



HAL
open science

Valeur pronostique des paramètres histologiques de la pièce opératoire des adénocarcinomes séreux de haut grade ovariens traités par chimiothérapie néoadjuvante

Charly Fasciolo

► To cite this version:

Charly Fasciolo. Valeur pronostique des paramètres histologiques de la pièce opératoire des adénocarcinomes séreux de haut grade ovariens traités par chimiothérapie néoadjuvante. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03482103

HAL Id: dumas-03482103

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03482103>

Submitted on 15 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

FASCIOLO, Charly

Présentée et soutenue publiquement le 20/07/2021

VALEUR PRONOSTIQUE DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES DE LA PIECE
OPERATOIRE DES ADENOCARCINOMES SEREUX DE HAUT GRADE OVARIENS
TRAITES PAR CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE

Présidente du jury :

Mme la Pre PENAULT-LLORCA Frédérique, Professeure, Centre Jean Perrin (CJP),
Clermont-Ferrand

Directrice de thèse : Mme la Dre RADOSEVIC-ROBIN Nina, Docteure, Centre Jean Perrin,
Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur le Pr POMEL Christophe, Professeur, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Monsieur le Dr CAVAILLE Mathias, Docteur, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTNUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean- Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
·		
M	COLL Guillaume	Neurochirurgie
·		
M	GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et
·		
M	LACHAL Jonathan	Médecine Péri-Opératoire Pédopsychiatrie
·		
M	MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
·		

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE
MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----	-------------------------	-------------------

2ème CLASSE

Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----	-------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
·		
M	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
le		
M	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
le		

M	BIDET Yannick	Oncogénétique
.		
M	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
.		
M	PIZON Frank	Santé Publique
.		
M	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
.		
M	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
.		
M	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
.		

Mme MARTEIL Gaëlle
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction
Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie
M. TESSIERES Frédéric
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

Remerciements,

A la présidente du jury,

Madame la Professeure émérite Frédérique PENAULT-LLORCA

Vous me faites le grand honneur de présider le jury de thèse, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

Vous nous avez transmis un savoir inestimable à travers vos enseignements.

Votre proximité et votre bienveillance nous ont toujours accompagné.

Puisse ce travail vous donner satisfaction.

Veillez trouver, ici, l'expression de notre profond respect.

A la directrice de thèse,

Madame la Docteure Nina RADOSEVIC-ROBIN

Je vous remercie grandement de m'avoir guidé dans la rédaction de cette thèse et dans mon projet professionnel. Vos connaissances, votre expérience, votre rigueur m'ont permis d'améliorer constamment la qualité de ce travail. Votre enthousiasme et votre bonne humeur ont été communicatifs.

Puisse l'aboutissement de ces échanges et de ce travail vous donner entière satisfaction.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Christophe POMEL

Vous avez accepté de juger ce travail, trouvez en lui le témoignage de notre estime. Nous apprécions votre intérêt pour notre belle discipline. Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Mathias CAVAILLE

Vos conseils et vos connaissances m'ont toujours accompagné et permis de grandir dans ma discipline.

Je vous remercie pour votre bienveillance et votre disponibilité.

Nous espérons une future collaboration enrichissante.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A l'ensemble du personnel des laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de Gabriel Montpied, d'Estaing, du Centre Jean Perrin et de la Sipath ; médecins, techniciens, ingénieurs, secrétaires, ou autres qui m'ont accompagné et aidé en toute circonstance tout au long de mon cursus, je vous remercie.

A Charlotte, Charlyne, Stéphanie, Isabelle, Florence, Frédéric, Pr Kemeny, Régis, Hubert, Michelle, Elisabeth, Lucie, Myriam, Geneviève, Florence, Béryll, Pr Godfraind, Dr Costes Chalret, Claude, Carole, Juliette, Alban, Fanny, Camille; je vous remercie infiniment de m'avoir appris l'anatomopathologie et bien plus encore.

A tous mes co-internes d'anapath : Lucille, Nathalie, Michael, Xavier, Anne, Nabil, Victoria et Alexandre, merci pour ces moments passés ensemble (malheureusement trop peu nombreux suite au Covid).

A ma famille,

A mon père, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Tu m'as toujours poussé au meilleur de moi-même. Merci pour ces récitations de textes, ces milliers de tours à Châteauneuf, et d'avoir toujours été là.

A ma mère, qui m'a élevé et a toujours été à l'écoute. Merci.

A ma sœur, merci de m'avoir soutenu. Je suis fier de la personne que tu es devenue.

A Mamé et son soutien indéfectible.

A Cathy, Philippe, Valentin et Jeremy qui m'ont accueilli comme un membre de leur famille. Merci pour tous ces moments de bonheur gravés à jamais dans ma mémoire (et de m'avoir réanimé au berocca).

A Victoire, pour avoir été la plus belle des rencontres. Merci pour ton amour et ton soutien inconditionnels.

