RENOP
RÉSEAU DE NEURO-ONCOLOGIE PATHOLOGIQUE

SFNP
SOCIETE FRANCAISE DE NEUROPATHOLOGIE

La lettre n°2

Février 2014

Pour rappel, le **RENOP** est l'organisation mise en place sous l'égide de la **SFNP** pour assurer un **espace d'échange et de formation des pathologistes** impliqués dans le **diagnostic des tumeurs cérébrales de l'adulte** et répondre au cahier des charges des grands projets nationaux labellisés par l'INCa. Il est coordonné par le **Pr Dominique Figarella-Branger** et repose sur le découpage de la France en **5 régions** avec pour chaque inter-région un ou deux **coordonnateurs interrégionaux (CIR)** (cf encadré).

Cette organisation sert de socle à la **double lecture** dans le cadre des projets **TUCERA** et **BCB Glioblastome**. La double lecture est assurée par les CIR selon une organisation qui leur est propre (relecture autour d'un multitêtes, lames virtuelles). En cas de difficulté, une relecture nationale (3ème lecture) est effectuée. La relecture nationale se fait autour d'un multitêtes dans le laboratoire Escourolle à la Pitié Salpétrière (cf encadré). Les réunions nationales regroupent les CIR et le coordonnateur national. Elles sont ouvertes à tous les pathologistes dans la limite des places disponibles. L'organisation pratique des réunions est confiée à Mme Sylvie Duclos (***sylvie.duclos@ap-hm.fr***).

La base RENOP et l'enregistrement des cas TUCERA et BCB Glioblastome:

- Les **pathologistes** qui adressent un cas dans le cadre d'une relecture **TUCERA** ou **BCB Glioblastome** doivent remplir la **fiche RENOP** (version modifiée).
- Si une **3ème lecture** est souhaitée, cette fiche doit être complétée par les **CIR**.

En amont, les CIR doivent informer Sylvie Duclos des cas qui seront revus afin de leur attribuer un **numéro d'enregistrement** dans le SGL de Marseille.

- Le jour de **la relecture nationale** les CIR doivent amener :
  - ✓ La fiche RENOP remplie
  - ✓ Les compte-rendu de la 1ère et de la 2ème lecture
  - ✓ La copie de l'imagerie si pertinente
  - ✓ Les lames qui seront vues puis restituées au CIR à l'exception d'une lame HE qui sera conservée à Marseille.

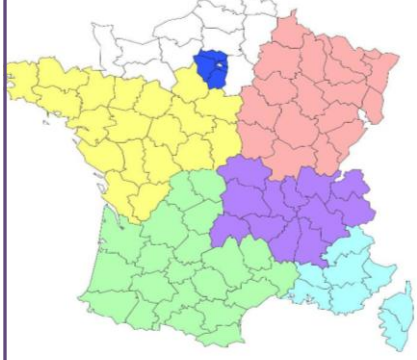
La **base RENOP** est une base de données à visée **pathologique**. Elle est abritée par le CTD de Marseille (data manager: **Lilian Laborde**) et ce sont les CIR et le coordonnateur national qui la remplissent. Seuls les cas **TUCERA** et **BCB Glioblastome** sont enregistrés dans cette base. L'extraction de la base permet de faire un **état des lieux des relectures** et d'assurer leur **financement**.

POLA et LOC, une autre organisation:

Dans le circuit **POLA**, la 2ème lecture est assurée par le **Dr Karima Mokhtari** pour les cas Marseillais et par le **Pr Dominique Figarella-Branger** pour les autres. La base de données est spécifique: la relecture anatomo-pathologique est renseignée dans l'**e-crf** par le **centre de Marseille**. Il n'y a pas d'enregistrement supplémentaire dans la base RENOP.

Dans le circuit **LOC** (Lymphomes Oculo-Cérébraux, coordonnateur **Dr Khe Hoang Xuan**), la relecture, si elle est nécessaire, est assurée par le **circuit des relectures lymphomes**. Bien que recommandée, cette relecture n'est pas nécessaire pour les lymphomes à grandes cellules de phénotype B (plus de 95% de concordance). La **fiche « Tumorothèque virtuelle » Réseau LOC** doit être renseignée par les pathologistes et envoyée à Mme Josiane Valero par fax (**01 42 16 03 75**) ou par e-mail (***josiane.valero@psl.aphp.fr***).

