



Mesure 20
Mesure 23

SOINS ET VIE DES MALADES

NOVEMBRE 2011

Synthèse de l'activité 2010 des centres experts cliniques pour cancers rares de l'adulte

COLLECTION

Rapports & Synthèses

STRUCTURATION DE L'OFFRE
DE SOINS POUR LA PRISE
EN CHARGE DES PATIENTS
ATTEINTS DE CANCERS RARES

RAPPORT DE SUIVI DES
CENTRES EXPERTS NATIONAUX
CLINIQUES 2009

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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 : © Synthèse de l'activité 2010 des centres experts cliniques pour cancers rares de l'adulte, collection Rapports et Synthèses, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2011.

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.

Synthèse de l'activité 2010 des centres experts cliniques pour cancers rares de l'adulte

Ont participé à l'élaboration de ce bilan :

- **Jeanne-Marie BRECHOT**, chef de projet cancers rares et oncogériatrie,
Département des parcours de soins et de la vie des malades, Direction des Soins et de la
Vie des Malades, Institut National du Cancer
- **Frédérique NOWAK**, Responsable de la mission Anatomopathologie et Génétique,
Direction des Soins et de la Vie des Malades, Institut National du Cancer
- **Julien BLIN**, Mission Anatomopathologie et Génétique,
Direction des Soins et de la Vie des Malades, Institut National du Cancer
- **Stéphanie Gathion**, chef de projet analyse des données de soins,
Département des parcours de soins et de la vie des malades, Direction des Soins et de la
Vie des Malades, Institut National du Cancer

Table des matières

INTRODUCTION	5
MÉTHODES	5
1. CENTRES EXPERTS NATIONAUX CLINIQUES 2009	7
2. ACTIVITÉ DES CENTRES EXPERTS	8
3. DOUBLE LECTURE	11
3.1. RÉSEAUX ANATOMOPATHOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE	11
3.2. AUTRES GROUPES DE CANCERS RARES	11
4. RÉUNIONS DE CONCERTATIONS PLURIDISCIPLINAIRES DE RECOURS	12
5. RECOMMANDATIONS DE PRATIQUE CLINIQUE LABELLISÉES HAS-INCA	15
5.1. RÉALISÉES ET PUBLIÉES.....	15
5.2. EN COURS (PUBLICATIONS ATTENDUES 2011-2012).....	15
6. RECHERCHE	16
6.1. TUMOROTHÈQUES	16
6.2. ÉTUDES : ESSAIS CLINIQUES, ÉTUDES DE COHORTES, RECHERCHE TRANSLATIONNELLE.....	17
6.3. TAUX D'INCLUSION DANS LES ESSAIS CLINIQUES.....	18
7. SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET OBSERVATION	19
7.1. LA BASE DE DONNÉES NETSARC (WWW.NETSARC.ORG) POUR LES SARCOMES	19
7.2. LA BASE DE DONNÉES GTE/RÉNATEN POUR LES TUMEURS NEUROENDOCRINES RARES SPORADIQUES ET HÉRÉDITAIRES	19
7.3. LA BASE DE DONNÉES DES TUMEURS OLIGODENDROGLIALES DE HAUT GRADE (WWW.RESEAPOLA.COM)	19
7.4. LA BASE DE DONNÉES DES CANCERS THYROÏDIENS RÉFRACTAIRES	19
7.5. LA BASE DE DONNÉES DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES MTG	20
7.6. LA BASE DE DONNÉES PREDIR	20
7.7. LA BASE DE DONNÉES DES TUMEURS RARES DU PÉRITOINE RENAPE	20
7.8. LA BASE DE DONNÉES DES CANCERS DE LA SURRÉNALE	20
8. FORMATION ET INFORMATION	21
8.1. FORMATION	21
8.2. SITES INTERNET	21
8.3. ORPHANET.....	21
8.4. ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	21
9. FINANCEMENTS	23
10. SYNTHÈSE ET CONCLUSION	24
11. ANNEXES	26

INTRODUCTION

Sont regroupés sous le terme « cancers rares » :

- les cancers dont l'incidence est inférieure à 3 /100 000 personnes par an ;
- ou ceux nécessitant une prise en charge hautement spécialisée, du fait de leur siège particulier, de leur survenue sur un terrain spécifique ou complexe.

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.

Afin de répondre aux enjeux spécifiques posés par les cancers rares, l'INCa et la DGOS ont lancé en 2009 et 2010 deux appels à projets visant, conformément au Plan cancer 2009-2013, à structurer l'offre de soins pour une prise en charge alliant expertise et proximité. L'expertise s'appuie sur des réseaux collaboratifs entre un ou des centres experts au niveau national et les centres experts régionaux ou interrégionaux. Les centres experts très spécialisés et les équipes de cancérologie des établissements de santé autorisés à traiter le cancer ont pour objectifs de structurer des filières de soins optimisées visant à assurer au patient la prise en charge la plus adéquate dès le diagnostic initial. Les associations de patients ont vocation à participer réellement dans cette structuration.

Les missions respectives des centres experts nationaux et régionaux figurent en Annexe 1.

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. En 2010, la structuration s'est poursuivie pour 7 autres groupes de cancers rares.

MÉTHODES

Ce premier bilan présente le suivi à 1 an des huit organisations pour cancers rares structurées en 2009. Il a été rédigé à partir :

- des réponses à un questionnaire de suivi couvrant l'année 2010,
- des présentations et discussions de la première réunion de suivi, qui s'est tenue en mars 2011, réunissant l'ensemble des coordonnateurs des centres experts nationaux et des réseaux anatomopathologiques de référence.
- Des rencontres avec chacun des coordonnateurs principaux des centres experts nationaux, qui se sont déroulées en octobre 2011.

