

Réseau de Neuro-Oncologie CLInico-Pathologique

Le **RENOP**, « en marche » vers le **RENOCLIP**...

Suite au succès de la création des Centres de Référence Cancers Rares, l'INCA est déterminé à poursuivre ce programme sous réserve de l'unification des réseaux au sein d'une même discipline. Un travail préparatoire est donc en cours dans le but d'unifier les réseaux POLA, TUCERA, RENOP et GENOP au sein du **RENOCLIP (Réseau de Neuro-Oncologie CLInico-Pathologique)** pour **2018**. Ce projet a été évoqué dans les grandes lignes lors de la réunion nationale de POLA-TUCERA du 1^{er} décembre 2016 et il a été présenté en ce début d'année 2017 au Dr JM. Bréchet de l'INCA. Même si le **RENOCLIP** n'a pas encore d'existence officielle, plusieurs éléments pratiques ont déjà été discutés et adoptés par les différents acteurs du futur réseau.

Les relectures: ce qui a changé en 2016

- ✓ **Janvier** - La région Rhône-Alpes et PACA est coordonnée par le Pr **Catherine Godfraind** (Clermont-Ferrand).
- La relecture TUCERA relative aux méningiomes ne concerne plus **les méningiomes atypiques ni les méningiomes du sujet de moins de 45 ans**.
- ✓ **Mars** - Début du travail préparatoire d'**unification des réseaux POLA, TUCERA, RENOP et GENOP** sous la bannière **RENOCLIP**.
- Mise en place d'une **nouvelle organisation interrégionale du réseau de relecture** (cf encadré).
- **3 centres de référence experts (CRE)** ont été ajoutés aux 8 déjà existants: le **CH Sainte-Anne**, le **CHU de Clermont-Ferrand** et le **CHU de Toulouse Rangueil**.
- ✓ **Mai** Parution de la **mise à jour de la classification des tumeurs du SNC de l'OMS** (cf page 2). Elle propose un « **diagnostic intégré** », « **en couches** », pour la plupart des tumeurs du SNC.
- ✓ **Décembre** Mise en exploitation de la **base de données anatomo-clinique RENOCLIP**.
- l'e-CRF a évolué afin de s'adapter aux **nouveaux critères moléculaires** et aux **nouvelles terminologies** dictées par la mise à jour de la classification des tumeurs du SNC de l'OMS 2016.
- Plusieurs fiches sont proposées : toujours les fiches de **lecture**, mais aussi des fiches d'**immunohistochimie**, de **biologie moléculaire** et de **données cliniques**.

Bilan des relectures 2016 (cf encadré)

✓ **Les relectures interrégionales**

Région Nord-Ouest CIR : **CA. Maurage** (claud-alain.maurage@chru-lille.fr)

Réunions présentielle Service d'Anatomie Pathologique, différents CHU de l'IR

Dates: 11 février (Rouen), 16 juin (Lille) et 17 octobre (Rouen)

Participants réguliers: CA. Maurage (Lille), A. Laquerrière (Rouen), E. Lechapt-Zalcman (Caen), H. Sevestre (Amiens), F. Renaud (Lille), F. Chapon (Caen), F. Marguet (Rouen).

Région Ile-de-France CIR: **K. Mokhtari** (karima.mokhtari@aphp.fr)

Réunions présentielle Laboratoire Escourolle, Paris.

Dates : 11 janvier, 15 février, 14 mars, 11 avril, 9 mai, 13 juillet, 14 novembre (réunion RENOP-GENOP)

Participants réguliers : K. Mokhtari, F. Bielle, M. Polivka, H. Adle Biassette, M. Bernier, C. Villa, P. Varlet, F. Andreiulo, D. Cazals-Hatem, A. Tazuiede-Espariat

Région Grand Est CIR: **G. Gauchotte** (g.gauchotte@chu-nancy.fr)

Réunions présentielle au Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Nancy ou CHU de Dijon

Dates : 18 janvier, 30 mai, 5 juillet, 10 octobre et 15 décembre

Participants réguliers : G. Gauchotte, MH. Aubriot-Lorton (Dijon), C. Boulagnon-Rombi (Reims), MI. Mihai (Besançon), B. Lhermitte (Strasbourg)

Région Grand Ouest CIR: **A. Rousseau** (AuRousseau@chu-angers.fr)

Réunions présentielle Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU Angers

Dates : 19 janvier, 22 mars, 7 juin, 27 septembre et 22 novembre.