Découpage territorial



Coordinateurs interrégionaux (CIR)

- ✓ **NO** : Pr CA. Maurage
- ✓ **GO** : Pr A. Rousseau
- ✓ **GSO** : Pr F. Labrousse/Pr E. Uro-Coste
- ✓ **IDF** et **NE** : Dr K. Mokhtari
- ✓ **PACA** et **CLARA** : Dr A. Jouvet

Prochaines relectures collégiales
IDF et NE
Laboratoire Escourolle
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
15h-17h
*Séance principalement consacrées à l'examen des **cas difficiles**. Pour les cas **TUCERA**: venir avec les dossiers ou les envoyer par courrier.*

- ✓ **10 Février**
- ✓ **3 Mars**
- ✓ **7 Avril**
- ✓ **12 Mai**
- ✓ **2 Juin**

Prochaines relectures collégiales
CLARA
Laboratoire d'anatomo-pathologie
Centre de Pathologie Est, Bron
10h-17h

- ✓ **22 Février**
- ✓ **2 Avril**
- ✓ **28 Mai**

*NB: Ces 3 premières séances permettront de discuter des **modalités d'organisation** pour les prochaines relectures*

Prochaines relectures nationales
Laboratoire Escourolle
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
9h-17h

- ✓ **6 Mars**
- ✓ **17 Avril**
- ✓ **19 Juin**

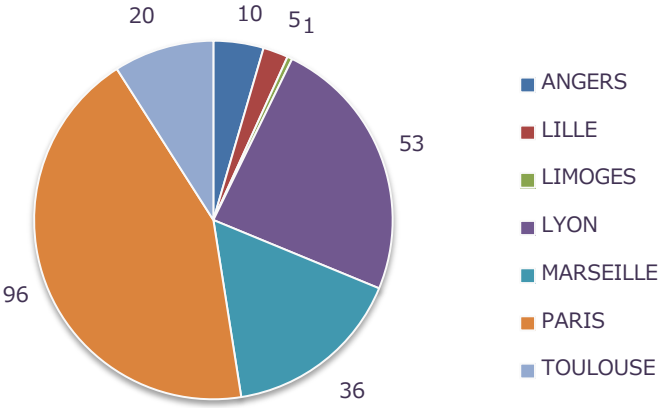
Coordonnées des coordinateurs :
Coordinateur National : Pr Dominique Figarella-Branger, Hôpital Timone, Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, 264 rue Saint Pierre 13385 MARSEILLE Cedex 05
mail : dominique.figarella-branger@ap-hm.fr
Coordinateur NO : Pr Claude-Alain Maurage, CHU de Lille, Service d'Anatomie Pathologique, Ave Oscar Lambret 59037 LILLE Cedex
mail : ca-maurage@chru-lille.fr
Coordinateur GO : Pr Audrey Rousseau CHU Angers Laboratoire d'Anatomie Pathologique 49933 ANGERS
mail : rousseau_a@hotmail.com
Coordinateur s GSO : Pr François Labrousse, Hôpital Universitaire Dupuytren, Département d'Anatomie Pathologique, 2 Ave Martin Luther King, 87042 LIMOGES Cedex
mail : labrousse@unilim.fr
Pr Emmanuelle Uro-Coste, Hôpital de Rangueil, Service d'Anatomie Pathologique et Histologie-Cytologie, 1 Ave du Pr Jean Poulhès 31059 TOULOUSE Cedex 9
mail: uro-coste.e@chu-toulouse.fr
Coordinateur Ile-de-France et NE : Dr Karima Mokhtari, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Neuropathologie R. Escourolle 47 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13
mail : karima.mokhtari@psl.aphp.fr
Coordinateur PACA et CLARA : Dr Anne Jouvet Centre de Pathologie Est 59 boulevard Pinel 69500 BRON
mail : anne.jouvet@chu-lyon.fr
Secrétaire coordinatrice : Mme Sylvie Duclos, Hôpital Timone, Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie 264 rue Saint Pierre 13385 MARSEILLE Cedex 05
mail : sylvie.duclos@ap-hm.fr

✓ **Bilan de la base RENOP au 1er décembre 2013:**

Seuls les cas **TUCERA** et **BCB Glioblastome** sont enregistrés dans cette base.