A mes amis d'externat, malgré la distance et des longues périodes loin des yeux, vous restez toujours dans mes pensées.

A Florian, pour toutes nos pensées optimistes et notre amour plus ou moins partagé de Marseille...

A Marion pour sa joie contagieuse.

A **Jeremy**, pour son amitié et ses valeurs, son soutien pendant l'externat mais surtout tous ces bons moments passés ensemble.

A **Tatiana**, pour tous ces moments de joie.

A **Lucas**, toujours partant, pour sa bonne humeur !

A **Nicolas** et **Gaëlle**, pour m'avoir fait parrain de la plus belle des filleules !

A **Juliette** et **Eric**, pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Taux d'incidence et taux de mortalité des cancers en 2018 dans le monde chez les femmes	p.19
Tableau 1. Fréquence des symptômes dans les cancers ovariens	p.20
Algorithme 1. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III)	p.23
Algorithme 2. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV)	p.23
Algorithme 3. Choix thérapeutiques avec les nouvelles ATU et post-ATU disponibles en 2021	p.26
Figure 2. Étapes du séquençage massif et parallèle en pathologie	p.27
Figure 3. Carcinomes ovariens : patientes traitées entre 1999 et 2000. SSR selon stade FIGO. n=2059.	p.32
Tableau 2. Classification TNM des carcinomes ovarien, tubaire, péritonéal primitif selon AJCC UICC 8 ^{ème} édition	p.33
Figure 4. Courbes Kaplan-Meier de la SSP selon le CRS évalué sur omentum dans une cohorte de 110 COSHG.	p.35
Figure 5. Courbe Kaplan-Meier sur la SG dans les groupes CRS 3 sans et avec résidu tumoral microscopique sur omentum	p.36
Figure 6. Évolution du nombre d'articles publiés sur les « TILS » dans la base de données PubMed	p.38
Tableau 3. Score de Réponse à la Chimiothérapie, <i>Chemotherapy Response Score (CRS)</i>	p.43
Figure 7. Score CRS évalué sur péritoine après CTNA pour COSHG	p.47
Figure 8. CRS 2 avec régression tumorale 3 (< 50%)	p.48
Figure 9. Score de nécrose tumorale évalué sur péritoine après CTNA pour COSHG	p.48
Figure 10. 3 grades de l'inflammation lymphocytaire évaluée sur péritoine dans COSHG	p.49
Figure 11. 3 grades de fibrose évaluée sur péritoine après CTNA pour COSHG	p.50
Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'analyse	p.52
Tableau 5. Résultats de l'analyse des paramètres histopathologiques après CTNA sur omentum/péritoine	p.53

Figure 12. Courbe Kaplan-Meier de la SSP entre les groupes CRS 1, CRS2 et CRS 3 (CRS3 MRD+CRS3 pCR)	p.54
Figure 13. Courbe Kaplan-Meier de la SSP entre les groupes CRS 1, CRS 2, CRS 3 MRD (vert) et CRS 3 pCR	p.55
Figure 14. Courbe Kaplan-Meier de la SSP entre les groupes TRS 1, TRS 2 et TRS 3	p.56
Figure 15. Courbe Kaplan-Meier de la SSP selon infiltration lymphocytaire 1 vs 2 vs 3	p.57
Tableau 6. TRS et infiltration lymphocytaire 1 vs 2+3	p.57
Figure 16. Courbe Kaplan-Meier de la SSP selon infiltration lymphocytaire 1 vs 2 vs 3 dans la cohorte CRS 1 + CRS 2	p.58
Figure 17. Courbe Kaplan-Meier de la SSP selon les groupes fibrose 1 vs 2 vs 3	p.58
Figure 18. Courbe Kaplan-Meier de la SSP selon les groupes psammomes 0 vs 1	p.59

LISTE DES ABREVIATIONS

BRCA	BReast CAncer
CA-125	Cancer Antigen 125
COSHG	Carcinomes Ovariens Séreux de Haut Grade
CJP	Centre Jean Perrin
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CTNA	ChimioThérapie Néo-Adjuvante
FIGO	Fédération internationale des Gynécologues Obstétriciens
HES	Hématoxyline Eosine Safran
HRR	Homologous Recombination Repair
HRD	Homologous Recombination Deficiency
IHC	ImmunoHistoChimie
LOH	Loss Of Heterozygotie
NGS	Next Generation Sequencing
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PO	Pièce Opératoire
RCB	Residual Cancer Burden
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
TILs	Tumor Infiltrating Lymphocytes
TIC	Tubal Intra-epithelial Carcinoma

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	p.16
1.1. Épidémiologie	p.18
1.2. Symptômes et dépistage	p.19
1.2.1. Symptômes	p.19
1.2.2. Dépistage	p.21
1.3. Stratégies diagnostiques	p.21
1.4. Principes de prise en charge thérapeutique	p.24
1.5. Rôle du pathologiste dans la stratégie thérapeutique	p.26
1.5.1. Prise en charge des prélèvements chirurgicaux	p.26
1.5.2. Diagnostic positif	p.27
1.5.3. Apport théranostique	p.27
1.5.4. Prise en charge des pièces opératoires après CTNA	p.28
1.5.5. Structuration d'un compte rendu – items minimaux à renseigner	p.30
1.6. Paramètres pronostiques	p.30
1.6.1. Pronostic et paramètres biologiques	p.30
1.6.2. Pronostic et paramètres cliniques	p.31
1.6.3. Pronostic et paramètres anatomopathologiques	p.33
1.7. Objectifs de l'étude	p.41
2. MATERIEL ET METHODES	p.41
2.1. Population étudiée	p.41
2.2. Design de l'étude	p.42
2.3. Analyse statistique	p.51
3. RESULTATS	p.51
4. DISCUSSION	p.59
5. CONCLUSION	p.63

1. INTRODUCTION

Les carcinomes ovariens sévères de haut grade (COSHG) sont des tumeurs de mauvais pronostic.¹ Néanmoins, durée de survie et réponse aux traitements varient selon les patientes. La détermination de facteurs pronostiques permettrait d'adapter la prise en charge thérapeutique et la surveillance de chaque patiente ainsi que l'élaboration de critères précis et reproductibles au sein de protocoles de recherche médicale.

Parmi ces critères, le stade d'extension tumorale selon la classification de la Fédération Internationale des Gynécologues obstétriciens (FIGO) semble être le plus important. En effet, au moment où les patientes deviennent symptomatiques, la maladie est à un stade avancé dans environ 75% des cas et moins de 20% des patientes à un stade IIIc ou IV ont une survie globale supérieure à 5 ans.²

L'absence de résidu tumoral macroscopique après chirurgie est le deuxième critère pronostic important.³

Les critères histopathologiques ont longtemps été limités aux seuls types histologiques et grades de différenciation tumorale, 68% des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire correspondant à un COSHG.⁴

Aujourd'hui, 70% des patientes atteintes d'un COSHG bénéficient d'un traitement par chimiothérapie néo-adjuvante (CTNA).⁵

Les nombreuses études réalisées comparant CTNA et chirurgie primaire montrent une efficacité et une survie sans progression (SSP) comparables (voire meilleure dans le bras chimiothérapie première chez les patientes stade IV)⁶ avec un profil de toxicité bien inférieur dans le bras CTNA.^{7,8,9}

Il s'agit donc aujourd'hui d'un traitement de première intention pour les patientes de stade IV et pour les patientes de stade III chez lesquelles une cytoréduction optimale n'est pas réalisable ou présentant des co-morbidités.¹⁰

Contrairement aux cancers du sein où plusieurs scores (*Residual Cancer Burden* (RCB), Sataloff, Chevallier)¹¹ permettent d'évaluer la réponse histologique des tumeurs à la CTNA et sont corrélés au pronostic et au risque de rechute, aucun système de gradation n'est universellement admis en France pour juger cette réponse thérapeutique dans les cancers ovariens.

En 2015, l'équipe anglaise de Böhm et collaborateurs a développé un score analogue au RCB dans les cancers du sein : le CRS (*Chemotherapy Response Score*).¹² Développé en 3 niveaux, il évalue la réponse tumorale après chimiothérapie sur l'omentum des COSHG. Il a par la suite été validé par de nombreuses études internationales et jugé par le groupe d'experts des recommandations de l'ICCR (*International Collaboration on Cancer Reporting*), comme le système de gradation le plus simple et le plus reproductible quel que soit le niveau d'expertise du pathologiste.¹³

Aucune étude française n'a à notre connaissance évalué le bénéfice et l'impact de ce score et les seules recommandations françaises à le citer et le préconiser sont celles de St Paul de Vence 2019.¹⁴

L'effort thérapeutique a longtemps été guidé par les caractéristiques et les biomarqueurs tumoraux. Néanmoins de nombreuses études récentes ont démontré que le microenvironnement tumoral constitué des cellules bénignes immunitaires et de la matrice extra-cellulaire influence significativement le développement des cancers, leur progression et leur réponse au traitement. La détermination de la quantité de TILs (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*) totaux est aujourd'hui la seule analyse additionnelle à l'évaluation histologique tumorale classique sur coupe HES (Hématoxyline Eosine Safran) permettant d'apporter une information pronostique en oncologie.

A l'instar du cancer du sein où les TILs sont activement étudiés, des études internationales se sont intéressées à leur présence dans les cancers ovariens avec des résultats indubitables.

Cependant, les techniques (analyses sur lames, puces tissulaires/*Tissue MicroArrays* TMA ou matériel congelé), les seuils de positivité, les sites étudiés ainsi que l'instant choisi par rapport au traitement (pré/post-chimiothérapie) sont très hétérogènes entre les études, rendant difficile la quantification des lymphocytes intra-tumoraux dans la prise en charge des patientes.^{15,16,17,18, 19, 20}

Le microenvironnement immun fait l'objet de recherches actives et le développement en parallèle de thérapies immuno-modulatrices est au cœur des dynamiques actuelles.

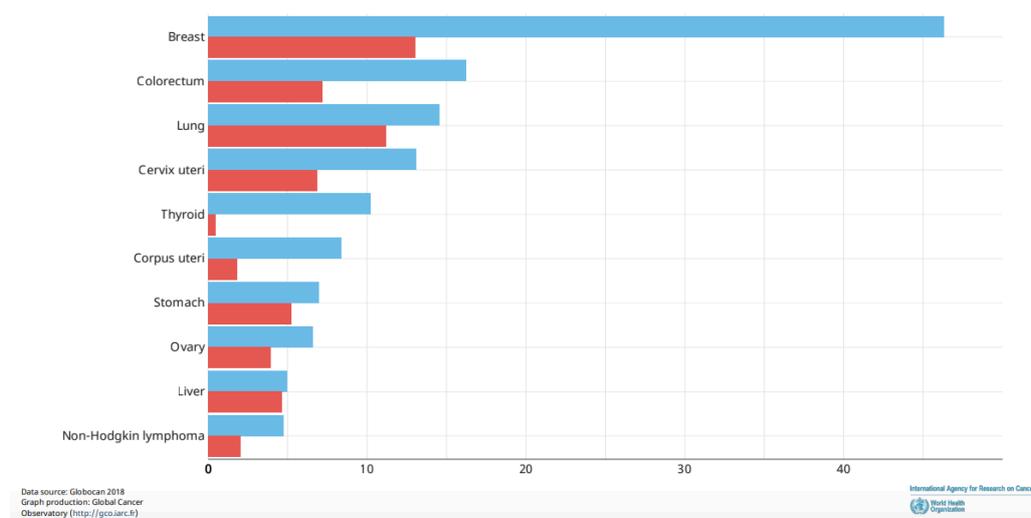
Enfin d'autres paramètres histologiques tels que la fibrose, nécrose, et la présence de psamomes ont également fait l'objet de quelques études^{21,22,23} mais l'intérêt porté à leur égard n'a cessé de décroître au profit de marqueurs alternatifs plus prometteurs.

Nous allons donc au travers de cette étude colliger ces paramètres histopathologiques et étudier leur corrélation avec la survie des malades ainsi que leur intérêt en pratique clinique.

1.1. Épidémiologie

Le cancer épithélial de l'ovaire, des trompes et du péritoine primitif affecte une femme sur 70 dans les pays industrialisés²⁴. Son incidence est d'environ 4 600 nouveaux cas en France en 2015²⁵. Il est le 8^e cancer le plus fréquent chez la femme et représente la 4^e cause de mortalité par cancer chez la femme, avec 3 100 décès par an²⁶(Figure 1).

Figure 1. Taux d'incidence et taux de mortalité des cancers en 2018 dans le monde chez les femmes



Il concerne majoritairement les femmes après la ménopause avec un âge médian au diagnostic de 63 ans.²⁷ Le pronostic du cancer de l’ovaire reste sombre avec une survie globale à 5 ans de 43 %, tous stades confondus et la majorité des décès intervient dans les deux premières années après le diagnostic²⁸. La survie globale à 5 ans des patientes diagnostiquées au stade IIIC-IV est quant à elle inférieure à 20%.²⁹

Les trois quarts des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé (stade IIIC et IV de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO)), c’est-à-dire avec une diffusion de la maladie au-delà des ovaires, sur toute la surface du péritoine ou à distance.³⁰

1.2. Symptômes et dépistage

1.2.1. Symptômes

Historiquement, le cancer épithélial de l’ovaire était considéré comme un « *silent killer* » car les symptômes ne se manifestaient que très tardivement au cours de la maladie où les chances de guérison demeuraient faibles.³¹

Cependant, des études ont montré que les symptômes surviennent chez de nombreuses patientes même aux premiers stades de la maladie.³²

Sur une enquête incluant 1725 patientes, seulement 11% des femmes de stade I / II et 3% de stade III / IV n'ont signalé aucun symptôme avant leur diagnostic.³³

L'âge médian des femmes interrogées était de 52 ans et 71% avaient une maladie au stade III / IV.

On observe par ordre de fréquence décroissante : distension abdominale, ballonnements, asthénie, douleur abdominale, indigestion, pollakiurie, douleurs pelviennes, constipation, douleurs dorso-lombaires, douleur per-coïtales, anorexie, masse palpable, méno-métrorragies, amaigrissement, nausées... (Tableau 1)

Tableau 1. Fréquence des symptômes dans les cancers ovariens

Symptom	Frequency (%)
Increased abdominal size	61
Bloating	57
Fatigue	47
Abdominal pain	36
Indigestion	31
Urinary frequency	27
Pelvic pain	26
Constipation	25
Back pain	23
Pain with intercourse	17
Unable to eat normally	16
Palpable mass	14
Vaginal bleeding	13
Weight loss	11
Nausea	9
Bleeding with intercourse	3
Diarrhea	1
Deep venous thrombosis	1
None	5

Data from Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer 2000;89: 2068-75.