Participants réguliers : A. Rousseau (Angers), S. Michalak (Angers), D. Loussouarn (Nantes), S. Milin (Poitiers), D. Chiforeau (Rennes), I. Quintin-Roué (Brest), C. Rousselot-Denis (Tours), C. Bléchet (Orléans), B. Boisselier (Angers, Ingénieur), M. Labriffe (Angers, Neuroradiologue)

Région Grand Sud-Ouest CIR : **E. Uro-Coste** (Toulouse, uro-coste.e@chu-toulouse.fr) et **F. Labrousse**

(Limoges, labrousse@unilim.fr)

Réunions en visioconférence sur lames virtuelles

Aucune réunion en 2016

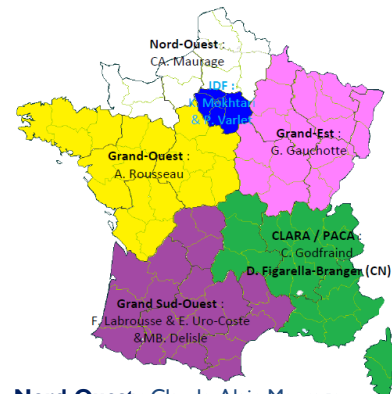
Régions Rhône-Alpes et PACA CIR : **C. Godfraind** (cgodfraind@chu-clermontferrand.fr)

Réunions présentielle Service d'Anatomie Pathologique, différents CHU de l'IR

Dates : 22 janvier (Lyon), 13 mars (Lyon), 18-19 août (Clermont-Ferrand) et 11 décembre (Clermont-Ferrand).

Participants réguliers: C. Godfraind (Clermont-Ferrand), A. Jouvét (Lyon), F. Burel-Vandenboos (Nice), F. Forest (Saint-Etienne), D. Meyronnet (Lyon), J. Boutonnat (Grenoble), JL. Kemeny (Clermont-Ferrand)

Nouvelle organisation interrégionale du réseau de relecture



Nord-Ouest : Claude-Alain Maurage

Ile-de-France : Karima Mokhtari & Pascale Varlet*

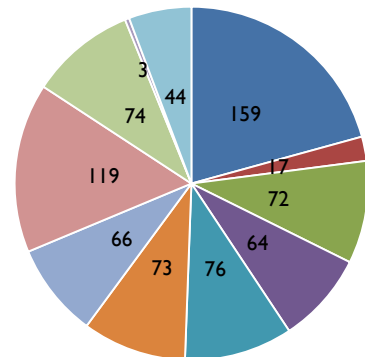
Grand Est : Guillaume Gauchotte

Grand Ouest : Audrey Rousseau

Grand Sud-Ouest : Emmanuelle Uro-Coste, François Labrousse & Marie-Bernadette Delisle*

Rhône-Alpes et PACA : Catherine Godfraind* & Dominique Figarella-Branger
* Relecteurs GENOP

Pour l'année 2016, 767 cas inclus dans TUCERA ont été relus par les **CRE** selon la répartition ci-dessous, parmi lesquels **79** ont été relus en **réunion de concertation nationale**.



- PARIS Salpêtrière
- NANCY
- LYON
- CLERMONT-FERRAND
- TOULOUSE
- LIMOGES
- PARIS Sainte-Anne
- ANGERS
- MARSEILLE
- LILLE
- TOULOUSE Rangueil

NB :

- **79 tumeurs** n'avaient pas un **diagnostic INITIAL** répondant aux critères d'inclusion de TUCERA

- **97 cas de méningiomes atypiques de grade II** (contre 260 en 2015) ont été adressés au réseau pour relecture: pour 2016, la relecture de ces cas reçus a été réalisée et rémunérée mais **cela ne sera plus le cas pour 2017!**

✓ **Les relectures nationales:** Réunion **RENOP-POLA-TUCERA**, Laboratoire Escourrolle, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS

Les relectures nationales sont présentiellées et coordonnées par **D. Figarella-Branger**.

NB: Depuis fin 2016 dans le cadre du RENOCLIP qui intègre le GENOP, **Mme Karen Silva** (ARC à Lyon; karen.silva@chu-lyon.fr) assure la coordination des relectures concernant les **tumeurs pédiatriques** **S. Duclos**, secrétaire/ARC de D. Figarella-Branger, et **K. Silva** travaillent désormais en tandem et en assurent l'organisation et la traçabilité.