Il a pour but d'informer la DGOS, l'Inserm (Orphanet), l'ensemble des médecins responsables des différents centres experts régionaux ou interrégionaux (appel à projets 2009), mais également les coordonnateurs des centres experts cancers rares sélectionnés à la suite de l'appel à projets 2010, et plus largement l'ensemble de la communauté médicale des

oncologues, radiothérapeutes, spécialistes d'organe, chirurgiens et les médecins généralistes, et les associations de patients concernées.

Ce rapport devrait permettre d'accroître l'information des acteurs de santé sur ces organisations spécifiques et renforcer la collaboration entre les équipes très spécialisées de ces centres experts et les équipes de cancérologie intervenant dans les établissements autorisés à traiter le cancer.

1. CENTRES EXPERTS NATIONAUX CLINIQUES 2009

Tableau 1 Liste des centres experts nationaux

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
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade POLA	Pr Jean-Yves Delattre	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP CHU Marseille	32
Cancers de la thyroïde réfractaires TUTHYREF	Pr Martin Schlumberger	Institut Gustave Roussy, Villejuif	39
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-HP : assistance publique-hôpitaux de Paris

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

La liste des centres experts et des médecins responsables de ces centres 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>

2. ACTIVITÉ DES CENTRES EXPERTS

L'incidence annuelle par groupes de cancers rares qui est présentée dans le tableau ci-après a été estimée par les coordonnateurs à partir de données de la littérature. L'observation des cancers rares dans les différents centres experts devrait permettre d'affiner ces données dans les prochaines années.

L'évaluation de l'activité est basée sur le recensement du nombre de nouveaux patients atteints du groupe de cancers rares concernés et enregistrés dans la base de données nationale. Néanmoins, au terme de ce premier suivi, quelques réserves doivent être faites sur ces données :

- il n'a pas toujours été possible de faire la distinction entre les nouveaux patients et les patients discutés pour la première fois en RCP de recours. Ceci est d'autant plus vrai pour deux pathologies : les cancers thyroïdiens réfractaires et les tumeurs neuroendocrines malignes. En effet, les patients sont longtemps peu ou non évolutifs et ne sont souvent présentés en RCP de recours qu'au moment d'un échappement thérapeutique ou d'une poussée évolutive.
- Ce premier enregistrement des données des patients recensés en 2010 n'était pas encore achevé dans tous les centres en mars 2011 au moment de la réponse au questionnaire de suivi.

Tableau 2 Cancers rares concernés par cette structuration, incidence estimée et cas recensés

Groupe de cancers rares	Cancers rares	Incidence estimée par an	Activité
Sarcomes des tissus mous et des viscères	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) Liposarcomes Léiomyosarcomes Autres sarcomes différenciés Sarcomes peu différenciés Sarcomes inclassés Sarcomes pulmonaires, cardiaques, autres viscères Tumeurs desmoïdes	4 000	2720*
Tumeurs neuroendocrines (TE) malignes rares sporadiques et héréditaires	TE digestives et pancréatiques TE bronchiques de type carcinoïdes typiques et atypiques et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules Carcinomes endocrines thymiques Tumeurs endocrines autres (vessie, rein, peau...) Carcinomes médullaires de la thyroïde Paragangliomes malins non surrenaliens sporadiques et paragangliomes familiaux	1 200	1350
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	Oligodendrogliomes anaplasiques Oligo-astrocytomes anaplasiques Glioblastomes à composante oligodendrogiale	600	120** { 150 300 150
Cancers de la thyroïde réfractaires	Cancers papillaires et folliculaires réfractaires à l'iode 131 Cancers médullaires métastatiques Cancers anaplasiques	400	156
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	Môle invasive Choriocarcinome Tumeur du site d'implantation Tumeur trophoblastique épithélioïde	180	103
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) et prédispositions héréditaires au cancer du rein	Maladie de VHL Cancer papillaire héréditaire de type 1 Syndrome de Birt-Hogg-Dubé Léiomyomatose héréditaire avec cancer papillaire du rein Cancer sur rein à cellules claires lié à des translocations Formes familiales de cancer du rein à cellules claires non liées au gène VHL Sclérose tubéreuse de Bourneville et cancer du rein Diabète MODY 5 et cancer du rein	160 à 240	52
Tumeurs rares du péritoine	Pseudomyxome Mésothéliomes péritonéaux Carcinomes séreux primitifs du péritoine Tumeurs desmoplastiques péritonéales Psammocarcinomes péritonéaux	130 à 180	119
Cancers de la surrénale	Corticosurrénalome Pheochromocytome malin Paragangliomes malins	100 à 150	229***

*Nombre de cas confirmés par la double lecture dans le réseau partagé clinique Netsarc et le réseau anatomopathologique de référence des sarcomes des tissus mous et des viscères, avec 2 123 sarcomes hors GIST (gastrointestinal stromal tumors), 439 GIST et 158 tumeurs desmoïdes.

**Ce centre expert national s'est volontairement limité la première année aux oligodendrogliomes anaplasiques dont l'incidence estimée est de 150 nouveaux patients par an en France. La double lecture des 120 cas adressés a permis de confirmer le diagnostic chez 61 patients.

