***** : activité clinique non débutée en 2011

6. 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 4 donne la répartition des différents types de cancer au sein de chaque réseau de centres experts.

Tableau 4 Cancers rares concernés par cette structuration et cas recensés en 2011

Groupe de cancers rares	Cancers rares	Nombre de patients	Répartition de ces nouveaux patients
Sarcomes des tissus mous et des viscères	Sarcomes tissus mous et viscères		1429
	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)		122
	Tumeurs desmoïdes		76
	Tumeurs conjonctives à malignité intermédiaire		103
	Tumeurs malignes non sarcomateuses	2243	76
	Lésions bénignes		322
	Suspicion de sarcomes		115
	<i>Nombre avec sarcomes</i>		1730*
Tumeurs neuroendocrines (TE) malignes rares sporadiques et héréditaires	TE digestives et pancréatiques		642
	TE bronchiques (carcinoïdes typiques, atypiques et carcinomes NE à grandes cellules)		128
	Carcinomes endocrines autres localisations	1052**	98
	Carcinomes médullaires de la thyroïde		104
	Paragangliomes malins non surrenaliens sporadiques et familiaux		40
Cancers ORL rares	Tumeurs malignes du massif facial		
	Tumeurs malignes des glandes salivaires		
	Tumeurs malignes de l'oreille	282	NR
	Sarcomes tête et cou		
	Autres		
Lymphomes cutanés	Lymphomes T cutanés	651	477
	Lymphomes B cutanés		174
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	Oligodendrogliomes anaplasiques	83***	54
	Oligoastrocytomes anaplasiques		29
	Glioblastomes à composante oligodendrogiale		0***
Cancers rares de l'ovaire	Tumeurs mucineuses		79
	Tumeurs malignes stroma et cordons sexuels		125
	Adénocarcinome à cellules claires		35
	Cancers à petites cellules avec hypercalcémie		8
	Tumeurs endocrines sur strumes ovariennes et tumeurs germinales	553	89
	Tumeurs borderline		128
	Autres		89
Cancers survenant pendant une grossesse	Cancers du sein		60
	Cancers du col utérin		10
	Cancers de l'ovaire	76	3
	Cancers digestifs		2
	Hémopathies malignes et autres		1

Cancers de la thyroïde réfractaires	Cancers papillaires/folliculaires réfractaires iode ¹³¹		218
	Cancers médullaires métastatiques	402	86
	Cancers anaplasiques		63
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	Lymphomes primitifs cerveau, moelle épinière, méninges, œil	212	178
	Lymphomes intraoculaires primitifs isolés		34
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	Lymphomes T bas grade		10
	Lymphomes T de haut grade	24****	7
	Lymphomes B de haut grade		2
	Autres		5
Thymomes malins	Thymomes malins	0	0
	Carcinomes thymiques		0
Maladies trophoblastiques gestationnelles	Môle hydatiforme	433	433
	Môle invasive/Choriocarcinome		105
	Tumeur du site d'implantation	109	2
	Tumeur trophoblastique épithélioïde		2
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) et prédispositions héréditaires au cancer du rein	Maladie de VHL		51
	Cancer papillaire héréditaire de type 1		0
	Syndrome de Birt-Hogg-Dubé		4
	Léiomyomatose hérédit /cancer papillaire rein		6
	Cancer rein cellules claires par translocations	74	1
	Formes familiales K rein à cellules claires non liées au gène VHL		12
	Sclérose tubéreuse de Bourneville/cancer du rein		0
Diabète MODY 5 /cancer du rein		0	
Tumeurs rares du péritoine	Pseudomyxomes		66
	Mésothéliomes péritonéaux		86
	Carcinomes séreux primitifs du péritoine	159	7
	Tumeurs desmoplastiques péritonéales		0
	Psammocarcinomes péritonéaux		0
Cancers de la surrénale	Corticosurrénalomes		108
	Phéochromocytomes malin et paragangliomes malins	139	31

* : cas confirmés par la double lecture

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

*** : ce centre expert national s'est volontairement limité cette deuxième année aux oligodendrogliomes anaplasiques et aux oligoastrocytomes anaplasiques. La double lecture de 130 cas a permis de confirmer le diagnostic chez 83 patients

**** : enregistrement sur 3 mois car premier financement reçu en septembre 2011

NR : non renseigné

Ainsi, 5 546 patients atteints de cancers rares ont bénéficié en 2011 d'une prise en charge *via* les centres experts.

7. 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 doit garantir à tout patient atteint de cancer rare une confirmation diagnostique avec, si nécessaire, des actes complémentaires d'immunohistochimie et/ou de biologie moléculaire.

7.1. 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 des cancers rares de l'adulte ainsi que la double lecture des lymphomes sont effectuées dans le cadre de réseaux anatomopathologiques de référence 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 sur terrain particulier), les cancers thyroïdiens réfractaires (diagnostic fait très antérieurement), la maladie de von Hippel Lindau.

7.2. Activité de la double lecture dans les réseaux anatomopathologiques

7.2.1. Nombre de cas ayant bénéficié d'une double lecture

Les réseaux nationaux anatomopathologiques ont pour objectif principal d'organiser et d'assurer, au niveau national et pour l'ensemble des cancers dont ils ont la charge, une double lecture permettant de confirmer le diagnostic. Leur activité globale d'expertise réalisée en 2011 est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5. Activité de double lecture en 2011 et comparaison à l'incidence nationale estimée

Cancers rares	Nombre de patients ayant bénéficié d'une double lecture en 2011	Incidence nationale estimée ⁴
Sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS) <i>Centres experts régionaux : 22 (APHP = 1 centre⁵)</i>		
Sarcomes des tissus mous et des viscères	2 466	2 800 - 3 200
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	568	500 - 700
Tumeurs desmoïdes	205	150
Tumeurs conjonctives à malignité intermédiaire	443	/
Tumeurs malignes non sarcomateuses	103	/
Lésions bénignes	320	/
Total	4 105	/
Nombre de cas avec un diagnostic relevant de l'organisation cancers rares	3 682	3 450 - 4 050
Tumeurs neuroendocrines (TE) malignes rares (TENpath) <i>Centres experts régionaux : 26</i>		
TE digestives et pancréatiques	975	
TE bronchiques de type carcinoïdes et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules	169	
Tumeurs neuroendocrines autres localisations	101	1 200
Carcinomes médullaires de la thyroïde	53	
Paragangliomes malins non surrenaliens sporadiques et paragangliomes familiaux	52	
Nombre de cas avec un diagnostic relevant de l'organisation cancers rares	1 350	1 200
Mésothéliomes malins pleuraux et tumeurs péritonéales rares (MESOPATH) <i>Centres experts régionaux : 14</i>		
Mésothéliomes malins pleuraux	1 061	800
Tumeurs rares péritonéales	87	130
Autres	87	/
Total	1 235	/
Nombre de cas avec un diagnostic relevant de l'organisation cancers rares	1 148	930
Lymphomes (LYMPHOPATH) <i>Centres experts régionaux : 33</i>		
Lymphomes B	5 907	
Lymphomes T	1 185	
Lymphomes hodgkiniens	1 010	10 000 - 12 000
Lymphomes SAI (sans autre indication)	36	
Autres	1 013	
Total	9 151	/
Nombre de patients avec diagnostic de lymphome	8 138	10 000 - 12 000

4 Les incidences ont été estimées par les coordonnateurs à partir de données de la littérature.

5 RRePS n'ayant pas détaillé l'activité de chacun des six centres experts de l'APHP, l'APHP est considérée comme une seule entité. Dans ce cas, le réseau comprend 22 sites plutôt que 27.

Au total, en 2011, les quatre réseaux anatomopathologiques ont confirmé 14 318 diagnostics de cancers rares grâce au processus de double lecture (pour une incidence globale estimée entre 16 000 et 18 000 nouveaux cas par an).

Ce chiffre de 14 318 ne reflète pas dans sa totalité l'activité des réseaux puisque sont exclus de ce bilan les cas ne correspondant pas, après double lecture, aux groupes de cancers rares pris en charge.

Le **réseau anatomopathologique des sarcomes** a en partie pris en compte ces cas au sein de son bilan en y intégrant les 423 tumeurs adressées avec un diagnostic de sarcome, de GIST ou de tumeur desmoïde et qui se sont finalement avérées être des tumeurs malignes non sarcomateuses (carcinomes, mélanomes, lymphomes, autres) ou des lésions bénignes. À l'inverse, il n'a pas inclus les nombreuses lésions bénignes inhabituelles transmises au réseau afin de s'assurer qu'il ne s'agissait pas de sarcomes.

Les experts du **réseau des mésothéliomes malins** ont exclu d'emblée 87 cas ne correspondant ni à des mésothéliomes malins pleuraux, ni à des tumeurs rares péritonéales.

Enfin, le **réseau des lymphomes** a enregistré, en 2011, 1 013 cas ne correspondant pas nécessairement à des lymphomes, les classant de la manière suivante :

	Lymphomes ganglionnaires et extraganglionnaires	Lymphomes cutanés
Cas ne correspondant pas à des lymphomes	522	298
▪ Lésions bénignes	457	252
▪ Tumeurs malignes non lymphoïdes	36	3
▪ Hémopathies diverses	29	43
Cas sans conclusion formelle de la part du centre expert en raison de particularités morphologiques et/ou phénotypiques	100	63
Cas sans conclusion du fait d'un matériel insuffisant	29	1

Finalement, les quatre réseaux anatomopathologiques ont permis d'assurer une double lecture pour 15 841 patients en 2011. Une progression est ainsi observée entre 2010 et 2011 pour l'ensemble des quatre réseaux :

- + 23,5 % pour le **réseau des sarcomes** (4 105 patients ayant bénéficié d'une double lecture en 2011 contre 3 324 en 2010)
- + 34,2 % pour le **réseau des tumeurs neuroendocrines** (1 350 en 2011 contre 1 006 en 2010),
- + 27,3 % pour le **réseau des mésothéliomes** (1 148 en 2011 contre 902 en 2010),
- + 11,4 % pour le **réseau des lymphomes** (9 151 en 2011 contre 8 214 en 2010).

7.2.2. Impact de la double lecture

❖ Réseaux anatomopathologiques des sarcomes, des tumeurs neuroendocrines et des lymphomes

Les discordances diagnostiques mises en évidence par la double lecture sont distinguées selon le fait qu'elles conduisent ou non à une modification de la prise en charge des patients.

Le tableau 6 précise le nombre et le pourcentage de patients pour lesquels la double lecture a modifié le diagnostic, entraînant ou non une modification de prise en charge.

Tableau 6. Impact de la double lecture dans les sarcomes, les tumeurs neuroendocrines et les lymphomes

	RRePS		TENpath		LYMPHOPATH			
	Sarcomes		Tumeurs neuroendocrines		Lymphomes ganglionnaires et extraganglionnaires		Lymphomes cutanés	
Cas internes ayant bénéficié d'une double lecture en 2011								
NB global	1 412		448*		1 788		194	
NB et % avec prise en charge modifiée	/	/	4	0,9 %	/	/	/	/
NB et % avec prise en charge non modifiée	/	/	6	1,3 %	/	/	/	/
Cas externes transmis pour avis et ayant bénéficié d'une double lecture en 2011								
NB global	1 549		81*		3 547		1 076	
NB et % avec prise en charge modifiée	419	27,0 %	9	11,1 %	812	22,9 %	128	11,9 %
NB et % avec prise en charge non modifiée	396	25,6 %	5	6,2 %	297	8,4 %	51	4,7 %
Cas externes transmis pour validation et ayant bénéficié d'une double lecture en 2011								
NB global	1 144		373*		2 394		152	
NB et % avec prise en charge modifiée	91	8,0 %	18	4,8 %	147	6,1 %	6	3,9 %
NB et % avec prise en charge non modifiée	155	13,5 %	11	2,9 %	58	2,4 %	2	1,3 %

* Sur les 1 350 patients pris en charge par le réseau des tumeurs neuroendocrines, 902 ont bénéficié en 2011 d'un enregistrement complet au sein de la base de données du réseau. L'impact du processus de double lecture a été évalué sur ces 902 cas.