En amont de la réunion : Signaler les cas à S. Duclos et K. Silva qui préparent les **fiches RENOP**.

Lors de la réunion : **En direct**, lors de la réunion, K. Silva a en charge la **rédaction du compte-rendu**, et S. Duclos la **complétion de la base**. Elles récupèrent le **double du compte-rendu**, le **double de l'imagerie** et la **lame d'HE**. En cas de demande de techniques complémentaires, le noter sur la fiche RENOP en réunion, le CIR fait ces techniques et le cas est conclu lors de la réunion suivante.

28 janvier : Etaient présents: CIR (AR, CAM, KM, AJ, GG, DFB), autres pathologistes (D. Meyronet, F. Bielle, C. Villa, Y. Yousfi).

17 mars : Etaient présents: CIR (CAM, EUC, CG, KM, AJ, GG, DFB), autres pathologistes (D. Meyronet, F. Bielle, M. Bernier, P. Varlet, E. Lechapt-Zalcman).

26 mai : Etaient présents: CIR (AR, CAM, EUC, CG, KM, AJ, GG, DFB), autres pathologistes (D. Meyronet, F. Bielle, C. Villa, A. Ballester, N. Mansouri).

22 septembre : Etaient présents: CIR (AR, CAM, EUC, CG, KM, DFB), autres pathologistes (A. Jouvét, P. Varlet).

09 novembre : Etaient présents: CIR (AR, CAM, EUC, KM, GG, DFB), autres pathologistes (D. Meyronet, F. Bielle).

15 décembre (réunion GENOP) : Etaient présents: CIR (CG, DFB, PV, MBD), autres pathologistes (A. Jouvét, D. Meyronet, F. Vandenbos, A. Vasiljevic, S. Ouhida).

Pour votre pratique

Depuis le 1^{er} janvier 2017, la relecture histopathologique telle que mise en place dans le réseau POLA s'est arrêtée à l'exception des cas éligibles pour **POLCA** (oligodendrogliomes anaplasiques 1p19q-codélétés, naifs de tout traitement complémentaire). Dans ce cas le circuit de relecture est resté inchangé : envoi à Marseille des lames et d'un bloc représentatif (bloc qui sera gardé pendant toute la durée de l'étude) et envoi à Paris à la Salpêtrière d'un fragment congelé et du sang pour les études translationnelles ultérieures. Pour toutes les autres tumeurs de l'adulte dont le listing figure ci-contre (*cf encadré*) la relecture est assurée par les coordinateurs interrégionaux du **RENOCLIP** (*cf encadré page 1*). Une attention particulière devra être portée au **motif de relecture qui devra être clairement indiqué**. Pour les tumeurs de l'enfant la relecture est assurée par les pathologistes qui ont une expertise dans ces tumeurs et qui appartaient initialement au GENOP (*cf encadré page 1*). Avec l'intégration du GENOP au RENOCLIP **les relectures des cas de tumeurs pédiatriques vont s'intensifier**.

✓ Les nouveaux référentiels OMS

La **mise à jour de la classification de l'OMS 2016** (IARC, Lyon 2016; Louis et al., *Acta Neuropathologica* 2016) constitue le nouveaux référentiel diagnostique pour les pathologistes relecteurs.

De plus, fin 2015, les pathologistes du RENOP et du GENOP se sont associés pour rédiger le dossier « **Vers une classification histomoléculaire des tumeurs du système nerveux central** » pour le numéro de « **Correspondances en Onco-Théransic** » publié en Mars 2016. Ce dossier thématique coordonné par D. Figarella-Branger traite des principales altérations génétiques et leur impact pour le diagnostic intégré de certaines tumeurs du SNC que sont : les gliomes diffus de l'adulte, les gliomes infiltrants de l'enfant, les gliomes et tumeurs glioneuronales circonscrites, les épendymomes et les tumeurs embryonnaires du SNC.