*** Ce chiffre regroupe les nouveaux patients atteints de corticosurrénalome (78) et de pheochromocytomes et paragangliomes (151), sans que le centre expert national ne distingue actuellement les patients atteints de pheochromocytomes et paragangliomes malins (concernés par la structuration cancers rares) des patients atteints de pheochromocytomes et paragangliomes bénins.

Ainsi, 4 800 patients atteints de cancers rares ont bénéficié en 2010 de l'organisation qui se met en place *via* les centres experts, soit une couverture estimée de 68 % environ dès cette première année.

Constats

Ces données doivent être interprétées avec réserve. L'incidence estimée par an n'était basée sur aucune donnée précise de la littérature. L'activité du centre dédié aux cancers de la surrénale est surestimée : elle correspond à l'activité « tumeurs de la surrénale », sans qu'il soit possible de préciser la part liée aux tumeurs malignes.

3. DOUBLE LECTURE

3.1. Réseaux anatomopathologiques de référence

La synthèse de l'activité 2010 de la double lecture des cancers rares de l'adulte dans le cadre des réseaux anatomopathologiques de référence (sarcomes des tissus mous et des viscères, tumeurs neuroendocrines malignes sporadiques et héréditaires, mésothéliomes pleuraux mains et tumeurs rares péritonéales) et de la double lecture des lymphomes fait l'objet d'un rapport spécifique car bénéficiant d'un financement dédié (http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/7620-synthese-de-lactivite-2010-de-double-lecture-des-cancers-rares-de-ladulte-et-des-lymphomes).

3.2. Autres groupes de cancers rares

L'organisation de la double lecture, intégrée au réseau clinique, diffère selon les pathologies.

Elle est systématique et centralisée pour les tumeurs oligodendrogiales de haut grade, associée à un typage immunohistochimique et moléculaire. Le diagnostic initial est fait le plus souvent dans un centre expert régional disposant d'une structure neurochirurgicale. Cent-vingt cas ont été relus, pour un diagnostic final de 61 oligodendrogliomes anaplasiques. L'ensemble des lames adressées pour double lecture est validée de façon collégiale *in fine* par 4 pathologistes.

Concernant les tumeurs trophoblastiques gestationnelles, 420 cas ont bénéficié d'une double lecture, sur les 517 cas enregistrés. Mais ces chiffres incluent les 375 cas de môle hydatiforme, et le résultat de ces doubles lectures ne permet pas de préciser combien de cas de môles hydatiformes invasives ont pu être finalement identifiées par cette double lecture, ou combien de cas de môles dites invasives se sont révélées en fait bénignes.

Les 39 cas de tumeurs péritonéales ont été relus, avec une discordance majeure notée dans 5 cas, conduisant à une modification de prise en charge. Le rapprochement entre les pathologistes experts de RENAPE et du réseau anatomopathologique de référence MESOPATH est en cours, mais aucune donnée n'est disponible à ce jour pour évaluer le bénéfice de ce rapprochement.

Pour les cancers surrenaliens, on dénombre 91 doubles lectures pour corticosurréalome (13 cas réalisés en dehors de COMETE), et 51 doubles lectures pour phéochromocytomes/paragangliomes. Le taux de discordance majeure, conduisant à une modification de la prise en charge du patient, est de 10 % pour les corticosurréalomes (9 cas sur 91) et de 2 % pour les phéochromocytomes et paragangliomes (1 cas sur 51).

Constats

La clarification des circuits de double lecture est à prévoir. L'analyse des résultats devra permettre d'évaluer l'apport de cette double lecture dans les différents groupes de cancers rares.

4. RÉUNIONS DE CONCERTATIONS PLURIDISCIPLINAIRES DE RECOURS

Des réunions de concertations 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 régionale, interrégionale ou nationale est considérée comme une RCP de recours. Il en est de même pour les tumeurs oligodendrogiales. Cet item devra être précisé dans le prochain questionnaire de suivi.

Les RCP de recours concernent trois types de patients :

- les nouveaux patients, discutés dès leur prise en charge initiale ;
- 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 aussi comme « nouveaux » ;
- les patients déjà enregistrés et suivis dans un centre expert, mais présentés à nouveau en RCP de recours en raison d'une évolution (comptabilisés comme « patients 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 2010, on dénombre environ 3 500 (72 %) **nouveaux cas de patients discutés en RCP de recours**.

Tableau 3 Nombre de nouveaux cas de patients présentés en RCP de recours régionale ou nationale

Groupe de cancers rares	Activité	Nombre nouveaux patients présentés en RCP de recours régionale	Nombre de nouveaux patients présentés en RCP de recours nationale (%)
Sarcomes des tissus mous et des viscères	2 720		1 600 (58 %)
Tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires	1 350	1332*	18
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	61	60	1
Cancers de la thyroïde réfractaires	156		156 (100 %)
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	103		103 (100 %)
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) et prédispositions héréditaires au cancer du rein	52		21 (40%)
Tumeurs rares du péritoine	119		119 (100%)
Cancers de la surrénale	229**		74**

*Ce chiffre regroupe les nouveaux patients et les patients présentés pour la première fois en RCP de recours

** Ce chiffre regroupe les nouveaux patients atteints de corticosurrénalome (78) et de phéochromocytomes et paragangliomes (151), sans que le centre expert national ne distingue actuellement les patients atteints de phéochromocytomes et paragangliomes malins (concernés par la structuration cancers rares) des patients atteints de phéochromocytomes et paragangliomes bénins.

Des consultations pécifiques 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.