1.2.2. Dépistage

Comme nous l'avons vu, les symptômes rapportés par les patientes sont le plus fréquemment non spécifiques, généralement digestifs et souvent non gynécologiques. Les patientes et les médecins peuvent ne pas envisager la possibilité d'un cancer épithélial de l'ovaire lorsque ces symptômes apparaissent ; ceci rend difficile la mise en place précoce d'une stratégie de dépistage basée sur les aspects cliniques de la maladie.

Des simulations informatiques suggèrent que la détection d'une maladie préclinique à un stade précoce pourrait améliorer la survie de 10 à 30%.³⁴

Un dépistage efficace nécessiterait une sensibilité élevée (> 75%) et une spécificité extrêmement élevée (99,7%), les conséquences physiques et psychologiques qui s'ensuivent pour les patientes étant majeures.

Le CA-125 (*Carbohydrate Antigen 125* ou *Cancer Antigen 125*) est une glycoprotéine isolée par Bast et collaborateurs initialement retrouvée dans des cellules cancéreuses ovariennes, non exprimée par des cellules normales³⁵.

Les stratégies de dépistage basées sur le dosage biologique du CA-125, l'échographie transvaginale ou l'association des deux n'ont pour l'instant pas réussi à réduire la mortalité liée aux cancers ovariens.³⁶

1.3. Stratégies diagnostiques

Nous allons ici nous intéresser uniquement aux COSHG de stade avancé, non résécables d'emblée :

Le dosage initial des biomarqueurs tumoraux (CA 125 +/- HE4, *Human Epididymis 4*, glycoprotéine initialement isolée dans l'épididyme surexprimée dans les COSHG³⁷) et surtout leur suivi permettra d'évaluer la réponse au traitement et de suspecter une possible rechute.

Un bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien sera réalisé pour évaluer le stade FIGO de la maladie et la résecabilité des lésions.

Le chirurgien réalisera ensuite une coelioscopie exploratrice où il évaluera la charge tumorale ainsi que la résecabilité des lésions (catégories de Makar et score de Fagotti)^{38, 39, 40} et procédera idéalement à 4-6 biopsies sur site tumoral péritonéal.

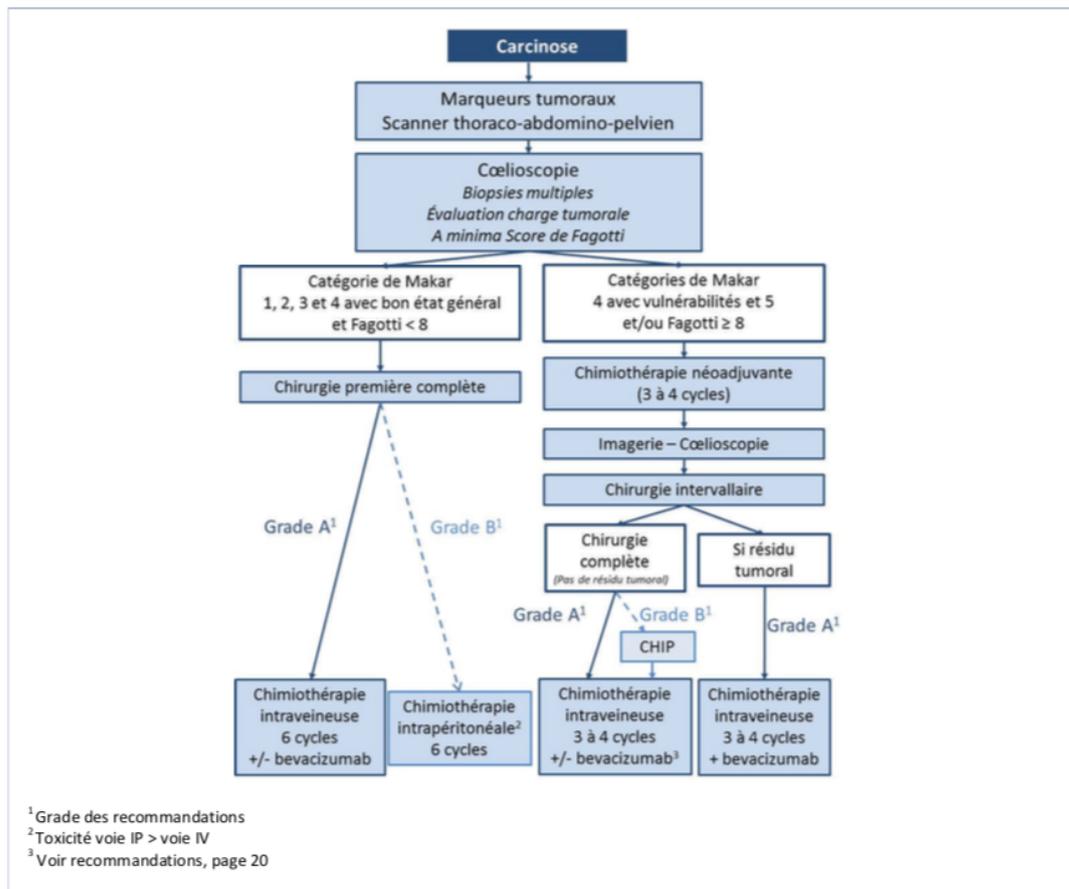
L'anatomopathologiste précisera alors le diagnostic de certitude et prendra soin de conserver suffisamment de matériel pour la recherche de mutation somatique de *BRCA* ainsi que de la présence de déficiences de la recombinaison homologue (*Homologous Recombination Deficit HRD*).

De manière concomitante, la prescription d'une CTNA sera discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) si l'extension de la carcinose ne permet pas une résection d'emblée. Les patientes traitées par chirurgie première et par CTNA ont montré une survie similaire (voire meilleure dans le bras CTNA chez les patientes stade IV) avec une morbidité péri-opératoire plus faible en faveur du groupe CTNA.^{41, 42, 43, 44}

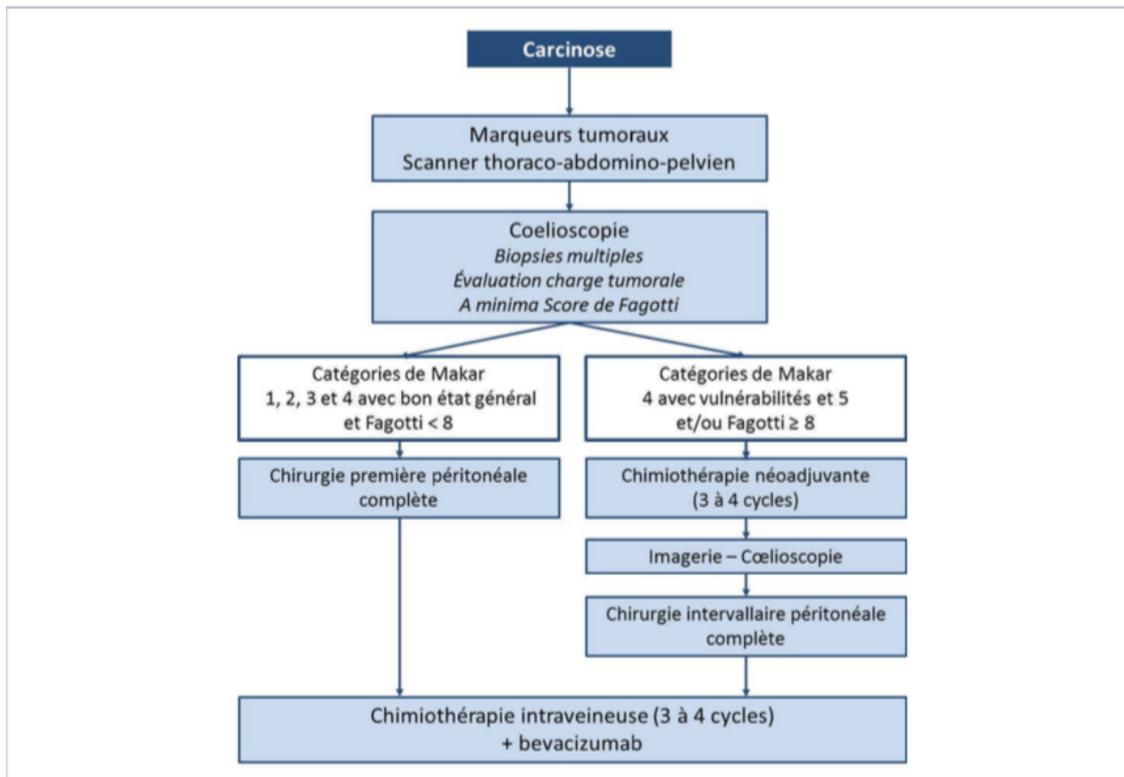
La patiente pourra bénéficier ainsi de 3-4 cures de CTNA par carboplatine +/- paclitaxel puis d'un bilan de réponse tumorale par imagerie.⁴⁵ Cette chimiothérapie sera suivie d'une chirurgie péritonéale complète de *debulking* avec analyse anatomopathologique.

La prise en charge de ces patientes peut être résumée par les deux algorithmes d'INCA suivant (Algorithme 1 et Algorithme 2) :

Algorithme 1. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III)



Algorithme 2. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV)



1.4. Principes de prise en charge thérapeutique

L'histoire naturelle du cancer de l'ovaire est marquée par une bonne réponse initiale aux traitements proposés (chirurgie et chimiothérapie) chez 80 % des patientes.⁴⁶ Cependant 70 % d'entre elles vont présenter une récurrence dans les deux ans, avec le plus souvent la reconstitution d'une maladie péritonéale diffuse à type de carcinose péritonéale.⁴⁷ Quand la récurrence survient moins d'un an après la fin de la chimiothérapie, la maladie est considérée comme « résistante aux sels de platine » et quand elle survient à plus d'un an, elle est considérée comme « sensible aux sels de platine ».⁴⁸

L'effort chirurgical réalisé conditionne à la fois le pronostic oncologique de la patiente par sa capacité à rendre ou non un résidu tumoral macroscopique nul et les morbi-mortalités péri-opératoires.

La CTNA permet de réduire le taux de complication post-opératoire et d'augmenter le taux de cytoréduction complète en chirurgie d'intervalle.

Elle n'est ni inférieure ni supérieure à la chirurgie première en survie globale et sans récurrence (niveau de preuve 1).⁴⁹

Elle pourra être proposée si l'extension de la carcinose ne permet pas une résection complète d'emblée ou en cas de contre-indications médicales et/ou anesthésiques à une chirurgie immédiate.⁵⁰

Dans ce contexte, 70% des patientes atteintes d'un cancer ovarien sévère de haut grade ont actuellement une chimiothérapie première.⁵¹

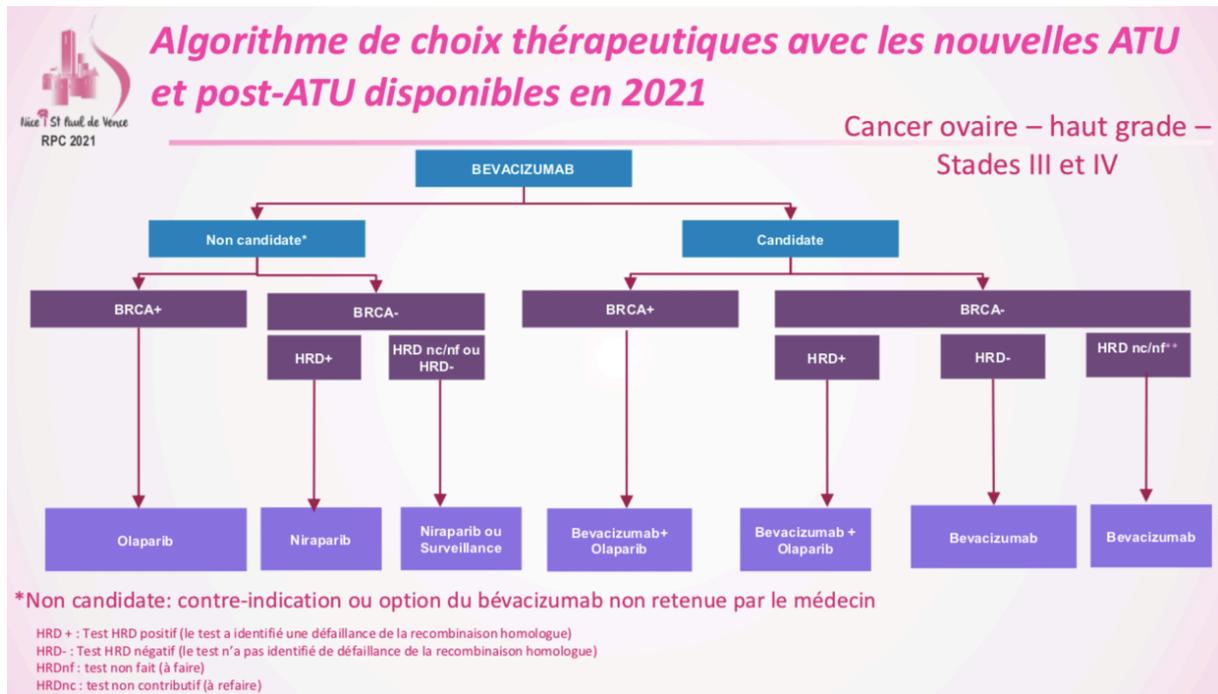
Le bevacizumab, anti-angiogénique (inhibiteur du *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF, facteur de croissance stimulant l'angiogenèse tumorale⁵²), a également démontré son efficacité, améliorant la survie de plusieurs mois des patientes à un stade avancé^{53, 54}. Il peut être

proposé comme traitement des cancers de l’ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés en association avec la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel jusqu’à 6 cycles puis en maintenance jusqu’à progression de la maladie ou jusqu’à 15 mois maximum ou jusqu’à toxicité inacceptable pour les patientes de stade avancé (stades IIIB et IIIC et IV), notamment pour les patientes à plus mauvais pronostic (stade IV, résidu tumoral postopératoire et patiente non opérée) (grade A).⁵⁵