BCB Glioblastome : **Bases Clinico Biologique Glioblastome** (Coordonateur : Pr P. Menei Neurochirurgien, Angers, coordonnateurs associés Pr D. Figarella-Branger, Marseille et Pr L. Bauchet, Montpellier)

TUCERA : **Tumeurs Cerébrales Rares de l'Adultes** (Coordonnateur Pr H. Loiseau, Neurochirurgien, Bordeaux. Pour la partie anatomopathologique Pr D. Figarella-Branger, Marseille)



221 cas ont été relus par les **centres régionaux experts** (CRE) selon la répartition ci-contre:

Parmi ces 221 cas, **40** ont été revus en **relecture nationale**.

⇨ Il faut intensifier l'effort dans le cadre du projet TUCERA et demander les relectures BCB Glioblastome.

✓ **Rédaction de comptes-rendus standardisés pour les tumeurs incluses dans TUCERA:**

Sous la responsabilité des coordonnateurs interrégionaux et d'autres pathologistes (cf infra).

Ces comptes-rendus doivent aussi tenir compte des **spécificités pédiatriques** afin d'assurer un lien avec le **GENOP**.

- Tumeurs épendymoplexuelles rares: **Pr A. Rousseau** et **Pr C. Godraind**

- Méningiomes et tumeurs fibreuses solitaires: **Pr F. Labrousse, Pr CA. Maurage** et **Dr C. Bouvier**

- Gliomes circonscrits et tumeurs glioneuronales: **Pr D. Figarella-Branger**, **Dr K. Mokhtari** et **Dr P. Varlet**

- Tumeurs de la région pinéale: **Dr A. Jouvet, Dr A. Vasiljevic** et **Dr D. Meyronet**

- Medulloblastomes et PNET: **Pr E. Uro-Coste** et **Dr C. Miquel**

- Gliomes de l'enfant et du jeune adulte: **Dr P. Varlet** et **Dr V. Rigau**

✓ **Action prévue et évolution:**

Actions

Merci à tous les pathologistes français de tester la **fiche de relecture des gliomes circonscrits et tumeurs glioneuronales** (spécimen proposé en page 4 de cette lettre) et de nous faire part de leurs remarques pour validation définitive (***dominique.figarella-branger@ap-hm.fr*** & ***karima.mokhtari@psl.aphp.fr***).

Evolution (été 2014)

Il est important d'**autonomiser** rapidement le **Grand-Est** avec un **coordonnateur dédié**. Ceci se fera après une phase de transition sur le schéma proposé (fusion Grand-Est et Ile-de-France), pendant laquelle les cas sont relus en double lecture par le **Dr K. Mokhtari.**

La relecture interrégionale systématique pour certains centres abritant au moins deux pathologistes compétents sera rediscutée une fois les preuves apportées sur une cinquantaine de comptes-rendus d'une **concordance supérieure à 90%**. De plus, cette relecture systématique permettra d'**identifier les types de tumeurs à haut risque de discordance**.

Un bilan sera réalisé en **septembre 2014**.

FLASH INFO

Rédaction d'un **référentiel national** sur les **métastases cérébrales** (MC), proposée par le groupe « Métastases cérébrales » de l'**ANOCEF**.

✓ Rédaction du chapitre **anatomo-pathologie** et **biologie moléculaire** des MC coordonné par le **Pr A. Rousseau** et le **Pr E. Lechapt-Zalcman**

AcSé crizotinib

Proposition d'une **relecture centralisée du screening de MET dans les glioblastomes** dans le cadre du projet **AcSé Crizotinib** - **INCa**

✓ Objectif: Accès sécurisé au **crizotinib** pour les patients souffrant d'une tumeur (ici le **glioblastome**) porteuse d'une altération génomique sur une des cibles biologiques de la molécule (ici le gène **MET**).