Les patients ayant bénéficié d'une double lecture en 2011 par ces trois réseaux peuvent être classés en trois catégories en fonction de leur origine et/ou du degré de certitude du premier diagnostic :

- les **cas internes** correspondant à des patients ayant été prélevés au sein d'un service appartenant au même établissement qu'un des centres experts du réseau ;
- les **cas externes adressés pour validation**, pour lesquels le pathologiste ayant réalisé le diagnostic initial indique précisément sa conclusion et joint le compte rendu diagnostique à son courrier ;
- les **cas externes transmis pour avis**, pour lesquels le premier pathologiste n'a pas de certitude, indiquant, en général, le diagnostic qu'il privilégie. Cela correspond aux cas transmis habituellement dans le cadre de l'activité de second avis, tel qu'évalué par la HAS en 2009.

L'impact de la double lecture est difficilement mesurable chez les **cas internes**, le premier diagnostic étant posé au sein même d'un centre expert. Dans un tel contexte, le diagnostic et la seconde lecture sont en effet réalisés le plus souvent par deux médecins appartenant au même service d'anatomopathologie selon une procédure collégiale. Les éventuelles divergences de diagnostic entre les deux pathologistes sont alors discutées de façon informelle, résolues avant la rédaction du compte rendu et ne sont généralement pas prises en compte. En 2011, seul le **réseau des tumeurs neuroendocrines** a recueilli le taux de discordance entre ses experts. Ainsi, 0,9 % des cas internes expertisés par ce réseau (4/448) ont vu leur prise en charge modifiée suite au processus de double lecture. Par ailleurs, la double lecture a entraîné une modification du diagnostic de six autres patients sur les 448 cas internes (1,3 %) sans que leur prise en charge soit impactée.

Toutes pathologies confondues, en 2011, la double lecture a entraîné une révision du diagnostic avec modification de la prise en charge pour 1 630 patients sur 10 316 cas externes étudiés par les trois réseaux nationaux anatomopathologiques (15,8 %).

Lorsque les cas externes sont distingués en fonction du degré de certitude du premier diagnostic, des variations importantes des taux de concordance sont observées. Ces taux de concordance entre première et deuxième lecture sont logiquement plus élevés en situation de validation que dans le cadre d'une demande adressée pour avis. Dans le premier cas, le pathologiste ayant réalisé le diagnostic initial indique précisément sa conclusion et joint le compte rendu diagnostique à son courrier alors qu'il n'a généralement pas de certitude lorsqu'il adresse, au centre expert, un cas pour avis. Ainsi, en situation de validation, le taux de concordance global (prise en charge modifiée ou non) est de 78,5 % pour le **réseau des sarcomes** et est supérieur à 90 % pour les deux autres réseaux (**tumeurs neuroendocrines et lymphomes**). À l'inverse, lorsqu'il s'agit d'un cas externe transmis pour avis, ce taux de concordance varie entre 47,4 % pour le **réseau des sarcomes** et 82,7 % pour le **réseau des tumeurs neuroendocrines**, en passant par 72,1 % pour le **réseau des lymphomes** (tous lymphomes confondus).

Toutes pathologies confondues, en 2011, la double lecture mise en œuvre par les trois réseaux nationaux anatomopathologiques a abouti à :

- une modification de la prise en charge thérapeutique chez 21,9 % des **cas externes transmis pour avis** (1 368 / 6 253) et chez 6,4 % des **cas externes transmis pour validation** (262 / 4 063) ;
- une modification du diagnostic sans impact sur la prise en charge chez 12,0 % des **cas externes transmis pour avis** (749 / 6 253) et chez 5,6 % des **cas externes transmis pour validation** (226 / 4 063).

❖ Réseau anatomopathologique des mésothéliomes malins et tumeurs rares du péritoine

Le processus de certification anatomopathologique du diagnostic mis en œuvre par le **réseau des mésothéliomes malins et des tumeurs rares du péritoine** est différent de celui appliqué par les trois autres réseaux ce qui ne permet pas d'évaluer les discordances diagnostiques de la même manière. Il est schématisé en annexe 4.

Depuis la mise en place du PNSM en 1998, les mésothéliomes malins sont à déclaration obligatoire. Dans un tel contexte, les cas adressés au réseau anatomopathologique des mésothéliomes malins peuvent être distingués en fonction de leur origine (cas internes et cas externes) mais pas en fonction du degré de certitude du premier diagnostic (cas externes transmis pour validation ou pour avis).

Par ailleurs, quelle que soit l'origine du patient, la certification diagnostique implique une triple lecture, à la fois morphologique et immunohistochimique, par trois experts distants, sans connaissance ni du contexte clinique, ni du contexte d'exposition professionnelle ou environnementale.

Comme pour les trois autres réseaux, un **cas interne** correspond à un patient ayant été prélevé au sein d'un service appartenant au même établissement que le centre expert. Dans ce contexte, le premier diagnostic est établi par un pathologiste du centre expert (n°1) qui adresse ensuite son compte rendu anatomopathologique ainsi que des lames histologiques et/ou des blocs de paraffine au CHU de Caen. 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 (n°2 et n°3) pour relectures « en aveugle ». En cas d'accord entre les pathologistes des trois centres experts (n°1, 2 et 3), un compte rendu définitif est édité puis adressé au centre expert numéro 1. 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 (n°1), le dossier comprend donc déjà un compte rendu anatomopathologique. Le pathologiste du centre expert réalise alors une deuxième lecture, rédige son compte rendu qu'il transmet au CHU de Caen avec des lames histologiques et/ou des blocs de paraffine. La prise en charge du cas par le réseau est alors identique à celle d'un cas interne : numérisation des lames, envoi électronique aléatoire à deux autres centres experts.

Ainsi, compte tenu de ce processus de certification diagnostique, au sein du tableau 7, les **cas internes** pour lesquels le diagnostic a été modifié, conduisant ou non à une modification de la prise en charge, sont liés à des différences d'interprétation entre les trois centres experts impliqués dans la certification diagnostique (diagnostic initial, deuxième et troisième lectures), alors que chez les **cas externes**, les différences d'interprétation interviennent entre le pathologiste initial et le pathologiste du premier centre expert (diagnostic initial et deuxième lecture).

Tableau 7. Impact de la double lecture dans les mésothéliomes malins

MESOPATH	NB global	Prise en charge modifiée		Prise en charge non modifiée	
		NB	%	NB	%
Cas internes	129	7	5,4 %	34	26,4 %
Cas externes	818	122	14,9 %	170	20,8 %

En 2011, sur les 947 cas enregistrés au sein de sa base de données, le **réseau des mésothéliomes malins et des tumeurs rares du péritoine**, grâce à son processus de certification diagnostique, a permis une révision du diagnostic de 333 patients (35,2 %), parmi lesquels 129 ont vu leur prise en charge thérapeutique modifiée (13,6 %).

7.2.3. Délai moyen de double lecture

Le délai moyen de double lecture correspond à la durée nécessaire à un centre expert, et plus généralement à un réseau anatomopathologique, pour confirmer le diagnostic. De la réception du dossier à étudier à la validation du compte rendu, il inclut les éventuelles analyses complémentaires entreprises, mais ne tient pas compte du délai de transmission du dossier, du pathologiste référent vers le centre expert, ni du délai de rendu du résultat de double lecture, du centre expert vers le pathologiste référent et/ou les cliniciens.

Difficile à estimer précisément, le délai moyen de double lecture est évalué à 18 jours par le **réseau des lymphomes**.

Répertorié par l'ensemble des centres experts, il est en moyenne de :

- 13,8 jours pour le **réseau des sarcomes**, variant de 5,3 jours (délai le plus court) à 26 jours (délai le plus long) ;
- 12,5 jours pour le **réseau des tumeurs neuroendocrines**, variant de 7,5 jours à 20 jours.

Variable d'un centre expert à un autre, ce délai n'apparaît pas corrélé au volume d'activité.

Le délai moyen nécessaire dans le **réseau des mésothéliomes** pour établir le diagnostic de certitude est évalué à 15 jours. Compte tenu du mode de fonctionnement du réseau qui nécessite les avis concordants de trois experts indépendants (figure 1), ce délai correspond :

- au temps nécessaire au centre expert numéro 1 pour établir le premier diagnostic lorsqu'il s'agit d'un cas interne, ou bien pour réaliser la double lecture lorsqu'il s'agit d'un cas externe adressé par le pathologiste initial (10 jours en moyenne) ;
- au temps nécessaire aux centres experts numéros 2 et 3 pour expertiser les cas émanant du centre expert numéro 1, ayant transité par le CHU de Caen (5 jours en moyenne).

Ce délai ne tient pas compte de l'envoi du cas du pathologiste initial vers le centre expert numéro 1 (cas externes), ni du transfert du centre expert numéro 1 vers le CHU de Caen (cas internes et externes).

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

Les centres experts appartenant à un réseau ont répertorié en 2011 (tableau 8) :

- les patients pour lesquels au moins un échantillon biologique a été placé en tumorothèque ;
- 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 cancers rares 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 « thématiques » de ressources biologiques assorties d'annotations cliniques, anatomopathologiques et biologiques, doit en outre favoriser l'émergence de projets nationaux, européens voire internationaux, de recherche translationnelle.

Les actes complémentaires d'immunohistochimie et/ou de biologie moléculaire n'ont fait l'objet d'un suivi que chez les cas externes par les **réseaux des sarcomes, des tumeurs neuroendocrines et des lymphomes**. Mis en œuvre au cours du processus « classique » d'établissement du diagnostic chez les cas internes, leur nombre est plus difficilement mesurable.

Tableau 8. Tumorothèque, immunohistochimie et biologie moléculaire lors du processus de double lecture dans les réseaux

	RRePS		TENpath		LYMPHOPATH		
	Sarcomes		Tumeurs neuroendocrines		Lymphomes ganglionnaires et extraganglionnaires		Lymphomes cutanés
Cas internes ayant bénéficié d'une double lecture en 2011							
NB global	1 412		448		1 788		194
Tumorothèque	713	50,5 %	172	38,4 %	754	42,2 %	54 27,8 %
Cas externes transmis pour avis et ayant bénéficié d'une double lecture en 2011							
NB global	1 549		81		3 547		1 076
Tumorothèque	86	5,6 %	2	2,5 %	396	11,2 %	228 21,2 %
Immunohistochimie	1 502	97,0 %	17	21,0 %	2 917	82,2 %	435 40,4 %
Biologie moléculaire	878	56,7 %	0	/	947	26,7 %	175 16,3 %
Cas externes transmis pour validation et ayant bénéficié d'une double lecture en 2011							
NB global	1 144		373		2 394		152
Tumorothèque	76	6,6 %	1	0,3 %	438	18,3 %	31 20,4 %
Immunohistochimie	1 086	94,9 %	19	5,1 %	1 932	80,7 %	119 78,3 %
Biologie moléculaire	657	57,4 %	0	/	361	15,1 %	37 24,3 %

Pour l'ensemble des trois réseaux, le taux de patients ayant bénéficié d'une seconde lecture en 2011 et pour lesquels au moins un échantillon biologique a été placé en tumorothèque est assez faible. Compris entre 27,8 % (lymphomes cutanés) et 50,5 % (sarcomes) lorsqu'il s'agit de cas internes, ce pourcentage diminue fortement chez les patients extérieurs, particulièrement pour le **réseau des tumeurs neuroendocrines**, qu'il s'agisse d'un cas transmis pour avis ou d'un cas transmis pour validation.

À l'exception du **réseau des tumeurs neuroendocrines** pour lequel les actes complémentaires d'immunohistochimie et de biologie moléculaire ne sont pas nécessairement indispensables à la confirmation diagnostique, les réseaux anatomopathologiques ont recours, dans la très grande majorité des cas, à des analyses immunohistochimiques complémentaires et, pour une part non négligeable de cas, à des tests de biologie moléculaire.

Quel que soit le degré de certitude du diagnostic initial (validation *versus* avis), les **réseaux sarcomes et lymphomes** (hors lymphomes cutanés) mettent en œuvre des analyses immunohistochimiques dans plus de 80 % des cas. Par ailleurs, le **réseau des sarcomes** effectue des tests moléculaires chez 57 % des externes étudiés. Le taux de tests moléculaires réalisés par le **réseau des lymphomes** (hors lymphomes cutanés) est plus faible, de 15,1 % en situation de validation et de 26,7 % dans le cadre d'une demande pour avis. Pour ces deux réseaux, les analyses complémentaires s'avèrent souvent nécessaires même en situation de validation.