✓ Les conclusions standardisées

Le RENOCLIP propose des conclusions standardisées pour les types tumoraux suivants (*cf page 3*):

1/ Glioblastome typique IDH1 R132H négatif, âge >= 55 ans

2/ Glioblastome typique IDH1 R132H négatif, âge <55 ans

3/ Aspect typique oligo, IDH1 R132H + et ATRX maintenu (+/- internexine alpha +)

4/ Aspect typique oligo, IDH1 R132H négatif et ATRX maintenu (+/- internexine alpha +)

5/ Aspect typique astro (ou oligo ou mixte), IDH1 R132H +, ATRX perdu +/- et internexine alpha <0

6/ Aspect typique oligo astro mixte IDH1 R132H- et ATRX perdu

7/ Aspect microscopique difficile, astro oligo mixte ? IDH1 R132H-, ATRX maintenu et pas de PEC (avec ou sans mitose)

8 / Aspect typique de gliome infiltrant de la ligne médiane (thalamus, tronc ou moelle) H3K27M+ (+/- perte de la triméthylation H3K27me3) (avec ou sans mitose, avec ou sans PEC ou nécrose)



Vous pouvez retrouver l'ensemble de ces documents de référence sur l'interface « Groupes Transversaux / Anatomie Pathologique » du site web de l'ANOCEF.

Réflexions en cours

✓ Pour 2018, dans le cadre du RENOCLIP, l'**indemnisation des pathologistes qui adresseront les cas en relecture** est en discussion.

✓ Une réflexion doit être engagée pour les **gliomes de grade II et III qui rentrent dans les algorithmes décisionnels** mais qui sont alors « perdus » pour la base RENOCLIP. Il pourrait être utile d'**enregistrer ces cas dans la base** (5€ par cas) pour que celle-ci soit le plus exhaustive et représentative possible pour ces types tumoraux au niveau national. Ce point doit être discuté.

Calendrier 2017 des réunions de concertation nationale RENOCLIP

- **Judi 19 janvier**
8h-13h30, PARIS, Bibliothèque Charcot
- **Judi 9 mars**
9h -17h, PARIS, Bibliothèque Charcot
- **Judi 4 mai**
10h30-17h30, LYON
- **Mercredi 28 juin**
9h-17h, PARIS, Bibliothèque Charcot
- **Judi 7 septembre**
9h-17h, PARIS, Bibliothèque Charcot
- **Judi 26 octobre**
9h-17h, PARIS, Bibliothèque Charcot
- **Judi 30 novembre**
9h-17h, PARIS, Bibliothèque Charcot

Liste des diagnostics histologiques nécessitant une relecture interrégionale RENOCLIP

1. Relecture systématique que les pathologistes doivent adresser

- Tous les gliomes diffus (adulte et enfant) présentant une discordance histomoléculaire et tout gliome présentant un problème de grading
- Les xanthoastrocytomes pléiomorphes de grade II et III
- Les variants rares des glioblastomes (rhabdoïdes, à cellules géantes, épithélioïdes, gliosarcome, PNEToïdes).
- Les gangliogliomes anaplasiques
- Les tumeurs de la région pinéale
- Les tumeurs embryonnaires
- Les tumeurs des plexus grade II et III
- Les épendymomes de grade II et III
- Les méningiomes de grade III, les méningiomes chordoïdes et à cellules claires et tout méningiome posant un problème de grading

2. Relecture souhaitable (du fait de leur rareté et de l'émergence de marqueurs moléculaires et de l'intérêt de les regrouper)

- Le groupe des « autres gliomes »
 - Gliome chordoïde du troisième ventricule
 - Gliome angiocentrique
 - Astroblastome
- Le groupe des tumeurs neuronales et glioneuronales bénignes, gangliogliome, etc....
- Les gliomes circonscrits présentant des discordances moléculaires

3. Autre : relecture demandée par les cliniciens, ou par le patient (quelque soit l'histopathologie)

COMPTE RENDU DES GLIOMES DIFFUS - CONCLUSIONS STANDARDISEES

Proposition du RENOCLIP

1/ Glioblastome typique IDH1 R132H négatif, âge >= 55 ans :

Diagnostic intégré selon l'OMS 2016 : glioblastome, IDH-non muté (grade IV)

Diagnostic morphologique : glioblastome

Grade : IV

Immunophénotype : IDH1 R132H négatif

Compte tenu de l'âge, il ne sera pas recherché de mutation minoritaire dans les gènes IDH.

2/ Glioblastome typique IDH1 R132H négatif, âge < 55 ans :

Diagnostic intégré selon l'OMS 2016 : en attente

Diagnostic morphologique : glioblastome

Grade : IV

Immunophénotype : IDH1 R132H négatif

Compte tenu de l'âge du patient, une recherche de mutation dans les gènes IDH sera réalisée.