✓ **Cohorte Glioblastome**, élargie aux lésions cérébrales secondaires de toute pathologie incluse dans AcSé et aux gliomes pédiatriques de haut grade et du tronc cérébral (recommandations de l'ANOCEF)
Référent pour AcSé: **Dr L. Taillandier**

✓ Travail proposé par le **Dr D. Meyronet**.
Cf détails de la proposition page 3 de cette lettre.

Rédaction: ***Dominique Figarella-Branger***
dominique.figarella-branger@ap-hm.fr

AcSé crizotinib

Projet AcSé Crizotinib:
Proposition d'une relecture centralisée et d'un contrôle qualité externe pour le screening de MET dans les glioblastomes

Le **protocole AcSé** est un essai thérapeutique destiné aux patients atteints de tumeurs dont **une anomalie génomique touche une cible biologique du Crizotinib**, alors qu'ils ne sont **plus éligibles à aucune thérapeutique curative**.

Parmi l'ensemble des pathologies retenues, les **glioblastomes** (GBM), dont le nombre de copies du **gène MET** est significativement augmenté, font partie des critères d'inclusion.
Ce protocole thérapeutique repose sur un screening en 2 étapes, **immunohistochimique** puis moléculaire par **technique FISH**.

Le problème posé actuellement vient du fait que l'épidémiologie moléculaire de MET dans les GBM est mal connue. Celle-ci est issue de techniques moléculaires hétérogènes (PCR quantitative, technique pangénomique par CGH). L'augmentation du nombre de copies du gène MET des GBM peut être lié à une amplification (augmentation du nombre de copies du gène par bras long du chromosome 7) ou au gain de chromosome 7 (polysomie 7). Si le premier évènement est rare (<2% des GBM d'après les derniers résultats du TCGA), la polysomie 7 est fréquente (>60% des GBM).
Actuellement, la relation entre l'expression de la protéine Met détectée en immunohistochimie et le nombre de copies du gène MET n'est pas connue. De plus l'efficacité du Crizotinib en fonction du nombre / type de copies du gène n'est pas connue (amplification vraie? nombre de copies nécessaires?).

Les **instructions concernant la détection de la protéine Met et le nombre de copies du gène MET** dans le cadre d'AcSé ont été définies pour permettre le recrutement de GBM non amplifiés. Elles sont les suivantes:

✓**IHC anti MET** : Réalisée à l'aide du **Clone SP44** commercialisé par Roche/Ventana
Score 3+ sur >50 % de cellules tumorales positives (diffus ou focal)
Contrôle positif: Lignée H1993 issue d'une tumeur pulmonaire amplifiée

✓ **FISH MET** : Technique réalisée à l'aide d'**un des 4 kits validés** Clinisciences, Dako, Cytocell, Abbott
Sur une coupe de tissu fixé en paraffine de 4µm d'épaisseur
Nombre de copies > 6 en moyenne sur 100 noyaux analysés (dans un ou plusieurs hotspots).
Le ratio MET/Chr7 doit être déterminé avec une sonde centromérique. Il n'y a pas de seuil fixé pour le ratio.

Face aux incertitudes d'évaluation de l'expression de Met dans les GBM, nous proposons dans le cadre du RENOP de **centraliser les éléments du screening de MET dans les glioblastomes** avec un double objectif :

✓ Aider les centres à **mettre en place la technique** par un **contrôle qualité externe**.
✓ Recenser un nombre de cas important rapidement afin de déterminer les **corrélations entre l'expression de Met en immunohistotchimie et les anomalies génomiques en FISH** (nombre de copies moyen du gène MET, amplification ou polysomie du chromosome 7).

En pratique, vous pouvez envoyer à Lyon :

✓ un **bloc représentatif** de la tumeur

✓ la **lame d'immunohistochimie anti-Met** si elle a déjà été réalisée localement ainsi que le **résultat de l'interprétation**

✓ la **feuille de prescription de screening** demandée en RCP locale (exigée par l'essai AcSé)

✉ **Dr David MEYRONET**
Centre de Pathologie et Neuropathologie Est
Hospices Civils de Lyon
Groupement Hospitalier Est, Bat A3, 6ème étage
57 Bd Pinel
69667 Bron

☎ Tel secrétariat : +33 4 72 35 76 30
Tel direct : +33 4 72 11 90 31
Tel mobile : +33 6 63 60 26 37
Fax : +33 4 72 35 70 67

💻 david.meyronet@chu-lyon.fr

NB: La technique immunohistochimique et, le cas échéant, le technique FISH, pourront être réalisées et lues à Lyon (**ces techniques ne seront pas facturées**).