Les pourcentages d'actes complémentaires d'immunohistochimie et de biologie moléculaire réalisés par le **réseau des lymphomes cutanés** sont assez variables et plus importants lorsqu'il s'agit de cas externes transmis pour validation, alors que l'inverse pourrait être attendu (le faible nombre de cas transmis pour validation pouvant constituer un biais) :

- analyses immunohistochimiques pratiquées chez 40,4 % des cas transmis pour avis et 78,3 % des cas transmis pour validation ;
- tests moléculaires pratiqués chez 16,3 % des cas transmis pour avis et 24,3 % des cas transmis pour validation.

Le **réseau des mésothéliomes** a colligé l'ensemble des actes complémentaires mis en œuvre sur tous les cas enregistrés en 2011 au sein de sa base de données. Ainsi, 881 analyses immunohistochimiques (93,0 %) et 219 tests moléculaires (délétion P16 par FISH, translocation t(X;18), réarrangements B) (23,1 %) ont été réalisés sur l'ensemble des 947 cas enregistrés, qu'il s'agisse de cas internes ou de cas externes. Enfin, au moins un échantillon biologique a été placé en tumorothèque pour 102 de ces patients (10,8 %).

7.2.5. Analyse de l'activité de double lecture dans les différents centres régionaux composant le réseau anatomopathologique

L'activité annuelle 2011 de chacun des centres experts régionaux constituant 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 9).

Tableau 9. Répartition de l'activité de double lecture dans les différents centres

Réseau national anatomopathologique	Double lecture NB de cas 2011	Répartition des cas ayant bénéficié d'une double lecture				
		0	< 50	50-100	100-200	> 200
Sarcomes des tissus mous et des viscères	4 105	1	3	7	5	6
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	1 350	8	7	6	5	0
Mésothéliomes malins de la plèvre et tumeurs rares du péritoine	947	1	7	3	2	1
Lymphomes	9 151	2	3	8	8	12

Certains centres présentent une activité très élevée :

- les sites de Bordeaux et de Lyon réalisent à eux seuls plus de 45 % des expertises du réseau des sarcomes, structuré autour de 27 centres experts ;
- les CHU de Bordeaux, de Toulouse, l'hôpital Henri Mondor (APHP), le CHU de Lyon et le CLCC de Marseille réalisent à eux seuls plus de 50 % des expertises du réseau des lymphomes, structuré autour de 33 centres experts ;
- le CHU de Lille, le CLCC de Marseille, le CHU de Bordeaux, les hôpitaux Beaujon et Bichat (APHP), l'hôpital Edouard Herriot (HCL) réalisent à eux seuls plus de 50 % des expertises du réseau des tumeurs neuroendocrines, structuré autour de 26 centres experts ;
- les CHU de Caen, Marseille et Nantes réalisent à eux seuls plus de 60 % des expertises du réseau des mésothéliomes, structuré autour de 14 centres experts.

À l'inverse, sur l'ensemble des 95 centres experts constituant les quatre réseaux, 32 centres experts réalisent moins de 50 doubles lectures annuelles (33,7 %), parmi lesquels 12 n'ont enregistré aucune activité d'expertise en 2011 (12,6 %).

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. En 2011, 21 sites sur les 33 se situent en dessous de ce seuil.

7.3. Activité de la double lecture au sein des centres experts cliniques

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

Le tableau 10 résume les principales données de la double lecture effectuée par des groupes de pathologistes en lien avec les centres experts cliniques.

Tableau 10. Double lecture au sein des centres experts cliniques

Cancers rares	Activité clinique 2011 (nouveaux patients)	Nombre de cas ayant bénéficié d'une double lecture	Nombre de cas avec diagnostic confirmé
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	83	133	83 (62,4 %)
Cancers rares de l'ovaire	553	425	102/119*(85,7 %)
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	24	74	8 (10,8 %)
Maladies trophoblastiques gestationnelles	542 (comprenant les môles hydatiformes)	489	379 (77,5 %)
Cancers rares du péritoine groupe RENAPATH	159 (86 MM) (66PM)	(86 MM) (66 PM)	Données MESOPATH 65/66 PM (98,4 %)
Cancers de la surrenale COMETE (Groupe de 14 pathologistes)	139	139	135 (97,1 %)

MM : mésothéliome malin ; PM : pseudomyxome ; NR : non renseigné

* : données disponibles actuellement ; **Données globales réseau MESOPATH

La double lecture n'a pas encore été mise en place pour les cancers ORL rares et les thymomes malins et carcinomes thymiques.

La double lecture est systématique et centralisée pour les tumeurs oligodendrogiales 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 Pitié-Salpêtrière. En 2011, 133 cas ont fait l'objet d'une double lecture, pour un diagnostic final de 83 oligodendrogliomes et oligoastrocytomes anaplasiques. Ainsi, sans cette double lecture, une prise en charge inadaptée aurait été proposée à 45 de ces 133 patients (33,8 %).

Pour les cancers rares de l'ovaire, 425 cas ont bénéficié d'une double lecture : 166 des 294 (56,4 %) cas adressés par les cliniciens, et 259 cas enregistrés directement par les pathologistes sans avis clinique. L'analyse de l'impact de la double lecture n'est pour l'instant réalisée que sur 119 cas, avec modification du diagnostic et de la prise en charge lors de la double lecture dans 17 cas (soit 15 %).

Le diagnostic de lymphome sur maladie cœliaque est difficile et la double lecture n'a pas confirmé ce diagnostic dans 66 des 74 cas (89,1%) relus. Cette double lecture est assurée par 5 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 tumeurs trophoblastiques gestationnelles, 489 cas ont bénéficié d'une double lecture, sur les 542 cas enregistrés incluant les 433 cas de mûles hydatiformes. Le diagnostic initial est confirmé dans 379 (77,5%) cas. Les difficultés diagnostiques portent sur le caractère complet ou partiel de la mûle hydatiforme (75 cas), la reconnaissance d'une mûle (22 cas), le diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle (10 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 mésothéliome 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 RENAPATH), et en cas de suspicion de tumeur desmoplastique à petites cellules rondes par le réseau RRePS des sarcomes des tissus mous et des viscères. Sur les 66 cas ayant fait l'objet d'une double lecture par le groupe RENAPATH, un cas de pseudomyxome de bas grade est reclassé en pseudomyxome de haut grade.

Dans les suspicions de cancers primitifs surrenaliens, la double lecture est systématique. Seuls 4 diagnostics de corticosurrenalomes sur les 112 relus n'ont pas été confirmés. À noter que 29 demandes de double lecture ont été faites en dehors de COMETE, avec modification diagnostique et thérapeutique pour 8 de ces 29 cas.

7.3.2. Tumorothèques

Il importe de différencier les tumorothèques à visée sanitaire (http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/7851-conservation-et-utilisation-des-echantillons-tumoraux-en-cancerologie), où l'exhaustivité est de mise, des tumorothèques où les échantillons sont destinés à être mis à la disposition des chercheurs.

La cryopréservation est indispensable pour les sarcomes et les lymphomes. Les autres cancers rares relèvent des tumorothèques à visée recherche.

Le pourcentage de cas ayant fait l'objet d'un prélèvement pour tumorothèque au niveau national au sein des groupes de pathologistes experts varie de **7 à 100 %** (tableau 11).

Tableau 11. Tumorothèque dans les groupes de pathologistes experts

Cancers rares	Nombre de nouveaux patients et pourcentage de cas ayant fait l'objet d'un prélèvement pour tumorothèque
Cancers ORL rares Oligodendrogliomes de haut grade	117 (41 %) 83 (100 %)
Cancers rares de l'ovaire	187 (64 %)
Lymphomes associés à la maladie coeliaque Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	24 (100 %) 8 (7 %)
VHL/cancer du rein	13 (18%)
Cancers de la surrénale	139 (100%)

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

7.4. Circuit de la double lecture

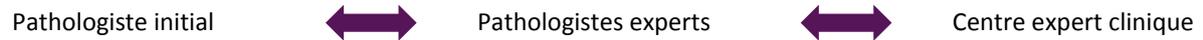
Pour les sarcomes, la demande est faite soit lors de la consultation ou la RCP par un clinicien du réseau clinique NETSARC, soit par un pathologiste ayant posé un diagnostic de sarcome ou le suspectant et qui envoie le prélèvement au réseau anatomopathologique RRePS. La stratégie thérapeutique est discutée après le résultat de la double lecture. Il existe des liens étroits entre les réseaux clinique et anatomopathologique. Quelques cas relus dans le réseau anatomopathologique ne sont pas pris en charge dans le réseau clinique.

Dans le réseau RENATEN (tumeurs neuroendocrines rares), la demande de double lecture est posée en RCP de recours. Elle n'est pas systématique. Les indications 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. L'activité du réseau TENpath est élevée, avec 1 350 cas relus. L'analyse des 902 cas enregistrés montre que la double lecture permet de confirmer le diagnostic dans 871 cas (96,5%). Cent-douze de ces 1 350 cas (8,3%) ont été adressés par le réseau clinique (RENATEN). Les autres cas sont adressés pour avis ou validation par des pathologistes mais même après confirmation du diagnostic, les dossiers cliniques ne sont pas discutés en RCP de recours RENATEN.

Une demande systématique de double lecture est faite en cas de suspicion de lymphome cutané, de lymphome sur maladie coeliaque ou d'oligodendrogliome de haut grade pris en charge dans le réseau clinique. Mais les cas de lymphome confirmés par LYMPHOPATH et relevant d'une organisation cancers rares ne sont pas systématiquement confiés au centre expert clinique dont ils relèvent.

Le circuit de double lecture doit donc être amélioré. Beaucoup de cas adressés par des pathologistes hors centres experts restent en dehors des réseaux cliniques cancers rares, la confirmation du diagnostic étant rendue 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, qui constitue une des pierres angulaires de l'organisation cancers rares, se met en place progressivement. Les bénéfices de cette démarche pour les patients sont tangibles.

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.

8. 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.

La définition d'une RCP de recours n'est pas identique pour tous ces centres. Dans la majorité des centres experts, les RCP de recours régionales constituent souvent le premier niveau d'expertise pour ces cancers rares, et la RCP de recours nationale le deuxième niveau d'expertise (présentation parfois du même dossier), en cas de complexité spécifique. Mais tous les cas de sarcomes sont discutés dans une RCP « dédiée aux sarcomes » et seule la présentation de l'un de ces cas à une RCP interrégionale ou nationale est considérée comme une RCP de recours.

Les RCP de recours concernent trois types de patients :

- les « nouveaux » patients atteints de cancers rares, diagnostiqués en 2011, 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, classés comme « évolutifs » ;
- les patients déjà 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 »).

Ces trois catégories de patients devront être clairement distinguées dans les bases de données et dans les prochains questionnaires de suivi.

Les RCP nationales fonctionnent le plus souvent par web conférences.

En 2011, on dénombre 3 715 nouveaux patients discutés en RCP de recours (tableau 12).

Tableau 12. RCP de recours

Groupe de cancers rares	Nombre de nouveaux patients diagnostiqués en 2011 présentés en RCP de recours en 2011, rapporté aux cas incidents	Nombre de patients évolutifs présentés en RCP de recours en 2011	Nombre de patients suivis présentés en RCP de recours en 2011, rapporté à la file active
Sarcomes des tissus mous et des viscères	1730 (100%)	2382	
Tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires	757 (71,9%) ¹	811 ¹	687 ¹
Cancers ORL rares	0	0	0
Lymphomes cutanés	103 (15,8%) ²	27	9
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	83 (100%)	0	0
Cancers rares de l'ovaire	229 (78%)	65	22
Cancers survenant pendant une grossesse	76 (100%)	NA	NA
Cancers de la thyroïde réfractaires	272 (67,6%)		571
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	165 (77,8%)	28	84 (17,1%)
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	24 (100%)	37	8 (16,6%)
Thymomes malins et carcinomes thymiques	0	0	0
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	106 (97,2%)	NA	NA
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) et prédispositions héréditaires au cancer du rein	24 (32,4%)	17	40 (11,6%)
Tumeurs rares du péritoine	NR	NR	NR
Cancers de la surrenale	139 (100%)		418

¹ : manque les données de 2 CER ; ² : 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 par contre systématique ; NA : non adéquat ; NR : non renseigné

Les RCP de recours, organisées pour la plupart sous forme de web-conférences, sont 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. Des consultations spécifiques ont été organisées dans les centres experts pour 5 de ces 8 groupes de cancers rares :

- les sarcomes des tissus mous et des viscères : consultation des experts des 3 sites composant le centre expert national, accès aux consultations d'oncogénétique et aux consultations de pathologie professionnelle ;
- les tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires : consultations d'oncogénétique, consultations mixtes d'endocrinologie/neurologie, gastro-entérologie/pédiatrie organisées dans 7 centres experts ;
- les tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade : consultations de diagnostic et de suivi dans le centre expert national ;
- les cancers thyroïdiens réfractaires dans le centre expert national ;
- la maladie de von Hippel-Lindau : consultations d'oncogénétique et consultations de suivi dans les centres experts.

Constats

Plus de 3 700 patients atteints de cancers rares ont bénéficié d'une discussion de leur dossier en RCP de recours lors de leur prise en charge initiale. La présentation du dossier en RCP de recours varie de 15 à 100% (moyenne 70 % des cas). Les coordonnateurs seront invités à préciser les indications de ces RCP de recours lorsqu'elles ne sont pas systématiques pour tous les nouveaux patients.

Le nombre de cas de patients discutés dans chacune des RCP de recours régionales n'est actuellement pas disponible dans la grande majorité des centres. Or il est un des indicateurs de l'activité de ces centres et constituera un des éléments clés lors de l'évaluation de cette organisation.

9. Référentiels et recommandations de prise en charge

Les experts cliniques des centres experts nationaux et régionaux se mobilisent pour l'élaboration de référentiels, qui structurent les réseaux cancers rares, facilitent les discussions dans les RCP de recours et participent à l'harmonisation des pratiques sur tout le territoire national.

Plusieurs référentiels sont déjà élaborés et diffusés pour les professionnels sur les sites dédiés. Ainsi, les documents suivants sont en ligne :

- « Thésaurus des tumeurs neuroendocrines digestives » sur le site de RENATEN
- « Recommandations REFCOR » sur le site de la SFORL : <http://www.orlfrance.org/article.php?id=34>
- « 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>)
- « 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 » sur le site de TUTHYREF (<http://www.tuthyref.com>).
- « Référentiels pour la prise en charge des cancers rares de l'ovaire » : sur le site <http://www.ovaire-rare.org> (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)
- « Référentiel sur les tumeurs thymiques » sur le site dédié : http://www.rythmic.org/01/images/RYTHMIC/Doc/Referentiel_RYTHMIC_2011.pdf

Une recommandation labellisée HAS/INCa sur les maladies trophoblastiques gestationnelles a été publiée en 2010.

D'autres documents sont en cours d'élaboration.

10. Recherche

Chacun des centres experts cliniques nationaux a identifié une ou plusieurs équipes de recherche avec la ou lesquelles il interagit, pour favoriser l'émergence de travaux de recherche sur ces cancers rares, que ce soit en recherche fondamentale, translationnelle ou clinique.

10.1. Recherche translationnelle

En 2011, 26 études translationnelles ont été initiées ou sont en cours de réalisation, et 37 ont été finalisées pour les 15 pathologies concernées.

Tableau 13. Études translationnelles

Cancers rares	Études translationnelles en 2011
Sarcomes tissus mous et viscères	11 initiées/en cours, 18 finalisées*
Tumeurs neuroendocrines	1 initiée *
Cancers ORL rares	0
Lymphomes cutanés	1 initiée
Oligodendrogliomes de haut grade	1 initiée/en cours, 2 finalisées
Cancers rares de l'ovaire	1 initiée, 1 finalisée
Cancers survenant pendant une grossesse	1 initiée/en cours, 1 finalisée
Cancers de la thyroïde réfractaires	0
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	3 finalisées
Lymphomes associés à la maladie coeliaque	8 initiées/en cours, 4 finalisées
Thymomes malins	0
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	1 finalisée
VHL/cancer du rein	2 finalisées
Tumeurs rares du péritoine*	1 initiée/en cours, 2 finalisées
Cancers de la surrénale	1 initiée/en cours, 3 finalisées

* : données RRePS et TENpath

10.2. Essais cliniques

Sur l'année 2011, 46 essais cliniques ont été initiés ou sont en cours et 16 ont été finalisés au sein de cette organisation pour les 15 pathologies concernées.

Le tableau 14 fait le point sur les différents essais cliniques dans ces cancers rares.

Tableau 14. Type et nombre d'essais cliniques

Cancers rares	Essais cliniques initiés ou en cours en 2011	Essais cliniques finalisés en 2011
Sarcomes tissus mous et viscères	31 (7 académiques et 3 industriels initiés et 12 académiques et 9 industriels en cours)	5 (3 académiques 2 industriels)
Tumeurs neuroendocrines	0	0
Cancers ORL rares	0	0
Lymphomes cutanés	3 (2 académiques, 1 industriel)	0
Oligodendrogliomes de haut grade	0	0
Cancers rares de l'ovaire	1 industriel	2 académiques
Cancers survenant pendant une grossesse	2 académiques	1 académique
Cancers de la thyroïde réfractaires	2 industriels	2 industriels
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	1 académique	2 académiques
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	2 académiques	0
Thymomes malins	0	0
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	0	0
VHL/cancer du rein	0	1 académique
Tumeurs rares du péritoine	1	0
Cancers de la surrénale	3 (2 académiques, 1 industriel)	3 (2 académiques 1 industriel)

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'inclusion des patients dans un délai très rapide, même pour les patients avec des cancers très rares.

Le positionnement 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 15.

Tableau 15. Nombre de patients atteints de cancers rares inclus dans un essai clinique en 2011

Cancers rares	Nombre de patients inclus
Sarcomes tissus mous et viscères	506
Tumeurs neuroendocrines	69
Cancers ORL rares	0
Lymphomes cutanés	87
Oligodendrogliomes de haut grade	2
Cancers rares de l'ovaire	18
Cancers survenant pendant une grossesse	0
Cancers de la thyroïde réfractaires	57
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	39
Lymphomes associés à la maladie coeliaque	24
Thymomes malins	0
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	0
VHL/cancer du rein	5
Tumeurs rares du péritoine	1
Cancers de la surrénale	27

Ainsi, en 2011, on dénombre 835 patients atteints d'un de ces cancers rares inclus dans un essai clinique.

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.

10.3. Études de cohortes

La conduite d'essais cliniques dans certains cancers rares peut être difficile, de par la rareté même du cancer. Les études de cohorte peuvent permettre de mieux connaître ces pathologies et d'évaluer « dans la vraie vie » le bénéfice et la toxicité de telle ou telle approche thérapeutique. Ainsi, une étude observationnelle, une étude cas-témoins et une étude post-AMM sont en cours dans les sarcomes des tissus mous. L'enregistrement prospectif de 78 cas de carcinomes adénoïdes kystiques va permettre de préciser le pronostic. Une étude de cohorte post-ATU vandetanib est en cours dans les cancers thyroïdiens réfractaires ; deux études portent sur les lymphomes cérébraux, l'une avec 79 patients ayant eu une autogreffe pour un lymphome cérébral réfractaire ou en rechute, l'autre

analysant de façon rétrospective l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie et/ou rituximab chez des patients de + de 60 ans. Quatre études ont été initiées sur les pathologies molaires. Dans les corticosurrénales, l'analyse de l'apport de marqueurs histologiques, de la tomographie à émission de positons et du scanner dans le diagnostic de récurrence, et la recherche de facteurs pronostiques sont conduites dans des études de cohortes ; la description de 71 patients avec phéochromocytomes ou paragangliomes malins est initiée.

10.4. Recherche internationale

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

- le Pr JY Blay, coordonnateur de NETSARC, est président de l'EORTC ;
- l'Hôpital Beaujon (Pr P Rusniewski) et le CHU de Lyon sont des centres d'excellence européens pour les tumeurs endocrines ;
- le Pr M Bagot, coordinatrice nationale du réseau lymphomes cutanés, est présidente de l'EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force ;
- le Dr I Ray-Coquard, coordinatrice du centre expert national cancers rares de l'ovaire, est co-présidente du groupe de travail international sur les cancers rares « Rare care » ;
- le Pr M Schlumberger, coordonnateur du réseau TUTHYREF, est activement impliqué dans 3 groupes internationaux (EORTC, European Thyroid Association et international Thyroid Oncology Group) ;
- le Pr K Hoang-Xuan et le Dr C Soussain participent activement au Brain Tumor Group de l'EORTC et à l'IPCG (International Primary CNS lymphoma Group)
- le Dr N Girard, co-coordonnateur du réseau thymomes malins, est vice-président de l'ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) ;
- le Pr F Golfier, co-coordonnateur du réseau MTG, est président de l'EOTTD (European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease).

Constats

La valeur ajoutée de l'organisation en centres experts pour la recherche dans les cancers rares semble indiscutable. Mais elle n'est évidente que pour les réseaux déjà fonctionnels depuis plusieurs années. Un temps de latence de 2 ou 3 ans semble nécessaire avant de conduire une évaluation dans ce domaine pour l'ensemble des cancers rares bénéficiant de cette structuration.

11. Surveillance épidémiologique et observation

11.1. Bases de données nationales

Treize des 15 réseaux cliniques ont mis en place à ce jour une base de données nationale pour le recensement et le suivi des patients atteints de cancers rares, permettant déjà d'affiner les connaissances sur ces pathologies rares.

❖ Base de données nationale NETSARC (www.netsarc.org) pour les sarcomes

Cette base de données contient 35 items répartis dans trois 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 deux réseaux.

Bénéficiant d'une forte antériorité, cette base recense déjà les données de 7 570 patients (48 % d'hommes), dont 5 052 enregistrés en 2011.

Deux indicateurs de qualité ont été analysés :

- le taux de reprises d'exérèses chirurgicales où un reliquat de tumeur est retrouvé : ce taux était en 2010 de 2 % pour les chirurgiens exerçant dans un établissement du réseau et de 7 % pour ceux exerçant en dehors du réseau. Ces taux sont respectivement de 3 % vs 5 % en 2011 ;
- le délai moyen entre le diagnostic et la présentation en RCP sarcome, qui passe de 3,6 mois en 2010 à 1,3 mois en 2011.

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.

❖ Base de données GTE/RENATEN pour les tumeurs neuroendocrines rares sporadiques et héréditaires

Mise en place dès novembre 2000, mais sans enregistrement systématique, elle est en cours de réorganisation, avec implémentation de la base au niveau régional dans chacun des centres experts. Un total de 6 441 patients est enregistré à ce jour, dont 817 en 2011.

Néanmoins, la saisie restant très hétérogène, et l'enregistrement non exhaustif, aucune donnée n'est exploitable à ce jour.

L'analyse des cas incidents (1 350 cas) ayant fait l'objet d'une double lecture dans TENpath montre la répartition suivante : 72 % de tumeurs endocrines (TE) digestives, 12,6 % de TE pulmonaires, 7,5 % de TE d'autres sites, 3,9 % de carcinomes médullaires de la thyroïde, 3,9 % de paragangliomes non surrenaliens. Mais comme précédemment mentionné, seuls 8,3 % de ces cas ont été adressés et suivis dans le réseau clinique RENATEN.

❖ **Base de données nationale des cancers ORL rares (REFCOR)**

Les données de 905 patients (dont 326 en 2011) sont enregistrées dans cette base, mise en place en 2009. Les hommes représentent 63 % des cas ; l'âge moyen est de 60 ans [10-96 ans].

Les principales localisations tumorales sont les sinus et fosses nasales (49 % des cas), les glandes salivaires (25 %), la cavité buccale ou l'oropharynx (14 %), le nasopharynx (2 %), l'oreille (1%) ; 43 % de ces cancers sont métastasés d'emblée.

Sur le plan histologique, la répartition est la suivante : adénocarcinome 15 %, carcinome adénoïde kystique 8 %, carcinome mucoépidermoïde 6 %, carcinome épidermoïde de siège inhabituel 12 %, mélanome malin 5 %.