3/ Aspect typique oligo, IDH1 R132H + et ATRX maintenu (+/- internexine alpha +) :

Diagnostic intégré selon l'OMS 2016 : en attente

Diagnostic morphologique : gliome diffus de phénotype oligodendroglial (avec ou sans mitose, avec ou sans prolifération endothélio capillaire, avec ou sans nécrose)

Grade : en attente

Immunophénotype : IDH1 R132H positif, maintien de l'expression nucléaire de ATRX

Recherche de co-délétion 1p/19q en cours.

4/ Aspect typique oligo, IDH1 R132H négatif et ATRX maintenu (+/- internexine alpha +) :

Diagnostic intégré selon l'OMS 2016 : en attente

Diagnostic morphologique : gliome diffus de phénotype oligodendroglial (avec ou sans mitose, avec ou sans prolifération endothélio capillaire, avec ou sans nécrose)

Grade : en attente

Immunophénotype : IDH1 R132H négatif, maintien de l'expression nucléaire de ATRX

Recherche de co-délétion 1p/19q et de mutation minoritaire dans les gènes IDH en cours.

5/ Aspect typique astro (ou oligo ou mixte), IDH1 R132H +, ATRX perdu +/- et internexine alpha < 0 :

Diagnostic intégré selon l'OMS 2016 : astrocytome diffus, IDH-muté (grade II) ou astrocytome gémissocytique, IDH-muté (grade II) ou astrocytome anaplasique, IDH-muté (grade III) ou glioblastome, IDH-muté, (grade IV)

Diagnostic morphologique : gliome diffus de phénotype astrocytaire, astrocytaire gémissocytique, oligodendroglial ou mixte (avec ou sans mitose, avec ou sans prolifération endothélio capillaire, avec ou sans nécrose)

Grade : II (pas de PEC et maximum 1 ou 2 mitoses) ou III (mitoses, pas de PEC ni nécrose) ou IV (PEC +/- nécrose)

Immunophénotype : IDH1 R132H positif, perte de l'expression nucléaire de ATRX

Il ne sera pas recherché de codélétion.

6/ Aspect typique oligo astro mixte IDH1 R132- et ATRX perdu :

Diagnostic intégré selon l'OMS 2016 : en attente

Diagnostic morphologique : gliome diffus de phénotype astrocytaire, astrocytaire gémissocytique, oligodendroglial ou mixte (avec ou sans mitose, avec ou sans prolifération endothélio capillaire, avec ou sans nécrose)

Grade : II (pas de PEC et maximum 1 ou 2 mitoses) ou III (mitoses, pas de PEC ni nécrose) ou IV (PEC +/- nécrose)

Immunophénotype : IDH1 R132H négatif, perte de l'expression nucléaire de ATRX

Recherche de mutation minoritaire dans les gènes IDH et recherche de mutation dans les gènes des histones en cours.

7/ Aspect microscopique difficile, astro oligo mixte ? IDH1 R132H-, ATRX maintenu et pas de PEC (avec ou sans mitose) :

Diagnostic intégré selon l'OMS 2016 : en attente

Diagnostic morphologique : gliome diffus de phénotype astrocytaire, astrocytaire gémissocytique, oligodendroglial ou mixte (avec ou sans mitose, avec ou sans prolifération endothélio capillaire, avec ou sans nécrose)

Grade : II ou III ?

Immunophénotype : IDH1 R132H négatif, maintien de l'expression nucléaire de ATRX

Recherche de mutation minoritaire dans les gènes IDH, (recherche de mutation dans les gènes des histones), recherche de codélétion 1p/19q et recherche d'altérations moléculaires habituellement retrouvées dans les glioblastomes (mutation du promoteur de TERT, amplification du récepteur à l'EGF, +7-10) en cours.

8 / Aspect typique de gliome infiltrant de la ligne médiane (thalamus, tronc ou moelle) H3K27M+ (+/- perte de la triméthylation H3K27me3) (avec ou sans mitose, avec ou sans PEC ou nécrose) :

Diagnostic intégré selon l'OMS 2016 : gliome diffus de la ligne médiane, H3K27M-muté, grade IV

Diagnostic morphologique : gliome diffus de phénotype astrocytaire, oligodendroglial ou mixte (avec ou sans mitose, avec ou sans prolifération endothélio capillaire, avec ou sans nécrose)

Grade : IV

Immunophénotype : Expression nucléaire de H3K27M, perte d'expression nucléaire de H3K27Mme3