⇨ **Un premier bilan sera effectué après mise en route du traitement des 11 premiers patients atteints de GBM.**

Fiche relecture gliomes circonscrits et tumeurs glioneuronales

Identité patient : Nom-Prénom-DDN

Numéro du CR :

Pathologiste :

Structure ACP :

SPECIMEN – A TESTER

Limitation de la tumeur

- Caractère circonscrit ☐ OUI ☐ NON ☐ NON ANALYSABLE
- Envahissement sous-pial ☐ OUI ☐ NON ☐ NON ANALYSABLE

Architecture

- Microkystique ☐ OUI ☐ NON
- Compacte ☐ OUI ☐ NON
- Biphasique ☐ OUI ☐ NON
- Rosettes à centre fibrillaire ☐ OUI ☐ NON
- Fasciculée ☐ OUI ☐ NON
- Angiocentrisme ☐ OUI ☐ NON
- Architecture papillaire ☐ OUI ☐ NON

Nature de la prolifération tumorale

Présence d'un contingent glial ☐ OUI ☐ NON

Si oui, préciser :

- Pseudo-oligodendroglial ☐ OUI ☐ NON
- Astrocytaire piloïde ☐ OUI ☐ NON
- Fusiforme ☐ OUI ☐ NON
- Xanthélasmisée ☐ OUI ☐ NON
- Monomorphe ☐ OUI ☐ NON

Présence d'un contingent neuronal ☐ OUI ☐ NON

Si oui, préciser :

- Neurocytaire ☐ OUI ☐ NON
- Ganglionnaire ☐ OUI ☐ NON

Vascularisation

- Vaisseaux hyalinisés ☐ OUI ☐ NON
- Bouquets vasculaires ☐ OUI ☐ NON
- Vaisseaux parallèles ☐ OUI ☐ NON

Remaniements

- Fibres de Rosenthal ☐ OUI ☐ NON
- Corps granuleux éosinophiles ☐ OUI ☐ NON
- Infiltrats lymphocytaires périvasculaires ☐ OUI ☐ NON
- Fond myxoïde ☐ OUI ☐ NON
- Réticuline ☐ DIFFUS ☐ FOCAL ☐ ABSENT

Critères du grade histologique

- Mitoses : ☐ OUI ☐ NON

Si oui nombre de mitoses pour 10 HPF (diamètre de champ 0,50mm) :

- Atypies marquées : ☐ OUI ☐ NON
- Prolifération endothéliocapillaire : ☐ OUI ☐ NON
- Nécrose ☐ OUI ☐ NON

Diagnostic OMS

- Type : Astrocytome pilocytique / Astrocytome pilomyxoïde / PXA / Gangliogliome / Neurocytome central / Tumeur glioneuronale à rosettes / Tumeur glioneuronale papillaire / Autre, préciser :
- Grade : I / II / III

Immunohistochimie

- GFAP ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % : Préciser le type cellulaire :
- OLIG2 ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % : Préciser le type cellulaire :
- INA ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % : Préciser le type cellulaire :
- IDH1 R132H ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % :
- NF ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % :
- Chromogranine A ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % :
- Synaptophysine ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % :
- P53 ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % :
- CD34 ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % :
- KI67 (Mib1) ☐ NEGATIF ☐ POSITIF % :

Marqueurs moléculaires

- Mutation BRAF V600E ☐ OUI ☐ NON ☐ NON FAIT ☐ NON INTERPRETABLE
- Fusion KIAA1549 :BRAF ☐ OUI ☐ NON ☐ NON FAIT ☐ NON INTERPRETABLE Préciser le type:
- Mutation IDH1-2 ☐ OUI ☐ NON ☐ NON FAIT ☐ NON INTERPRETABLE Préciser le type:
- Mutation Histones ☐ OUI ☐ NON ☐ NON FAIT ☐ NON INTERPRETABLE Préciser le type: