

## Le RENOCLIP

Réseau national pour la prise en charge des tumeurs rares du SNC de l'adulte et de l'enfant

Il est composé de deux volets :

- un **réseau de soins** organisé selon un **maillage territorial de centres de compétence (CC)** qui assure la relecture histologique, le recours, la mise à disposition de référentiels et si besoin l'accès à la seconde opinion.
- des **groupes thématiques pluridisciplinaires**, dédiés à des sous-groupes histologiques, qui interagissent avec le réseau de soins par l'élaboration de référentiels nationaux et l'organisation d'une RCP nationale pour les tumeurs dont ils ont la charge et qui développent la recherche translationnelle et clinique.

## Structuration du réseau de relecture

Anatomopathologistes experts en tumeurs de l'adulte et/ou de l'enfant

Il comporte:

- un **coordinateur national (CN)** :  
**Pr D. Figarella-Branger** (Ad.& Enf.)



- des **coordinateurs interrégionaux (CIR)** :  
**C-A. Maurage** (Ad. & Enf.)  
**G. Gauchotte** (Ad.)  
**K. Mokhtari** (Ad.)  
**P. Varlet** (Enf.)  
**A. Rousseau** (Ad.)  
**F. Labrousse** (Ad.)  
**E. Uro-Coste** (Ad. & Enf.)  
**M-B. Delisle** (Enf.)  
**C. Godfraind** (Ad. & Enf.)

## Les objectifs du réseau de relecture

- Organiser la **deuxième lecture** histologique des tumeurs de l'adulte et de l'enfant adressées au réseau par les CC
- Organiser la réalisation des **analyses moléculaires** nécessaires au diagnostic selon les référentiels en vigueur (OMS 2016)
- Assurer l'activité de **recours**
- Participer à l'enseignement et à la **formation** des pathologistes
- Rédiger des **recommandations, algorithmes** et des **compte rendus standardisés**
- Faciliter la **recherche translationnelle**

## Contacts

Coordination des relectures / Com'

CN: Pr Dominique FIGARELLA-BRANGER – [dominique.figarella-branger@ap-hm.fr](mailto:dominique.figarella-branger@ap-hm.fr)  
 ARC « Tumeurs Adultes » : **Sylvie DUCLOS** – [sylvie.duclos@ap-hm.fr](mailto:sylvie.duclos@ap-hm.fr) (Marseille)  
 ARC « Tumeurs Enfants » : **Karen SILVA** – [karen.silva@chu-lyon.fr](mailto:karen.silva@chu-lyon.fr) (Lyon)  
 Actions de communication : Carole COLIN – [carole.colin@univ-amu.fr](mailto:carole.colin@univ-amu.fr)

## Diagnostiques histologiques nécessitant une relecture par le RENOCLIP

### 1. Relecture systématique

- Tous les gliomes diffus 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 de 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. Activité de recours

Relecture demandée par les cliniciens, ou par le patient (quelle que soit l'histopathologie)

## En pratique...



Réseau de Neuro-Oncologie Clinico-Pathologique

### En amont

*Prérequis immuno-histochimiques et moléculaires recommandés aux pathologistes des CC*

- Tenir compte des **algorithmes** proposés par le réseau
- Réaliser systématiquement certaines **IHC** (d'autres pour le recours)
- Pouvoir a minima rechercher les **mutations des gènes IDH1/2** et la **codélétion 1p/19q**

### Pour la relecture

*Envoi du matériel par les pathologistes des CC aux CIR, selon le découpage territorial si possible*

- Lames + Blocs + Double du CR
- **Fiche RENOCLIP** remplie
- Clichés représentatifs de l'imagerie si pertinent
- Indemnisation sous condition

### Les analyses moléculaires nécessaires

*La hiérarchie des choix est donnée par le réseau*

Les CIR ré-orientent les cas adressés pour relecture pour réaliser le **typage moléculaire** :

- **en privilégiant les techniques qui utilisent du matériel FFPE**, qui nécessitent le moins de tissu possible, et qui permettent un rendu de résultat ciblé et rapide de l'altération recherchée
- **en privilégiant les plateformes locales** (plateformes INCa / accrédités)
- en facilitant l'accès aux plateformes qui maîtrisent **certains tests rares**

### L'e-CRF

*Base de données Ennov Clinical abritée par le centre de traitement des données IPC-PACA*

Les résultats de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> lecture histologique ainsi que les résultats des analyses moléculaires et des IHC sont enregistrés dans **l'e-CRF RENOCLIP**. Son extraction permet de faire un état des lieux des prélèvements adressés au réseau et de **financer les relectures**.

### Conclusions

*Adressées au clinicien du CC pour adaptation thérapeutique éventuelle*

- Des **conclusions standardisées** sont disponibles pour les **gliomes diffus**
- Les CIR (après la 2<sup>ème</sup> lecture) ou le CN (après la 3<sup>ème</sup> lecture), lèvent l'anonymat pour transmission des infos à **l'ARC de coordination clinique nationale**.

## Fiche de traçabilité anatomo-pathologique

### 1. A renseigner par le **pathologiste local**

Nom du service d'ACP _____ Ville _____ Centre coordinateur : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nom du pathologiste _____ Date du prélèvement _____ N° d'enregistrement _____ Diagnostic _____ Grade _____ Code SNOMED _____ Date du diagnostic _____ Congélation : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Référence congélation _____ CRB de stockage _____ <b>2<sup>ème</sup> lecture demandée</b> : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Nom du patient _____ Prénom _____ Date de naissance _____ Date de chirurgie _____ Coordonnées chirurgien _____  <b>Protocole :</b> Tumeur dont le <b>diagnostic relève du réseau</b> <input type="checkbox"/> - Demande <b>systématique</b> du pathologiste <input type="checkbox"/> - Demande d' <b>avis</b> du pathologiste <input type="checkbox"/> - Demande du <b>clinicien</b> <input type="checkbox"/> - Demande du <b>patient</b> <input type="checkbox"/> Autre demande de relecture <b>hors listing</b> <input type="checkbox"/> <b>BCB-Glioblastome</b> <input type="checkbox"/>
<b>Matériel / Documents fournis:</b> Lames HE : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nb : _____ Lames IHC : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nb : _____ Bloc : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N° : _____	Imagerie : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Double CR initial : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> <i>Je suis d'accord pour que le bloc soit gardé</i> <input type="checkbox"/> <i>Je ne suis pas d'accord pour que le bloc soit gardé</i> <input type="checkbox"/>

### 2. A renseigner par le **coordinateur interrégional (CIR)**

MB. Delisle <input type="checkbox"/> D. Figarella-Branger <input type="checkbox"/> G. Gauchotte <input type="checkbox"/> C. Godfraind <input type="checkbox"/> F. Labrousse <input type="checkbox"/> CA. Maurage <input type="checkbox"/> K. Mokhtari <input type="checkbox"/> A. Rousseau <input type="checkbox"/> E. Uro-Coste <input type="checkbox"/> P. Varlet <input type="checkbox"/> N° d'enregistrement CIR _____ N° d'enregistrement RENOP _____ Diagnostic _____ Grade _____ Code SNOMED _____ <b>Ecart de diagnostic</b> ACP/CIR: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ecart porte sur: Typage <input type="checkbox"/> Sous-typage <input type="checkbox"/> Grade <input type="checkbox"/> <b>3<sup>ème</sup> lecture demandée</b> : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Cas revu en réunion de concertation interrégionale Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Date : _____  <b>Matériel / Documents disponibles</b> Bloc: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Bloc gardé: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lames HE : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lames IHC : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Imagerie : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Double CR initial : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>  Techniques complémentaires réalisées : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> <b>IHC</b> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> / <b>Biologie moléculaire</b> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
---	--

### 3. A renseigner par le **coordinateur national (CN, Pr DFB)**

N° d'enregistrement CN _____ Date de relecture _____ Coordinateurs présents : MBD <input type="checkbox"/> DFB <input type="checkbox"/> GG <input type="checkbox"/> CG <input type="checkbox"/> FL <input type="checkbox"/> CAM <input type="checkbox"/> KM <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> EUC <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> Autres pathologistes : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> _____ Diagnostic _____ Grade _____ Code SNOMED _____	<b>Matériel / Documents disponibles</b> Bloc: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Bloc gardé: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lames HE : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lames IHC : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Imagerie : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Double CR initial : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>  Techniques complémentaires réalisées : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> <b>IHC</b> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> <b>Biologie moléculaire</b> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>  <b>Ecart de diagnostic</b> CIR/CN: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ecart porte sur: Typage <input type="checkbox"/> Sous-typage <input type="checkbox"/> Grade <input type="checkbox"/>
--	---

**COMPTE RENDU DES GLIOMES DIFFUS**  
**CONCLUSIONS STANDARDISEES**  
**Proposition du RENOCLIP**  
*(Réseau de Neuro-Oncologie Clinico-Pathologique)*

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 oligodendrogial (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 oligodendrogial (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 gémitocytique, 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 gémitocytique, oligodendrogial 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 gémitocytique, oligodendrogial 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 gémitocytique, oligodendrogial 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, oligodendrogial 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

## Experts et coordinateurs anatomopathologiques RENOCLIP

### 1. Expert

#### *1.1 Prérequis*

- Analyse de **> 300 cas** de tumeurs du SNC par an (locaux, avis, protocole relecture) depuis au moins **3 ans**
- Publication d'au moins **5 articles** pendant les 5 dernières années dans des journaux à comité de lecture en neuro- oncologie dont **au moins deux en premier ou dernier auteur** (à pondérer avec une activité d'expertise dans la coordination de projet)
- Forte interaction avec une **plateforme de génétique moléculaire sur le même site**
- Forte interaction avec les **cliniciens impliqués en neuro-oncologie sur le même site** et participation régulière aux **RCP** de neuro-oncologie
- Implication en neuropathologie tumorale via la **SFNP** et/ou l'**ANOCEF** et/ou les **clubs des tumeurs cérébrales** du carrefour et des Assises de Pathologie
- Etre **titulaire** depuis au moins 3 ans

#### *1.2 Missions*

##### **Les experts s'engagent à :**

- Participer aux **réunions inter-régionales**
- Adresser aux coordinateurs inter-régionaux **les cas pour avis** et **un double des comptes rendus** des cas pour validation (en effet du fait de leur statut d'expert il n'est pas utile que tous les cas analysés soient relus par les coordinateurs inter-régionaux). Ces cas seront enregistrés dans la base RENOCLIP.

### 2. Coordinateurs inter-régionaux

#### *2.1 Prérequis*

- Ils ont un **statut d'expert**
- Ils sont choisis parmi les experts d'une inter-région et les pathologistes de l'inter-région ayant une activité en neuro-oncologie et participant au RENOCLIP

#### *2.2 Missions*

##### **Les coordinateurs inter-régionaux s'engagent à :**

- Organiser au moins **3 réunions physiques au sein de l'inter-région** sur une année et participer aux **réunions de relecture nationale**

- Si organisation de moins de 3 réunions et absence de participation à au moins 2 réunions nationales par an → possibilité de remplacement par un autre expert (si autre expert possible dans l'inter-région)

### **3. Coordinateur national**

#### ***3.1 Prérequis***

- Il a un statut d'**expert**
- Il a une **reconnaissance internationale** (exemple : membre de commissions de relecture européen, invitation régulière à des congrès internationaux, membre WHO) et une **forte activité de publication** dans des journaux à comité de lecture en neuro-oncologie (plus de 10 articles durant les 5 dernières années) dont au moins quatre en premier ou dernier auteur
- Il a exercé une activité de coordinateur inter-régional

#### ***3.2 Missions***

**Le coordinateur national s'engage à :**

- Organiser au moins **4 réunions physiques nationales** par an
- Rédiger avec les ARC les **comptes rendus de relecture** et tous les **rapports d'activité** ainsi que les **actions de communications**
- Participer aux **réunions nationales** de coordination en neuro-oncologie adulte et pédiatrique, **réseaux de soins, sociétés savantes**
- Etre l'interlocuteur privilégié du coordinateur du réseau national pour la relecture anatomopathologique
- Obtenir des **financements** pour assurer la pérennité du réseau
- Assurer sa succession et arbitrer pour le choix des coordinateurs inter-régionaux

### **4. Durée du mandat des coordinateurs**

**3 ans, renouvelable une fois.** Si demande légitime d'un autre coordinateur inter-régional : le candidat assure dès l'année n-1 un rôle de suppléant et deviendra coordinateur inter-régional (ou national) à l'issue des 3 ou 6 ans.

Pour le démarrage du réseau RENOCLIP, les experts, les coordinateurs inter-régionaux et nationaux 2018-2020 sont ceux qui ont mis en place et/ou ont participé aux réseaux POLA/TUCERA/RENOP/GENOP. Toute demande de statut d'expert doit répondre aux conditions fixées ; elle sera analysée par le coordinateur national et devra être validée par l'ensemble des coordinateurs par l'obtention de deux tiers des voix.

\*\*\*\*\*