❖ **Base de données nationale des lymphomes cutanés**

Mise en place en 1992, elle totalise à ce jour l'enregistrement des données de 7 461 patients, dont 828 enregistrés en 2011. L'enregistrement se fait sur un site internet dédié du GFELC.

❖ **Base de données nationale des tumeurs oligodendrogiales de haut grade (www.reseapola.com)**

Elle comprend actuellement les données de 325 patients dont 133 enregistrés en 2010 : la double lecture a confirmé le diagnostic d'oligodendrogliome anaplasique dans 163 cas et celui d'oligoastrocytome anaplasique dans 52 cas. Concernant les oligodendrogliomes anaplasiques, l'âge moyen de survenue est de 47 ans, et l'on compte 59% d'hommes. Une codélétion 1p19q, recherchée de façon systématique, est présente dans 94 % des cas. Le traitement est déterminé par la présence ou non de cette codélétion : radiothérapie seule en cas de codélétion, association de radiothérapie et de chimiothérapie par témozolomide en absence de codélétion. 75 % des patients ont été traités selon ces recommandations du groupe. Chez les patients avec oligoastrocytome anaplasique, une codélétion 1p19q n'est retrouvée que dans 20 % des cas, alors qu'une mutation du gène *IDH* est retrouvée dans 65 % des cas.

❖ **Base de données nationale des cancers rares de l'ovaire**

Les cas de tumeurs des cordons sexuels et des tumeurs germinales ont été enregistrés depuis 2002, avec enregistrement des autres types de cancers rares de l'ovaire depuis 2009. Ainsi les données de 825 cas sont disponibles, dont 553 enregistrés en 2011. L'âge moyen des patientes est de 50 ans [18-88 ans].

❖ **Base de données nationale des cancers survenant pendant une grossesse**

Mise en place en 2009, on recense les cas de 350 patientes, dont 76 enregistrés en 2011.

❖ **Base de données nationale des cancers thyroïdiens réfractaires (TUTHYREF)**

Mise en place en janvier 2010, elle a d'ores et déjà permis l'enregistrement des données de 760 patients (dont 402 en 2011) présentés en RCP de recours.

❖ **Lymphomes oculaires et cérébraux**

Une base de données nationale a été mise en place en septembre 2011. Les données de 46 des 212 nouveaux patients ont été enregistrées, avec pour l'instant uniquement des cas de lymphomes B à grandes cellules.

❖ **Lymphomes associés à la maladie coeliaque**

Cent-huit cas (dont 68 en 2011) sont enregistrés dans cette base de données nationale mise en place en 2009 : 64 cas de sprue réfractaire de type II, 38 cas de lymphomes T de haut grade, 5 cas d'autres proliférations lymphomateuses, 1 cas de lymphome B.

Le délai moyen de diagnostic pour les 24 patients en 2011 est de 21,5 mois (de 5 à 40 mois selon les pathologies), avec errance et taux élevé de diagnostic erroné (8 cas confirmés sur les 74 cas adressés).

❖ **Base de données des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG)**

Les données de 566 cas diagnostiqués en 2011 ont été enregistrées en 2011, comprenant 453 cas de môles hydatiformes simples, et 113 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Un total de 3 021 cas (en grande majorité cas de tumeurs bénignes) est enregistré depuis 1999.

❖ **Base de données PREDIR**

Elle a été mise en place depuis 1992 pour la maladie de von Hippel-Lindau et depuis 1998 pour les autres pathologies. Les données de 1 422 patients sont enregistrées dans cette base, dont 46 en 2011.

❖ **Base de données des tumeurs rares du péritoine RENAPE**

Les cas de tumeurs rares du péritoine sont enregistrés dans cette base depuis 1989, qui compte à ce jour 899 patients. L'analyse globale de cette base montre une prédominance féminine (62%), un âge moyen de 54 ans [12,1-93,7] ; 68 % sont des pseudomyxomes péritonéaux, 21 % des mésothéliomes péritonéaux, 8 % des carcinomes séreux primitifs du péritoine, 2 % des tumeurs desmoplastiques à petites cellules, et 1% des psammocarcinomes péritonéaux.

❖ **Base de données des cancers de la surrénale (COMETE)**

On dénombre 362 cas enregistrés dans la base de données nationale mise en place en janvier 2010 : 264 cas de corticosurrénales (dont 149 enregistrés en 2011) et 98 cas de phéochromocytomes (tous enregistrés en 2011).

11.2. 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 1500 cas).

Dans le cadre du projet VRE (virtual research environment), deux bases clinicobiologiques européennes ont été structurées pour les cancers de la surrénale, l'une regroupant les cas de corticosurrénales (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 surrénale 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

Ces bases de données, souvent mises en place depuis plusieurs années, vont participer à une meilleure connaissance de ces pathologies rares.

12. Formation et information

12.1. 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.

12.2. Sites internet

Des sites internet dédiés ont été élaborés par 10 centres experts (tableau 16).

Tableau 16. Sites internet des réseaux cancers rares

Groupe de cancers rares	Nom du réseau	Site internet
Sarcomes des tissus mous et des viscères	NETSARC	www.netsarc.org
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	RENATEN	www.sfendocrino.org/categorie/9
Cancers rares de l'ovaire	Observatoire des tumeurs malignes rares de l'ovaire	www.ovaire-rare.org
Cancers survenant pendant une grossesse	CALG	www.cancer-et-grossesse.fr
Cancers de la thyroïde réfractaires	TUTHYREF	www.tuthyref.com
Thymomes malins et carcinomes thymiques	RYTHMIC	www.rythmic.org/01/
Maladies trophoblastiques gestationnelles	MTG	www.mole-chorio.com
Maladie de von Hippel-Lindau et autres prédispositions héréditaires au cancer du rein de l'adulte	PREDIR	www.predir.org
Tumeurs rares du péritoine	RENAPE	www.renape-online.fr
Cancers de la surrénale	COMETE	www.sfendocrino.org/categorie/53

Ils diffusent aux soignants, aux patients et au grand public une information de qualité actualisée, grâce notamment à la participation des associations de patients.

12.3. Sites dédiés INCa et ORPHANET

Dans le cadre d'une collaboration INCa-Orphanet, l'organisation en centres experts pour cancers rares de l'adulte est affichée sur le site de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/une-nouvelle-organisation>) et cette information partagée avec Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>).

12.4. Associations de patients

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

Tableau 17. Collaborations entre centres experts et associations de patients

Groupe de cancers rares	Associations de patients
Sarcomes des tissus mous et des 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 sporadiques et héréditaires	AFNEM : association française des néoplasies endocriniennes multiples : www.afnem.fr APTED : association des patients porteurs de tumeurs endocrines digestives http://apted.fr
Lymphomes cutanés	France lymphome espoir : www.francelymphomeespoir.fr
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales 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
Cancers de la thyroïde réfractaires	Association Vivre sans Thyroïde : www.forum-thyroide.net
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	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
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	Site avec forum de discussion : www.mole-chorio.com
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	Association VHL-France : www.vhlfrance.org
Tumeurs rares du péritoine	AMARAPE : Association nationale contre les maladies rares du péritoine : www.amarape.com PMP Awareness INC : Promoting awareness of PMP (PseudoMyxoma Peritonei), appendiceal cancer and other peritoneal surface malignancies: www.pmpawareness.org
Cancers de la surrénale	Association Surrénales : www.surrenales.com

En gras, les associations nationales.

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 sont également de plus en plus souvent sollicitées dans l'élaboration des protocoles de recherche, notamment dans la rédaction et la relecture des informations et consentements éclairés pour les essais cliniques, et contribuent à lever les freins des patients pour participer à ces études.

La ligue nationale 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

Ces associations de patients font état, dans le rapport d'activité, de nombreuses actions menées en partenariat avec le centre expert national, 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.

13. Financements

13.1. Financements des centres experts cliniques

Le montant total du financement de ces quinze centres experts cliniques s'élève à 3 100 000 € en 2011. La figure 2 schématise la répartition des dépenses.

Tableau 18. Financements

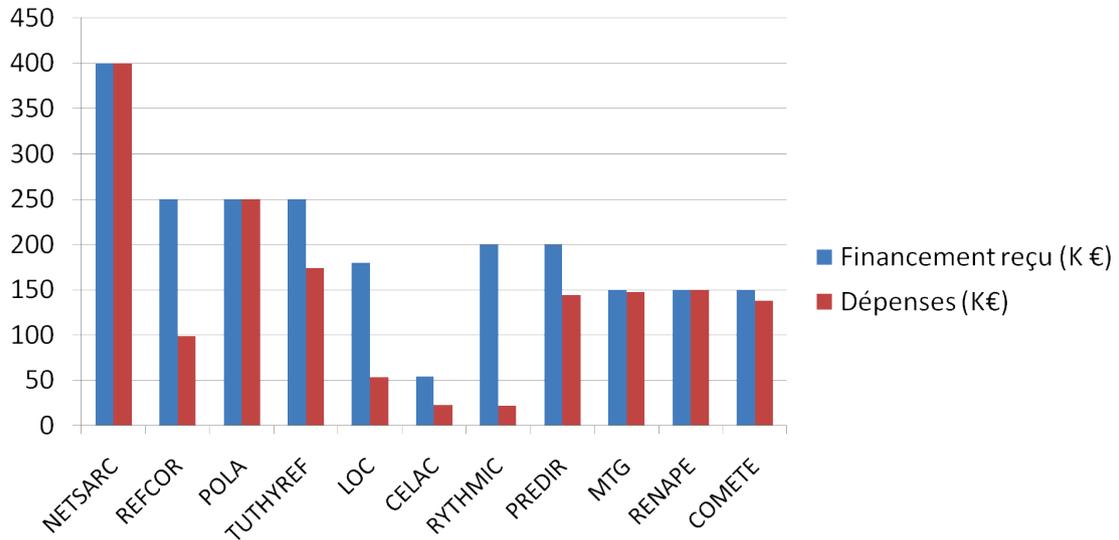
Pathologies	Financement PLFSS	Début du financement	Ventilation centres experts régionaux
Sarcomes des tissus mous et des viscères	400 000 €	2009	Oui
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	250 000 €	2009	Non
Cancers ORL rares	250 000 €	2010	Oui
Lymphomes cutanés	200 000 €	2010	Non
Tumeurs oligodendrogiales de haut grade	250 000 €	2009	Oui
Cancers rares de l'ovaire	200 000 €	2010	Oui
Cancers survenant pendant une grossesse	160 000 €	2010	Non
Cancers de la thyroïde réfractaires	250 000 €	2009	Oui
Lymphomes primitifs du système nerveux central	180 000 €	2010	Non
Lymphomes associés à la maladie cœliaque	110 000 €	2010	Non
Thymomes malins et carcinomes thymiques	200 000 €	2010	Oui
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	150 000 €	2009	Non
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	200 000 €	2009	Non
Cancers rares du péritoine	150 000 €	2009	Oui
Cancers de la surrénale	150 000 €	2009	Non

Seuls cinq centres experts nationaux font état de la réception de tous les financements annuels prévus. Et deux ne semblent avoir aucune visibilité sur ces financements. Un centre n'a reçu que la moitié du financement qui lui était accordé.

Sept reversent une partie de ces financements aux centres experts régionaux, selon des règles différentes : reversements de sommes fixes par conventions, reversements 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 de données, mutualisation d'un attaché de recherche clinique.

Douze centres experts nationaux font état d'un financement dédié en 2011. Mais l'un d'entre eux ne l'a reçu qu'en décembre 2011. Le montant des dépenses pour les autres centres est très variable, comme le montre la figure 1.

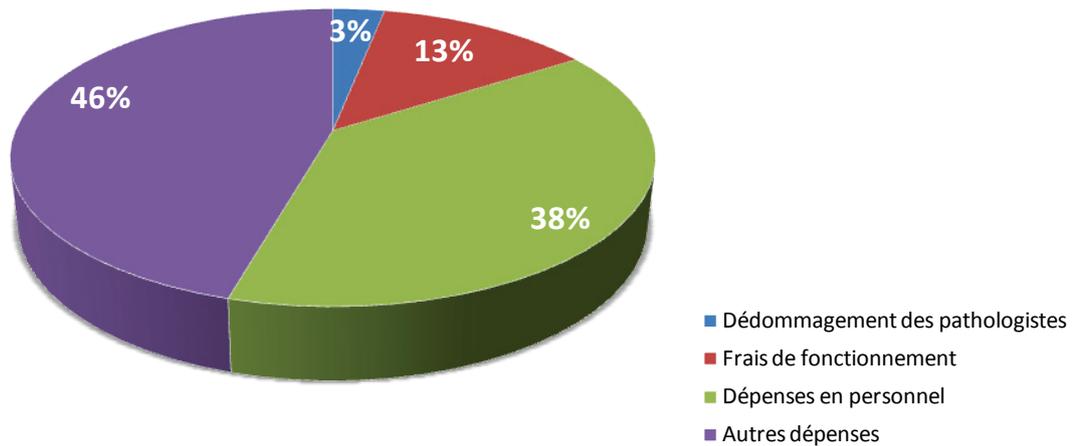
Figure 1. Montant des dépenses



Le montant des dépenses du réseau des lymphomes cutanés n'est pas disponible. Néanmoins, un poste de praticien hospitalier est financé sur ce budget.

Figure 2. Schéma de la répartition des dépenses

Répartition des financements par poste de dépense



Les dépenses en personnel représentent 38 % des dépenses. On recense la création de :

- 13 postes d'attachés de recherche clinique, 6,7 techniciens d'études clinique, 1 infirmière de recherche clinique, 1 chargé d'études ;
- 6,8 médecins, 4,1 secrétaires médicales, 1 conseiller en génétique, 0,7 chef de projet, 0,5 coordonnateur de réseau ;
- 0,4 data manager, 0,2 statisticien, 0,1 opérateur de saisie.

13.2. Financement des réseaux anatomopathologiques

Tableau 19. Financements reçus depuis 2009 par les réseaux anatomopathologiques de référence

Pathologies	Financements PLFSS	Financements INCa 2010	Financements INCa 2011
Sarcomes des tissus mous et des viscères CRePS	350 000 €		388 000 €
Tumeurs neuroendocrines malignes rares TENpath	150 000 €		
Mésothéliomes malins MESOPATH	350 000 €		
Lymphomes LYMPHOPATH	420 000 €	200 000 €	200 000 €

Dans le réseau anatomopathologique des sarcomes, 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, APHP, 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 moléculaires effectués dans le cadre de la double lecture des sarcomes et des lymphomes.

14. Synthèse et conclusion

Quelques chiffres clés

- Plus de 5 500 nouveaux patients diagnostiqués en 2011 ont bénéficié de l'organisation *via* les centres experts cliniques pour les 15 pathologies concernées.
- Plus de 14 000 diagnostics de cancers rares ont été confirmés dans les 4 réseaux anatomopathologiques.
- Plus de 3 700 cas de nouveaux patients ont été discutés en réunions de concertation pluridisciplinaires de recours.
- Quarante-six essais cliniques ont été initiés ou sont en cours en 2011 dans ces 15 pathologies.
- Plus de 8 900 patients sont enregistrés dans une base de données nationale dédiée à une de ces pathologies rares.

Deux ans après la mise en place des premiers centres experts pour cancers rares de l'adulte, les **avancées sont réelles** pour les patients :

- la double lecture leur apporte une confirmation diagnostique ;
- la présentation des dossiers en RCP de recours leur permet de bénéficier d'un avis collégial d'experts sur leur cas, tout en leur permettant d'être pris en charge par une équipe de proximité; l'ensemble des coordonnateurs nationaux soulignent l'amélioration indiscutable de la qualité des dossiers présentés en RCP de recours ;
- l'organisation de ces réseaux facilite la mise en place d'essais cliniques et leur facilite ainsi l'accès à des traitements innovants.

Concernant les professionnels de santé concernés, on note :

- une collaboration étroite entre cliniciens des centres experts cliniques et pathologistes 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 13 des 15 pathologies ;
- l'élaboration de recommandations ou de référentiels nationaux en cours sur de nombreuses thématiques ;
- un positionnement européen, voire international pour plusieurs 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 mieux défini. Ainsi, en 2011, 104 patients avec cancer médullaire de la thyroïde ont été pris en charge dans le réseau RENATEN des tumeurs neuroendocrines malignes rares et 86 au stade métastatique dans le réseau TUTHYREF des tumeurs thyroïdiennes réfractaires ; 31 patients avec phéochromocytome ou paragangliome malin ont été pris en charge dans le réseau COMETE des cancers de la surrenale et 40 paragangliomes extrasurréniens dans le réseau RENATEN des tumeurs neuroendocrines rares ;
- l'activité de double lecture est importante mais répartie de façon très hétérogène dans les différents centres. Les réseaux de référence anatomopathologiques ont démarré leur activité à l'échelle nationale au début de l'année 2010 et la montée en charge a été rapide. En 2011, 14 318 patients ont bénéficié d'une double lecture par les quatre réseaux anatomopathologiques (pour une incidence globale estimée entre 16 000 et 18 000 nouveaux cas par an), mettant ainsi en évidence l'adhésion de la majorité des pathologistes à ce programme. Les réseaux anatomopathologiques s'appuient sur des pathologistes exerçant au sein de centres experts régionaux pour effectuer la double lecture. Une activité très faible pose nécessairement le problème du statut de centre « expert » même si d'autres critères doivent être pris en compte comme la participation à des projets de recherche ou à des actions de formation. À l'inverse, une activité importante peut entraîner des problèmes organisationnels et conduire par exemple à une augmentation des délais. Il serait donc souhaitable d'optimiser la répartition de l'activité entre les centres experts régionaux en encourageant, par exemple, les pathologistes à adresser les cas au centre expert de leur région. Cela soulève également la question du nombre optimal de centres experts au sein d'un réseau au regard de l'incidence de la pathologie ;
- les liens entre centres experts cliniques et réseaux anatomopathologiques doivent être formalisés, 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 ;
- 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 (87 cas en 2011), un diagnostic suspecté de pseudomyxome relève de la double lecture par le groupe RENAPATH (22 pathologistes, 39 cas en 2011) ;
- 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 s'est poursuivie en 2011 et a permis d'identifier deux autres groupes de cancers rares.

Cancers rares Structuration 2011	Coordonnateur national	Centre expert national (un ou plusieurs sites)
Mésothéliomes pleuraux malins	Pr Arnaud SCHERPEREEL	CHRU Lille
Cancers viro-induits chez le transplanté	Pr Véronique LEBLOND	Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP

AP-HP : assistance publique-hôpitaux de Paris

Un dernier appel à projets est lancé en 2012 pour finaliser cette structuration pour cancers rares de l'adulte.

Le suivi annuel de l'ensemble de ces centres sera poursuivi, avec publication des rapports d'activité.

Un audit externe est prévu en 2013 afin d'évaluer cette nouvelle organisation et envisager une labellisation.

Plusieurs éléments devront faire partie de l'évaluation :

- parcours patient et accès à l'expertise ;
- impact des RCP de recours sur la modification de la prise en charge, taux de modification et délai de prise en charge adéquate ;
- impact et organisation de la double lecture ;
- impact de cette organisation sur la survie sans récurrence et la survie globale (comparaison patients bénéficiant structure cancers rares et patients hors de cette structuration) ;
- impact sur d'autres critères de résultats : néphrectomies évitées dans le réseau VHL, hystérectomies évitées dans le réseau MTG... ;
- attractivité pour la recherche clinique académique et industrielle ;
- l'activité de chacun des centres experts régionaux devra être lisible et les modalités d'intéressement à participer à l'organisation cancers rares plus homogènes ;
- la démarche de labellisation des centres experts nationaux pour cancers rares de l'adulte devra s'inscrire dans la « doctrine DGOS » sur les « centres de référence, labellisation, structures spécialisées » publiée en avril 2012 (<http://www.sante.gouv.fr/proposition-de-doctrine-centres-de-referance-labellisation-structures-specialisees.html>), avec notamment « reconnaissance » des centres de référence et « identification » des centres de compétence selon une conformité aux cahiers des charges de ces structures.

En conclusion, à deux ans de la mise en place de cette organisation, la motivation et l'implication des coordonnateurs des centres experts nationaux et de tous les responsables des centres experts régionaux ou interrégionaux sont majeures, ainsi qu'une adhésion croissante des autres professionnels de santé et des patients à ce dispositif, cette dernière 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 participantes. Ainsi, le rôle formateur du partage collégial de l'expertise doit être pris en considération pour le bénéfice du patient.

15. 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

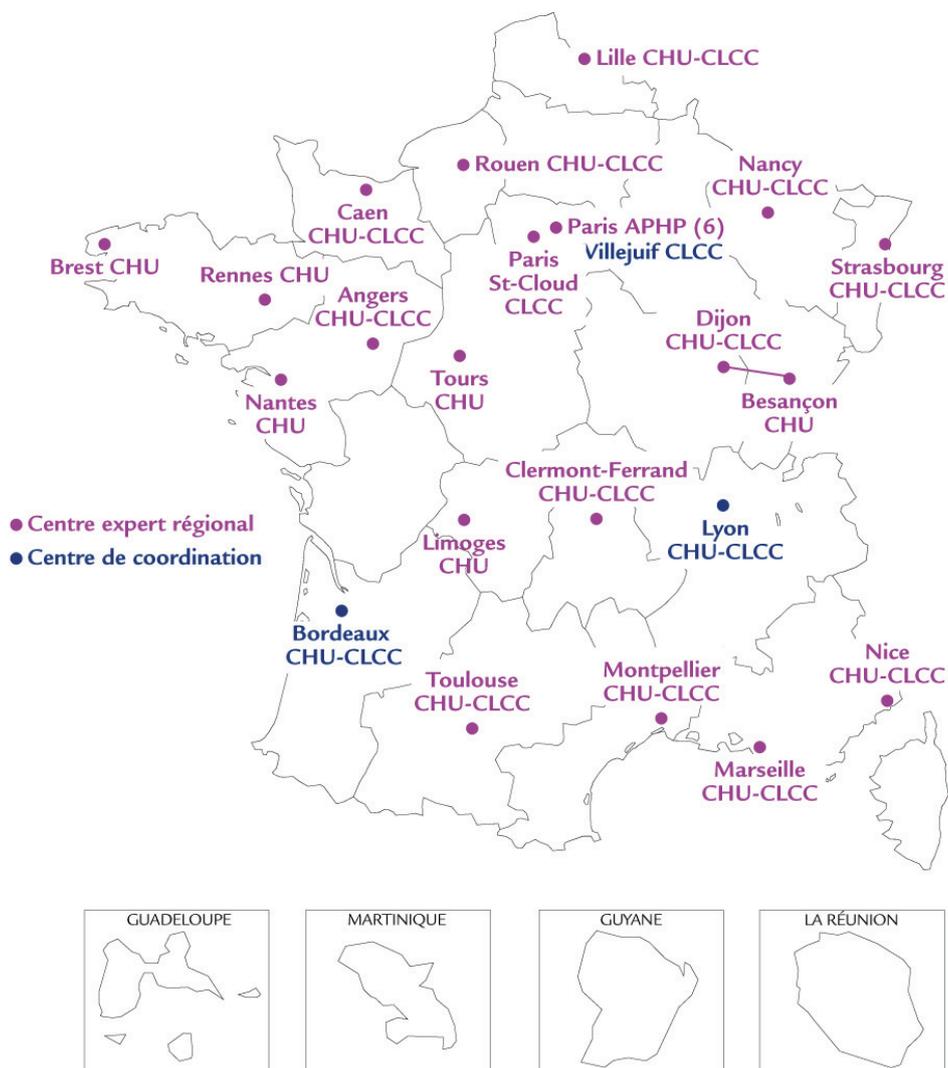
2. Missions d'un centre expert

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

3. Présentation générale des quatre réseaux anatomopathologiques pour cancers rares de l'adulte

❖ Sarcomes des tissus mous et des viscères : RRePS

Le réseau national anatomopathologique des sarcomes, RRePS (Réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères), coordonné par le Professeur Jean-Michel Coindre (Institut Bergonié, Bordeaux), est structuré autour de trois centres de coordination (Institut Bergonié, Bordeaux ; Centre Léon Bérard, Lyon ; Institut Gustave Roussy, Villejuif) et de 24 centres experts régionaux.



Il s'articule autour d'une base de données commune aux 27 centres experts, RRePS.org (<https://www.rreps.org/home.htm>), développée afin de recueillir l'ensemble des données issues de la double lecture. Implémentée en temps réel, elle intègre le nombre de cas enregistrés par centre, les diagnostics établis, les délais de lecture, l'origine géographique des patients, les techniques utilisées pour établir le diagnostic de certitude, le matériel collecté (blocs de paraffine et/ou matériel cryopréservé)... Elle permet aux centres experts anatomopathologiques régionaux de signaler les dossiers potentiellement difficiles afin qu'ils soient discutés lors d'une expertise collégiale mensuelle (troisième lecture). L'outil contribue enfin à évaluer les pratiques dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge et à initier d'éventuelles actions correctives.

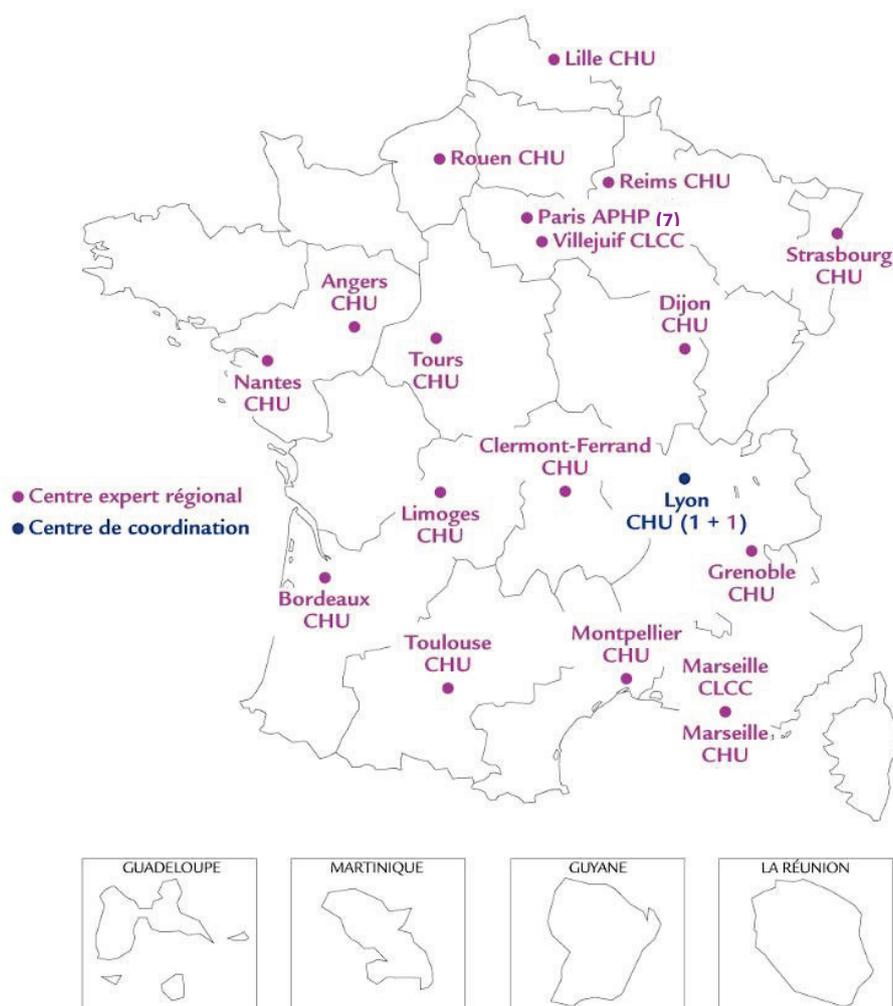
La base de données RRePS.org est connectée avec la base de données Netsarc.org, développée par le centre expert clinique national des sarcomes des tissus mous et des viscères (NETSARC), qui recense les cas de patients discutés lors des RCP.

Le réseau anatomopathologique s'appuie enfin sur deux banques européennes de tumeurs, mises en place grâce à l'expérience du Groupe sarcome français (GSF), partagées *via* internet, sécurisées, et permettant la réalisation de projets collaboratifs de recherche translationnelle :

- **Conticabase** dédiée aux sarcomes et tumeurs desmoïdes des tissus mous et des viscères en dehors des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ;
- **Conticagist** dédiée aux GIST avec statut mutationnel connu.

❖ Tumeurs neuroendocrines malignes rares : TENpath

Le réseau national anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines malignes rares (TENpath) est structuré autour d'un centre de coordination (Hôpital Edouard Herriot, HCL, Professeur Jean-Yves Scoazec) et de 25 centres experts régionaux.



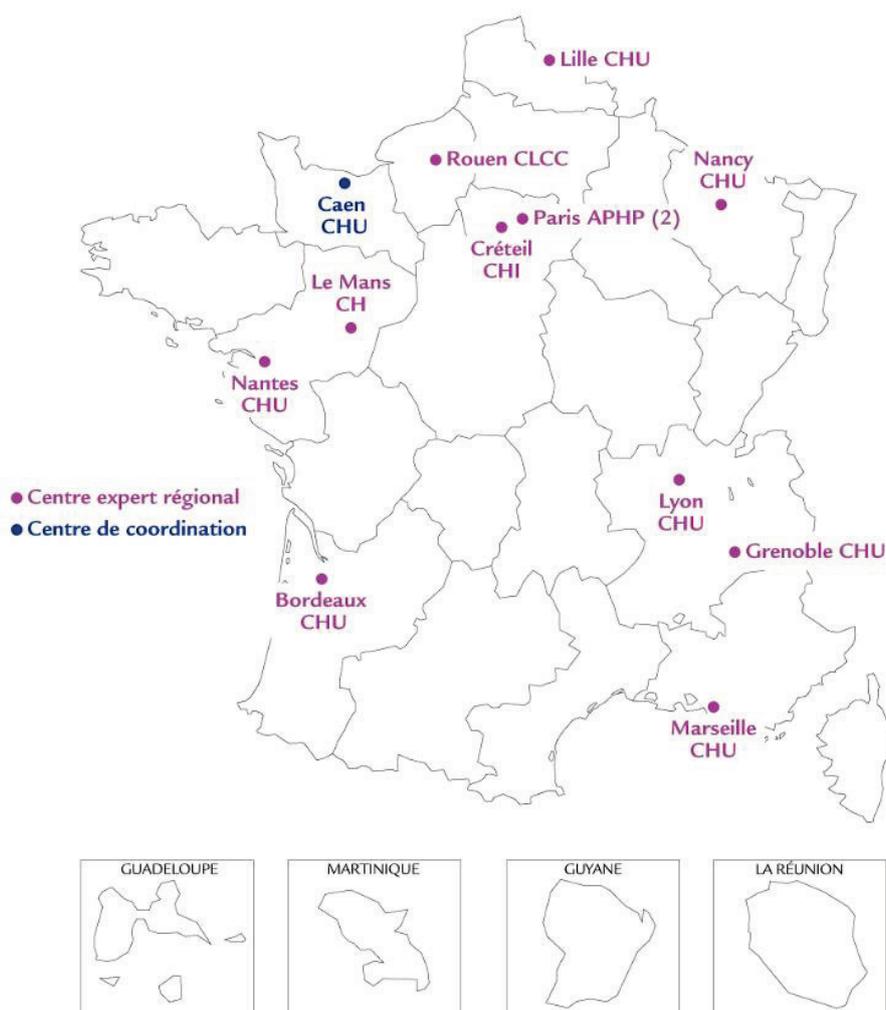
Son périmètre d'expertise intègre les tumeurs neuroendocrines digestives, pancréatiques, bronchiques (tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques, carcinomes neuroendocrines à grandes cellules), les tumeurs neuroendocrines découvertes au niveau de sites rares ou inhabituels (thymus, vessie, rein, peau...), les carcinomes médullaires de la thyroïde, les paragangliomes extrasurrénaux sporadiques et les paragangliomes familiaux.

Il doit interagir de ce fait avec les réseaux cliniques suivants :

- le réseau **RENATEN**, coordonné par le Professeur Patricia Niccoli (Hôpital de la Timone, APHM), dédié à la prise en charge clinique des tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires ;
- le réseau **TUTHYREF**, coordonné par le Professeur Martin Schlumberger (Institut Gustave Roussy, Villejuif), dédié aux cancers de la thyroïde réfractaires.

Le réseau anatomopathologique s'articule autour d'une base de données qui permet de soumettre au réseau tous les nouveaux cas à expertiser. Chaque dossier est accompagné de préparations microscopiques numérisées et les experts du réseau formulent leur diagnostic de certitude grâce à des grilles d'analyse préétablies permettant l'édition d'un compte rendu standardisé. La fiche d'un patient pris en charge comprend le motif exact de la soumission du cas au réseau, des informations sur son identité, sa tumeur et le diagnostic initial, le compte rendu standardisé de la double lecture et une éventuelle demande d'expertise collégiale.

❖ **Mésothéliomes malins de la plèvre et tumeurs rares du péritoine : MESOPATH**



Le programme national de surveillance des mésothéliomes (PNSM), coordonné par l'Institut de veille sanitaire (InVS), a été créé en 1998 afin de constituer un système de surveillance épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française à travers le suivi permanent du mésothéliome malin de la plèvre. Il concerne 22 départements français ; chacun d'entre eux étant sous la responsabilité d'un expert clinicien et s'appuyant sur un registre des cancers (général ou spécialisé). Le PNSM se subdivise en plusieurs volets parmi lesquels un volet dédié à la confirmation anatomopathologique du diagnostic de mésothéliome.

La procédure de certification anatomopathologique du diagnostic est prise en charge par le groupe MESOPATH (groupe d'experts spécialisés pour le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome). Elle implique une triple lecture, à la fois morphologique et immunohistochimique, par trois experts distants, sans connaissance ni du contexte clinique, ni du contexte d'exposition professionnelle ou environnementale. En cas de divergence entre les experts, une nouvelle expertise collégiale est menée, impliquant 10 experts se réunissant une fois par mois.

L'appel à projets lancé par l'INCa et la DGOS en février 2009 a permis de consolider et d'élargir ce réseau existant. Le réseau national anatomopathologique des mésothéliomes malins de la plèvre et des tumeurs rares du péritoine est structuré autour d'un centre de coordination (CHU de Caen, Professeur Françoise Galateau-Sallé) et de 13 centres experts régionaux (12 en France métropolitaine et un en Nouvelle-Calédonie).

Il s'articule autour d'une base de données qui intègre tous les nouveaux cas à expertiser par le réseau. Celle-ci comprend des informations sur le patient associées à des renseignements cliniques, les diagnostics des trois experts, les éventuelles demandes d'une expertise collégiale si aucun diagnostic consensuel n'a pu être établi.