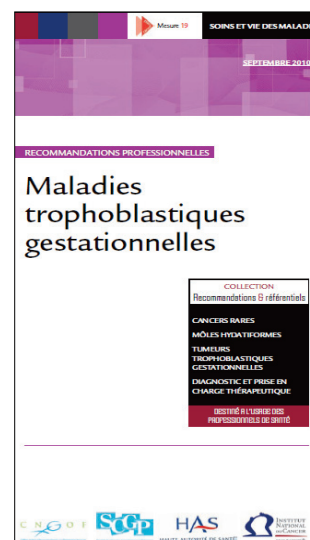
Constats

- On note à ce jour un certain nombre de freins, qui devront être levés dans les prochains suivis.
- Le nombre de patients présentés dans chacune des RCP de recours régionales n'est pas actuellement disponible pour les cas de sarcomes des tissus mous et des viscères, de tumeurs neuroendocrines et la maladie de von Hippel-Lindau. Or, concernant les tumeurs neuroendocrines, le recours régional est le plus courant, le recours national une exception.
- Tous les patients discutés en RCP régionale pour un cancer thyroïdien ou une tumeur de la surrénale sont comptabilisés, et non les seuls cancers thyroïdiens réfractaires ou les seules tumeurs malignes de la surrénale devant bénéficier de ces RCP « de recours ».
- Enfin, on ne peut, à ce stade, faire la distinction entre les nouveaux patients et les patients suivis dans les différents centres experts régionaux.

5. RECOMMANDATIONS DE PRATIQUE CLINIQUE LABELLISÉES HAS-INCa

5.1. Réalisées et publiées

- Un des centres experts a finalisé en septembre 2010 la rédaction de recommandations de pratique clinique labellisées HAS/INCa (Haute Autorité de santé/Institut national du cancer): il s'agit des recommandations pour les maladies trophoblastiques gestationnelles.
- Ce document est en ligne sur le site de l'INCa et sur le site de la HAS (<http://www.has-sante.fr>).
- Une partie importante des recommandations « cancérologie digestive : pratiques chirurgicales », labellisées HAS/INCa en février 2009, est consacrée au pseudomyxome péritonéal (http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1706-090423recochirdigestivesfcdcourtpdf).



5.2. En cours (publications attendues 2011-2012)

Sont en cours de rédaction les recommandations de pratique clinique pour :

- les phéochromocytomes et paragangliomes malins ;
- les corticosurrénales ;
- les sarcomes des tissus mous et des viscères (actualisation).

À l'INCa, le département des recommandations pour les professionnels de santé propose un accompagnement méthodologique, à débiter dès l'initiation du projet (recommandations@institutcancer.fr)

6. RECHERCHE

Chacun des 8 centres experts cliniques nationaux a identifié une ou plusieurs équipes de recherche avec la(les)quelle(s) il interagit, pour favoriser l'émergence de travaux de recherche sur ces cancers rares, que ce soit en recherche fondamentale, translationnelle ou clinique.

6.1. Tumorothèques

Le pourcentage de cas ayant fait l'objet d'un prélèvement pour tumorothèque au niveau national varie de 4 à 100 % dans les différents centres experts.

Tableau 4 Nombre de patients avec échantillon(s) biologique(s) placé(s) en tumorothèque

Cancers rares	Nombre de nouveaux patients et % de cas ayant fait l'objet d'un prélèvement pour tumorothèque
Sarcomes tissus mous et viscères	854 (25,7 %)
Tumeurs neuroendocrines	ND
Oligodendrogliomes	61 (100 %)
Cancers de la thyroïde réfractaires	25 (16 %)
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	15 (16 %)
VHL/cancer du rein	16 (31 %)
Tumeurs rares du péritoine*	72 (60,5 %)
Cancers de la surrénale	229** (100 %)

ND : non disponible
*participation de 5 centres experts : IGR, HCL, CLCC Val d'Aurelle, CLCC Claudius Regaud, CHU Nice)
**comprend les tumeurs bénignes et les cancers de la surrénale

Il importera à l'avenir de différencier les tumorothèques à visée sanitaire, établies en fonction des indications de cryopréservations (http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/5319-charte-ethique-des-tumorothèques-2006-reedition-2010) où l'exhaustivité sera de mise, des tumorothèques destinées à la recherche.

Le nombre d'études engagées à partir de ces prélèvements par les centres experts devra être également précisé dans le futur.

6.2. Études : essais cliniques, études de cohortes, recherche translationnelle

Vingt-sept études ont été initiées en 2010 pour les 8 pathologies concernées.

Le tableau ci-dessous est extrait des différents questionnaires de suivi, où une liste exhaustive des études menées dans les centres experts est fournie, sans précision sur leur date d'initiation (souvent très antérieures à la structuration en centres experts). Seules les études initiées en 2010 sont listées.

Tableau 5 Type d'études initiées en 2010 sur les cancers rares

Cancers rares	Études initiées en 2010
Sarcomes des tissus mous et des viscères	8 essais cliniques académiques (1 STIC, 4 PHRC, 3 essais de phase II, 2 de phase III) 1 essai clinique industriel
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	1 essai clinique industriel (de phase 1-2)
Tumeurs oligodendrogiales de haut grade	1 étude de cohorte 3 études de recherche translationnelle
Cancers thyroïdiens réfractaires	3 essais cliniques industriels (1 de phase 2, 2 de phase 3)
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	1 étude de cohorte 1 étude de recherche translationnelle
Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	1 essai clinique académique (de phase 2) 3 études de recherche translationnelle
Tumeurs rares du péritoine	Aucune
Cancers de la surrénale	1 essai clinique académique PHRC 2010 2 études de cohorte 1 étude de recherche translationnelle

Constats

La lisibilité de l'activité recherche est difficile à ce stade, ne pouvant bien sûr se limiter au nombre d'études initiées dans l'année.

La comparaison avec le registre des essais cliniques INCa montre de nombreuses discordances : plusieurs essais du registre non listés dans les centres experts, plusieurs essais non répertoriés dans le registre.

Enfin, il est difficile à ce stade d'évaluer la valeur ajoutée de l'organisation en centres experts dans la conduite de ces études, d'autant que plusieurs coordonnateurs s'appuient sur l'organisation déjà mise en place à la phase pilote.

6.3. Taux d'inclusion dans les essais cliniques

Il varie selon les pathologies. Il est de 32,6 % (51 patients) pour les patients atteints d'un cancer thyroïdien réfractaire, de 12 % (465 patients) pour les patients atteints d'un sarcome des tissus mous ou des viscères, de 8,6 % (117 patients) pour les patients atteints d'une tumeur neuroendocrine maligne sporadique ou héréditaire.

Aucun patient porteur d'une tumeur oligodendrogliale de haut grade, d'une tumeur trophoblastique ou d'une tumeur rare du péritoine n'a été inclus dans un essai clinique, ou aucun essai clinique n'est ouvert pour ces pathologies à l'heure actuelle. Le taux d'inclusion des patients avec cancer de la surrénale n'est pas interprétable pour les raisons précédemment exposées.

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.

La contribution à ces recherches de la structuration en centres experts pour cancers rares est difficile à évaluer, d'autant qu'il existe un décalage entre le financement et le temps nécessaire pour la publication. Les publications de haut niveau recensées soulignent l'implication des coordonnateurs et de leurs équipes mais le lien avec la structuration en centres experts n'est pas toujours évident. Le positionnement européen, voire international, est clair pour les sarcomes des tissus mous et des viscères, les cancers thyroïdiens, les cancers de la surrénale, la maladie de von Hippel-Lindau.

7. SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET OBSERVATION

Les centres experts nationaux ont mis en place à la date de point de mars 2011 une base de données pour le recensement et le suivi des patients atteints de cancers rares. L'enregistrement des cas dans ces bases de données est en cours pour 2010 et ne permet pas encore une analyse des caractéristiques des patients.

7.1. La base de données NETSARC (www.netsarc.org) pour les sarcomes

Élaborée préalablement et bénéficiant à ce titre d'une forte antériorité, elle 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, la première thématique étant commune aux deux bases de données des deux réseaux.

Un total de 4 339 patients est déjà enregistré dans NETSARC. L'analyse des 1 600 premiers nouveaux patients enregistrés en 2010 montre un sexe ratio de 1 (799 hommes, 801 femmes). La répartition histologique est la suivante : 66 % de sarcomes hors GIST, 6 % de GIST, 3 % de tumeurs desmoïdes, 4 % de tumeurs à malignité intermédiaire, 3 % de tumeurs malignes non sarcomateuses, 14 % de tumeurs conjonctives bénignes, 4 % autres. Douze pour cent des patients sont métastatiques d'emblée.

Les motifs de la présentation en RCP sarcomes sont dans 8 % des cas pour avis diagnostique, dans 63 % des cas pour décision de traitement, dans 21 % des cas pour le suivi de traitement, dans 6 % des cas pour surveillance (dans 2 % des cas : motif non renseigné).

7.2. La base de données GTE/RENATEN pour les tumeurs neuroendocrines rares sporadiques et héréditaires

Mise en place sur le plan national dès 2007, elle est en cours de réorganisation, avec implémentation de la base au niveau régional dans chacun des centres experts. Un total de 5 200 patients est enregistré à ce jour, dont 774 cas enregistrés en 2010.

7.3. La base de données des tumeurs oligodendrogiales de haut grade (www.reseaupola.com)

Elle comprend actuellement les données de 61 nouveaux patients enregistrés en 2010 : l'âge moyen est 40 ans, et l'on compte 57 % d'hommes. Une co-délétion 1p19q, recherchée de façon systématique, est présente dans 84 % des cas. Le traitement est déterminé par la présence ou non de cette co-délétion : radiothérapie seule en cas de co-délétion, association de radiothérapie et de chimiothérapie par témozolomide en absence de co-délétion.

7.4. La base de données des cancers thyroïdiens réfractaires

Elle a d'ores et déjà permis l'enregistrement des données de 365 patients présentés en RCP de recours en 2009 ou 2010.

Les caractéristiques de ces patients sont les suivantes : âge moyen 61 ans, 48 % d'hommes, 34 % métastasés d'emblée.

La répartition histologique est la suivante : 37 % de carcinomes papillaires, 17 % de carcinomes vésiculaires, 11,5 % de carcinomes peu différenciés, 21 % de carcinomes médullaires, 4% de carcinomes anaplasiques, 13 % autres.

Le caractère « réfractaire » survient en moyenne 7 ans après le traitement initial, 4 ans après l'apparition d'un premier site métastatique.

7.5. La base de données des maladies trophoblastiques gestationnelles MTG

Les données de 115 nouvelles patientes diagnostiquées en 2010 avec tumeurs trophoblastiques gestationnelles sont enregistrées et se répartissent ainsi: 108 môles invasives ou choriocarcinomes (le diagnostic de ces tumeurs étant le plus souvent uniquement biologique, il n'est pas possible de préciser la répartition exacte entre ces deux pathologies), et 7 tumeurs du site d'implantation. Le traitement institué en première ligne (monochimiothérapie ou polychimiothérapie) devra figurer dans les prochains rapports de suivi, afin d'améliorer l'observation de ce groupe de patientes.

7.6. La base de données PREDIR

Elle a été mise en place depuis 1992 pour la maladie de von Hippel-Lindau et depuis 2002 pour les autres pathologies. Les données de 1 038 patients sont enregistrées dans cette base, incluant les 52 nouveaux patients vus en 2010. Les cas se répartissent ainsi : 851 patients ont une maladie de von Hippel-Lindau, 65 une léiomyomatose avec cancer papillaire du rein, 58 un syndrome de Birt-Hogg-Dubé, 56 une forme familiale de cancer à cellules claires à gène inconnu et 8 un cancer papillaire héréditaire de type 1.

7.7. La 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 596 patients. L'analyse globale de cette base montre que les cas se répartissent ainsi : 64 % de pseudomyxomes péritonéaux, 25 % de mésothéliomes péritonéaux, 7 % de carcinomes séreux du péritoine, 3 % de tumeurs desmoplastiques péritonéales, 1 % de psammocarcinomes péritonéaux.

7.8. La base de données des cancers de la surrénale

Deux bases de données européennes regroupent les cas de **corticosurrénales** d'une part (ENS@T-ACC), les cas de **phéochromocytomes et paragangliomes** d'autre part (ENS@T-phéo). Elles sont associées à des collections de prélèvements tumoraux. Les centres experts nationaux et régionaux des cancers de la surrénale participent à l'implémentation de ces deux bases. Cent-quinze patients sont enregistrés à ce jour dans la base corticosurrénales, dont 71 % de femmes.

8. FORMATION ET INFORMATION

8.1. 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...

8.2. Sites internet

Des sites internet dédiés ont été élaborés par 6 centres experts.

Tableau 6 Sites internet des réseaux cancers rares

Groupe de cancers rares	Site internet
Sarcomes des tissus mous et des viscères	www.netsarc.org
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	www.SFendocrino.org (renaten.org)
Cancers de la thyroïde réfractaires	www.tuthyref.com
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	www.mole-chorio.com
Tumeurs rares du péritoine	www.amarape.com/presentation_renape.html
Cancers de la surrénale	www.incacomete.org

Ils diffusent aux soignants, aux patients et au grand public une information de qualité actualisée.

8.3. Orphanet

Dans le cadre d'une collaboration INCa-Orphanet, deux des centres experts nationaux ont rédigé en 2010 des résumés destinés à enrichir l'encyclopédie des professionnels mise en ligne par Orphanet : il s'agit du centre expert des tumeurs rares du péritoine et du centre expert des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. L'annexe 1 liste les textes disponibles sur le site Orphanet.

Ces textes de synthèse, coproduits avec l'INCa, sont mis en ligne sur le site Orphanet, assortis d'un annuaire détaillant pour chaque groupe de cancers rares les centres experts, les laboratoires de diagnostic, les recherches en cours dont les essais cliniques, et les associations de malades.

8.4. Associations de patients

Des échanges existent entre plusieurs centres experts nationaux et des associations de patients, qui participent à la dynamique des structurations mises en place.

Tableau 7 Collaborations entre centres experts et associations de patients affichées à ce jour

Groupe de cancers rares	Associations de patients
Sarcomes des tissus mous et des viscères	<p>Ensemble contre le GIST : www.ensemblecontrelegist.org</p> <p>SOS desmoïde : www.sos-desmoide.asso.fr</p> <p>Association Info sarcomes : www.infosarcomes.org</p> <p>Sarcoma Patients Association Euro Net : www.sarcoma-patients.eu</p>
Tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires	<p>AFNEM France : association française des néoplasies endocriniennes multiples : www.afnem.fr</p> <p>APTED : association des patients porteurs de tumeurs endocrines digestives http://apted.fr</p>
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	<p>GFME : Glioblastome Association Michèle Esnault : gfme.free.fr</p> <p>ARTC : Association pour la recherche sur les Tumeurs Cérébrales : www.artc.asso.fr</p> <p>ARTC-Sud : www.artcsud.asso.fr</p>
Cancers de la thyroïde réfractaires	Association Vivre sans Thyroïde : www.forum-thyroide.net
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	<p>AMARAPE : Association nationale contre les maladies rares du péritoine : www.amarape.com</p> <p>PMP Awareness INC : Promoting awareness of PMP (PseudoMyxoma Peritonei), appendiceal cancer and other peritoneal surface malignancies: www.pmpawareness.org</p> <p>PMP Research Foundation : www.pmpcure.org</p>
Cancers de la surrénale	<p>Association Surrénales</p> <p>Association Phéo Para Alliance : www.pheo-para-alliance.org</p>
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.

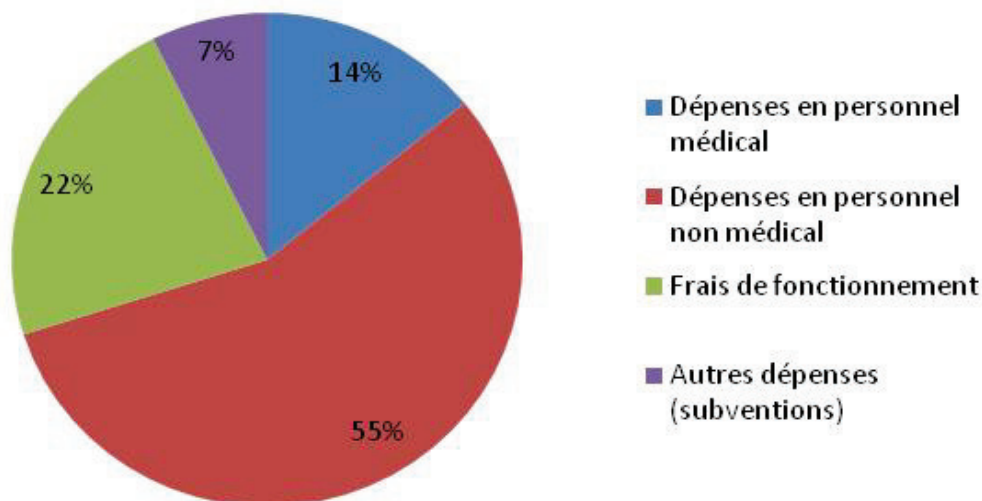
Constats

Le rapport d'activité ne prévoyait pas de recueil de l'avis des associations de patients. Les prochains rapports comprendront un recueil spécifique d'activité de ces associations.

9. FINANCEMENTS

Le montant total du financement de ces huit centres experts cliniques en 2010 a été de 1 800 000 euros. La figure 1 schématise la répartition des dépenses.

Figure 1 Répartition des dépenses



Quatre des 8 centres experts nationaux ont recruté du personnel médical spécifiquement dédié à la coordination de cette structuration : il s'agit des centres pour les tumeurs oligodendrogiales de haut grade, pour les cancers thyroïdiens réfractaires, pour la maladie de von Hippel-Lindau et autres prédispositions héréditaires au cancer du rein, et pour les cancers de la surrénale.

Sept de ces centres ont recruté des attachés de recherche clinique et certains les ont mutualisés sur l'ensemble des centres experts régionaux. Un centre a recruté un conseiller en génétique.

Le centre expert national pour les cancers thyroïdiens réfractaires a reversé à chacun des centres experts régionaux un montant équivalent à deux vacations de technicien de recherche clinique (et une vacation pour les DOM/TOM)(budget subventions).

Certains centres ont fait état de difficultés, soit dans l'obtention des financements, soit dans le recrutement de personnel.

10. SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Ce bilan, après un an de structuration pour cancers rares de l'adulte, est positif et confirme les premières avancées :

- la participation des centres experts régionaux pour la présentation des dossiers en RCP de recours, pour la participation aux tumorothèques et l'inclusion dans les essais cliniques ;
- 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 7 des 8 pathologies ;
- l'élaboration de recommandations nationales en cours ;
- un positionnement européen, voire international pour les sarcomes des tissus mous et des viscères, les cancers de la thyroïde, les cancers de la surrénale et la maladie de von Hippel-Lindau.

On note toutefois un certain nombre d'ajustements nécessaires :

1. Concernant les bases de données : celles-ci doivent permettre de tracer l'activité dédiée des centres à ces cancers rares. Ainsi, concernant les cancers de la surrénale, les données concernant les phéochromocytomes malins et paragangliomes malins devront pouvoir être extraites de la base et faire l'objet d'une analyse spécifique.
2. Concernant le champ des centres experts : certaines pathologies peuvent relever de plusieurs de ces organisations pour cancers rares. Ainsi, les paragangliomes malins peuvent être discutés dans le réseau cancers surrénale et le réseau tumeurs neuroendocrines malignes. Ces situations devront être clarifiées pour être comprises des patients et des médecins les prenant en charge.
3. Concernant les fiches RCP : les items à renseigner dans les fiches RCP élaborées par le centre expert national pour un cancer rare donné diffèrent de celles de la fiche RCP diffusée par le réseau régional de cancérologie, et de la fiche RCP élaborée par les 3C.
4. Pour accéder à la labellisation HAS-INCa des recommandations de bonne pratique, un cadrage conjoint avec l'INCa ainsi que les modalités d'accompagnement dès le début de leur rédaction doivent être prévues.

La structuration qui s'est poursuivie en 2010, a permis d'identifier sept autres groupes de cancers rares.

Tableau 8 Liste des centres experts nationaux cliniques structurés en 2010

Cancers rares Structuration 2010	Coordonnateur national	Centre expert national (un ou plusieurs sites)
Cancers ORL rares Réseau REFCOR	Dr François Janot	Institut Gustave Roussy, Villejuif Hôpital Tenon, AP-HP
Lymphomes cutanés Réseau GFELC	Pr Martine Bagot	Hôpital Saint-Louis, AP-HP
Cancers rares de l'ovaire	Dr Isabelle Ray- Coquard	Centre Léon Bérard, Lyon Hôtel Dieu, AP-HP Institut Gustave Roussy, Villejuif
Cancers survenant pendant une grossesse Réseau CALG	Pr Roman Rouzier	Hôpital Tenon, AP-HP Hôpital Cochin, AP-HP Institut Gustave Roussy, Villejuif
Lymphomes primitifs du système nerveux central Réseau LOC	Pr Khê Hoang-Xuan	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP Institut Curie, Paris
Lymphomes associés à la maladie coeliaque Réseau CELAC	Pr Christophe Cellier	Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP Hôpital Necker, AP-HP
Thymomes malins et carcinomes thymiques	Dr Benjamin Besse	Institut Gustave Roussy, Villejuif Hospices civils de Lyon

AP-HP : assistance publique-hôpitaux de Paris

Un troisième appel à projets concernant cette structuration pour cancers rares de l'adulte a été lancé en 2011.

Le suivi annuel de l'ensemble de ces centres sera poursuivi, avec publication des rapports d'activité. Certains indicateurs du questionnaire de suivi adressé par l'INCa à chaque centre expert national seront affinés pour permettre de valoriser au mieux l'activité de ces centres.

En conclusion, il est à noter, à un an de la mise en place de cette organisation, une très forte motivation et implication des coordonnateurs des centres experts nationaux et de tous les responsables des centres experts régionaux ou interrégionaux, ainsi qu'une adhésion croissante des autres professionnels de santé et des patients à ce dispositif.

11. ANNEXES

Annexe 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

Annexe 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

Annexe 3 Résumés publiés dans l'encyclopédie Orphanet pour professionnels concernant ces cancers rares :

Tumeurs rares du péritoine

Maladie gélatineuse du péritoine

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=26790

Léiomyomatose péritonéale disséminée

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=71274

Mésothéliome péritonéal malin

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=168811

Carcinome péritonéal primitif

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=168829

Mésothéliome kystique du péritoine

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=168816

Tumeur desmoplastique à petites cellules

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=83469

Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

ID 14500 Môle hydatiforme

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=99927

ID 10790 Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=59305

ID 14498 Môle invasive

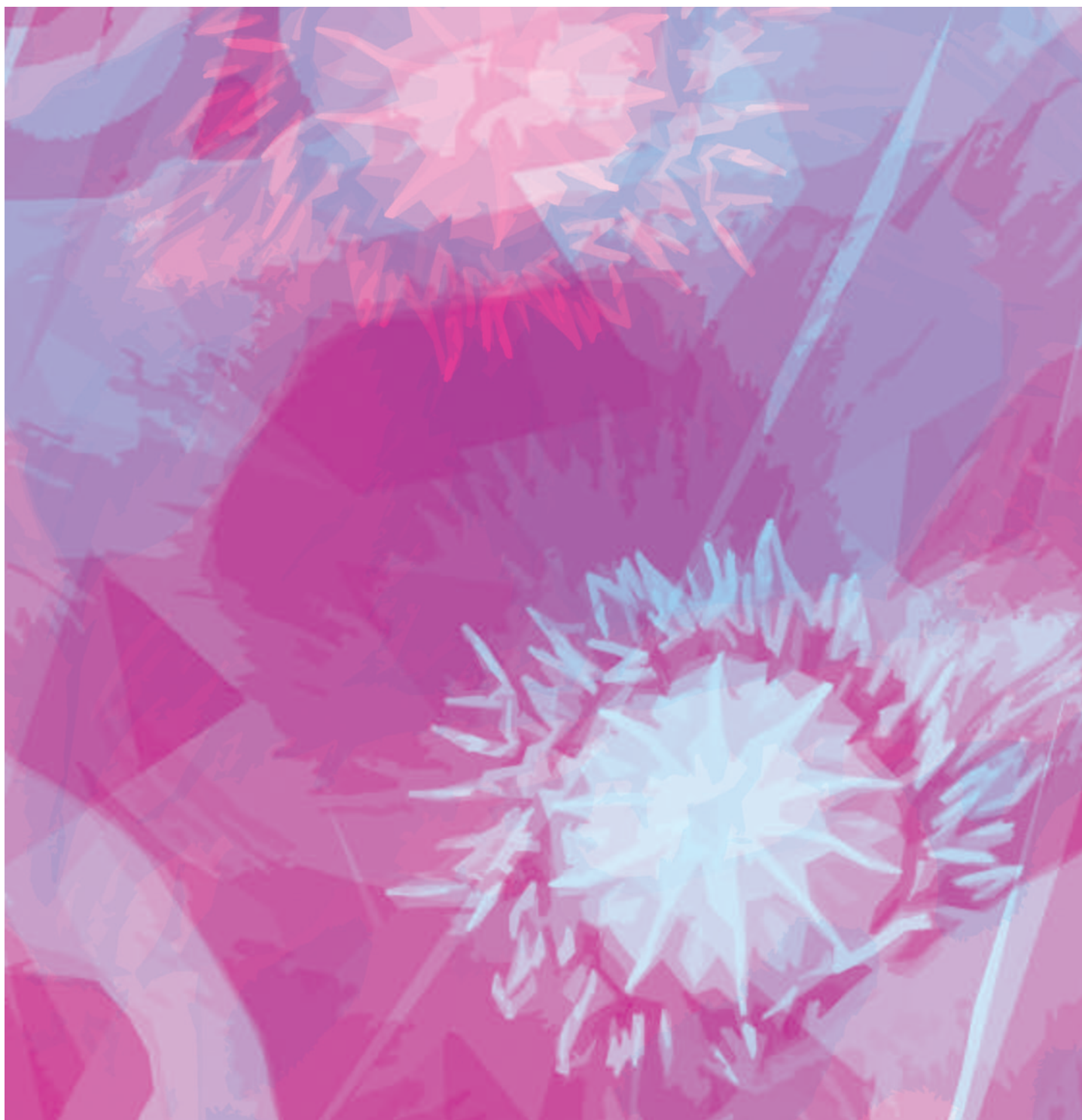
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=99925

ID 14499 Chorioncarcinome

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=99926

ID 14501 Tumeur du site d'implantation

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=99928



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