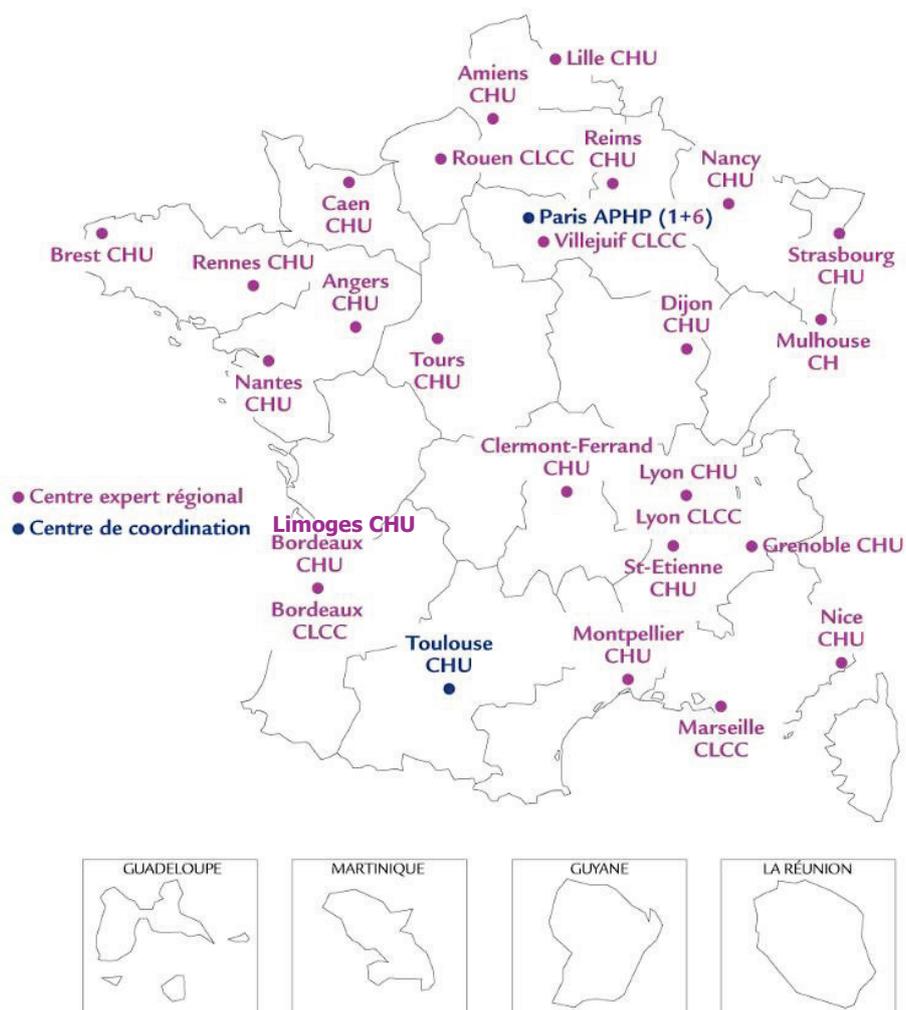
Enfin, une collaboration avec les réseaux cliniques RENAPE et MESOCLIN, respectivement dédiés aux cancers rares du péritoine et aux mésothéliomes pleuraux malins, et avec le groupe de pathologistes RENAPATH a été instaurée afin d'homogénéiser la classification histologique des mésothéliomes de la plèvre et du péritoine et d'optimiser la prise en charge des patients, tant pour le diagnostic que pour le traitement et le suivi.

❖ **Lymphomes: LYMPHOPATH**

Le réseau national anatomopathologique des lymphomes (LYMPHOPATH) est structuré autour de deux centres de coordination (CHU de Toulouse, Professeur Georges Delsol ; hôpital Henri Mondor, APHP, Professeur Philippe Gaulard) et de 32 centres experts régionaux (ouverture d'un centre expert au CHU de Limoges en 2012, pas d'activité répertoriée en 2011).

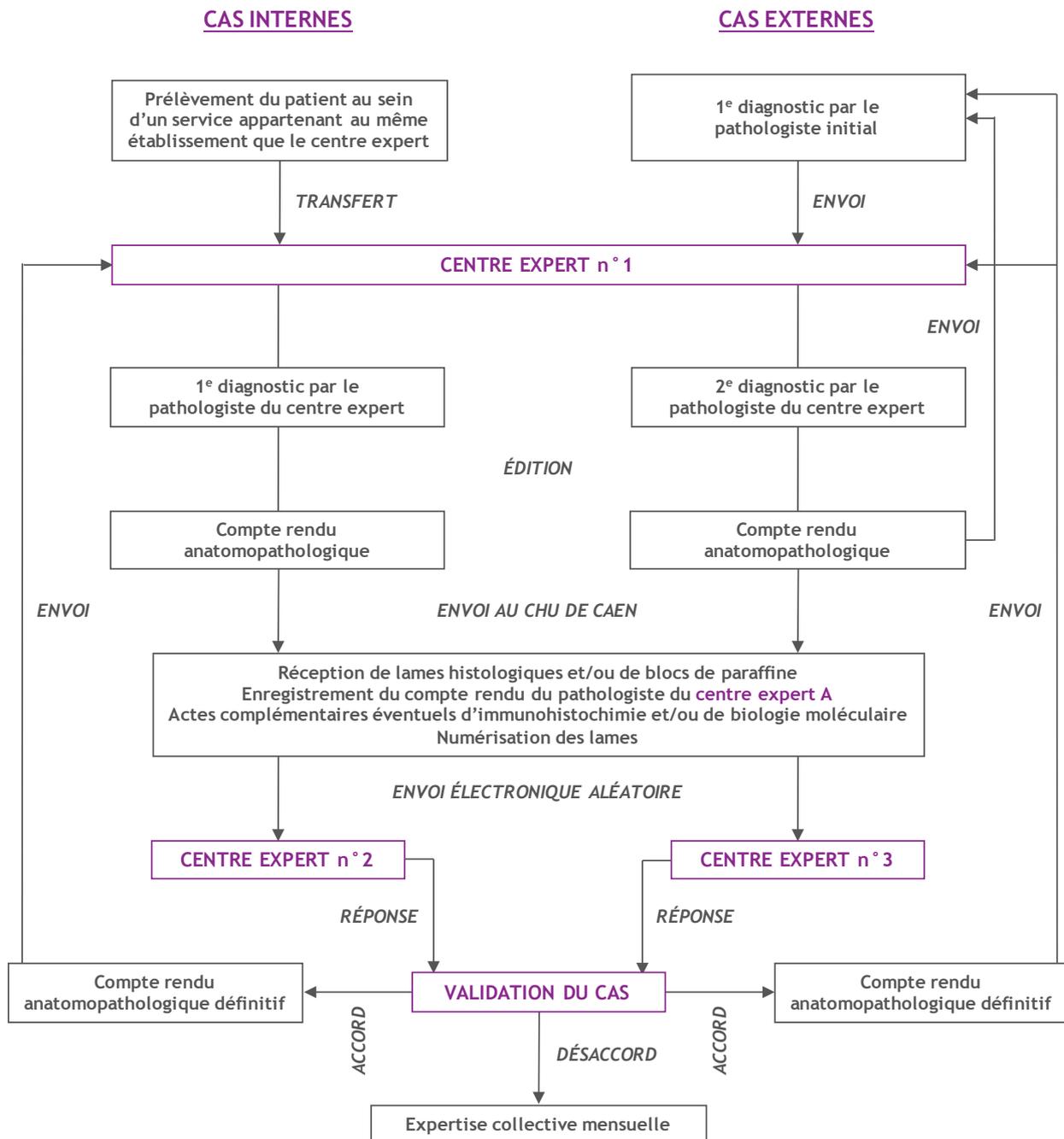
Il interagit avec les groupes coopératifs en charge des études multicentriques (notamment le Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte GELA et le Groupe Ouest-Est des leucémies aiguës et maladies du sang GOELAMS), ainsi qu'avec la SFCE (Société française des cancers de l'enfant) et la SFP (Société française de pathologie).

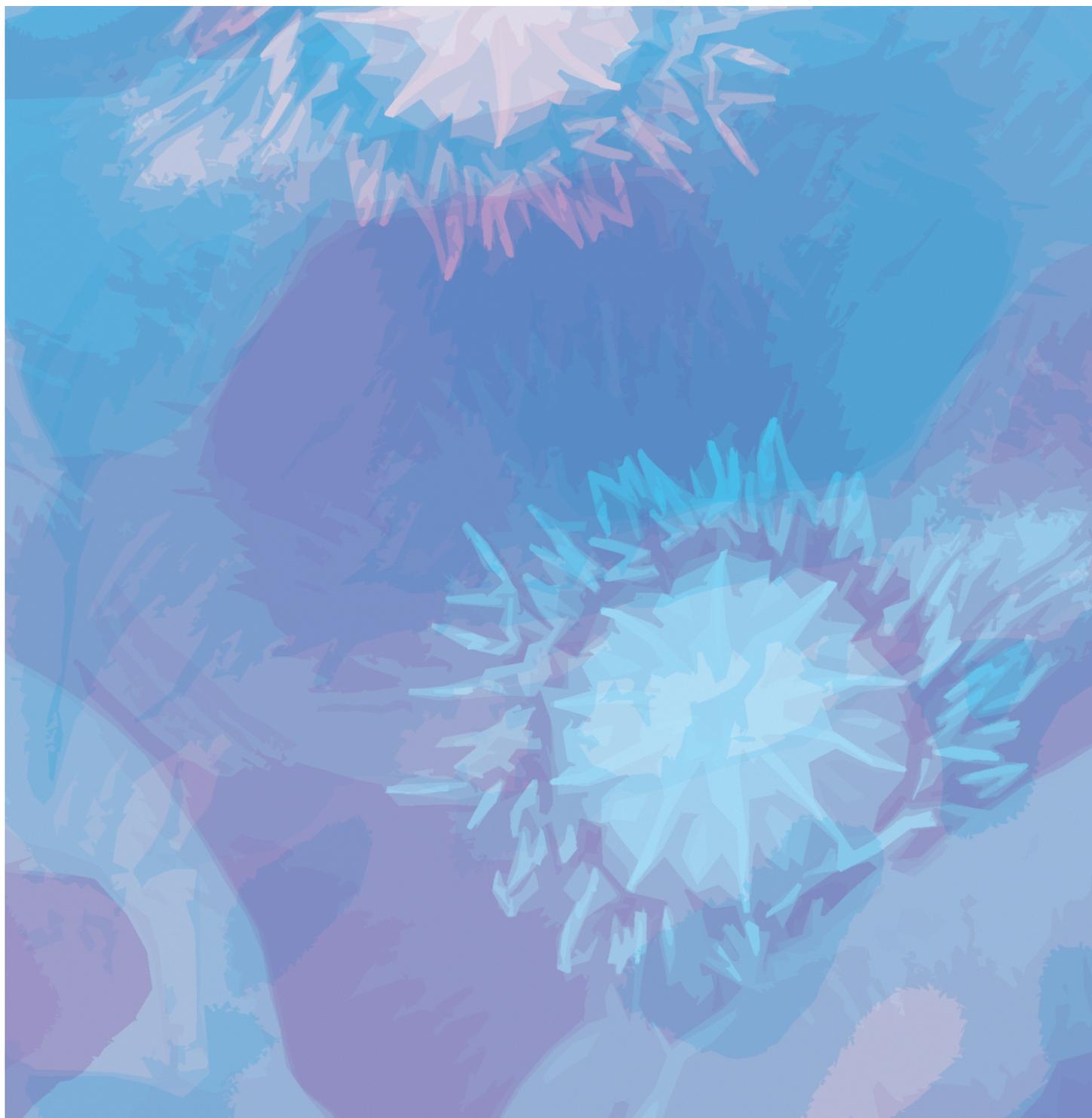
Chaque cas expertisé par le réseau est référencé au sein d'une base de données nationale sécurisée comprenant, entre autres, des éléments d'identification du patient, le lieu de prise en charge, le diagnostic de certitude établi associé au code morphologique de la tumeur (classification OMS 2008), les codes topographiques de la lésion analysée et de l'extension de la maladie, l'inclusion éventuelle dans un protocole thérapeutique. Le fonctionnement du réseau s'articule autour d'une fiche de liaison unique qui doit être annotée par le pathologiste réalisant le diagnostic initial puis par le pathologiste du centre expert effectuant la double lecture. Elle est ensuite adressée à l'un des trois attachés de recherche clinique (ARC), recrutés et directement affectés au fonctionnement du réseau, en vue d'un enregistrement standardisé au sein de la base de données nationale. La réception centralisée de cette fiche et l'enregistrement des données qui y sont inscrites conditionnent ainsi la prise en compte de l'acte d'expertise.



Plus rares que les lymphomes ganglionnaires, les lymphomes cutanés posent des problèmes diagnostiques importants et nécessitent une approche intégrant une analyse morphologique, immunohistochimique et moléculaire, ainsi qu’une confrontation avec le dossier clinique. Le diagnostic différentiel entre infiltrat réactionnel et lymphome étant difficile à établir, la démarche de certification diagnostique fait en outre appel à des connaissances de dermatopathologie inflammatoire. Pour toutes ces raisons, les pathologistes spécialistes, en collaboration avec leurs correspondants dermatologues, ont créé en 1998 la Groupe français d’étude des lymphomes cutanés (GFELC). Dans ce contexte, le réseau LYMPHOPATH a pour objectif d’apporter un soutien logistique à ce réseau existant, sans en modifier le mode de fonctionnement (mise à disposition de la base de données nationale des lymphomes, aide au suivi des dossiers d’expertise, optimisation de la gestion des ressources biologiques notamment).

4. Processus de certification anatomopathologique du diagnostic mis en œuvre par le réseau des mésothéliomes malins et des tumeurs rares du péritoine





Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren : 185 512 777
Illustrations : DR

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

BILKARDULT12