A l’ère de la génomique et de la médecine de précision, d’autres thérapies ciblées sont récemment apparues : les inhibiteurs de PARP (olaparib, niraparib, rucaparib). Ces thérapies ont révolutionné la prise en charge des patientes atteintes de cancers ovariens. Elles sont prescrites comme traitement de maintenance avec un bénéfice majeur chez les patientes présentant une mutation constitutionnelle ou somatique des gènes BRCA et plus généralement chez les patientes présentant un déficit des gènes de la HRD.⁵⁶

L’étude PRIMA⁵⁷ a en effet montré une SSP d’environ 22 mois chez les patientes avec un déficit dans la voie de HRD contre 10 mois dans le groupe placebo. Ce bénéfice a également été retrouvé chez les patientes ne présentant pas de déficit dans cette voie ; il était alors plus modeste mais significatif (8 mois contre 5 mois dans le groupe placebo).⁵⁸ L’algorithme des recommandations élaborées lors du 20^{ème} Cours francophone supérieur sur les cancers du sein & les cancers gynécologiques de Nice/Saint Paul de Vence (3-6 février 2021) résume la prise en charge thérapeutique initiales de ces patientes (Algorithme 3).

Algorithme 3. Choix thérapeutiques avec les nouvelles ATU et post-ATU disponibles en 2021



1.5. Rôle du pathologiste dans la stratégie thérapeutique

1.5.1. Prise en charge des prélèvements chirurgicaux

La fixation des prélèvements tissulaires dans du formol tamponné neutre (avec 4% de formaldéhyde) est le pré-requis indispensable dans la prise en charge des prélèvements. Elle stoppe l'autolyse cellulaire empêchant ainsi la nécrose tissulaire.

La durée de pré-fixation doit être minimale et effectuée au plus tard une heure après l'exérèse afin de minimiser la dégradation nucléo-protéique en vue de réaliser une étude moléculaire.⁵⁹

La durée de fixation est variable et dépend de l'épaisseur du tissu. En pratique, une durée minimale de 6h pour les biopsies et de 24-48h pour les pièces opératoires est recommandée.⁶⁰

1.5.2. Diagnostic positif

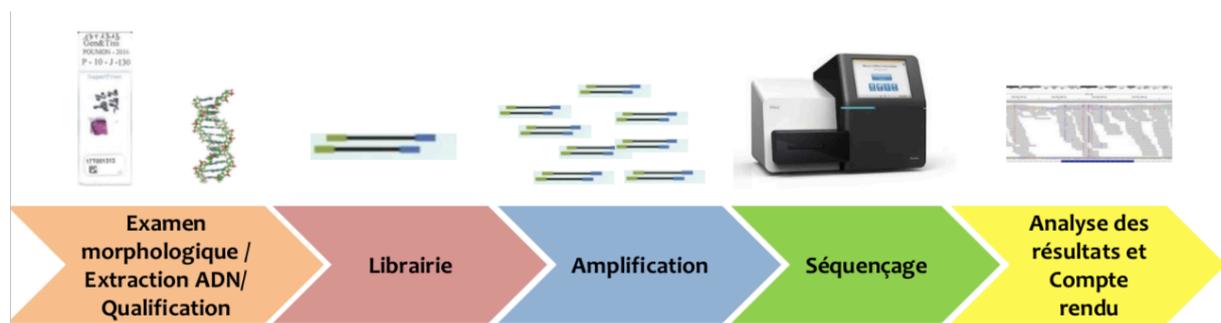
Dans le cadre des COSHG de stade avancé (III ou IV), le diagnostic positif sera effectué sur des biopsies multiples généralement réalisées sur prélèvement péritonéal et incluses en totalité. L'examen cytologique seul est insuffisant pour établir le grade et le type histologique.⁶¹

1.5.3. Apport théranostique

Sur prescription du chirurgien ou de l'oncologue, le pathologiste recherchera une mutation tumorale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* en séquençage massif et parallèle, *Next Generation Sequencing* (NGS). Il choisira d'abord le bloc avec le plus de tumeur viable sur lequel il sélectionnera une zone tumorale, la plus large possible, avec un pourcentage élevé de cellules carcinomateuses.

Il sera ensuite nécessaire de réaliser une extraction de l'ADN à partir de cette zone sur bloc de paraffine, puis de préparer la librairie avant d'amplifier et séquencer l'ADN et enfin d'analyser les résultats (Figure 2).

Figure 2 : étapes du séquençage massif et parallèle en pathologie



Si aucune mutation des gènes *BRCA* n'est retrouvée, il sera alors nécessaire de rechercher un déficit dans la voie de recombinaison homologue.

Devant l'incapacité actuelle des laboratoires français à réaliser cette analyse, celle-ci est externalisée, centralisée aux États-Unis (test myChoice, Myriad Genetics).⁶²

1.5.4. Prise en charge de pièces opératoires après CTNA

Elle est réalisée sur pièce opératoire (PO) de *debulking* comportant hystérectomie avec annexectomie bilatérale et omentectomie plus ou moins appendicectomie.

Elle est basée sur les recommandations du comité d'*International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR) (Böhm et al, 2015) (McCluggage et al, 2015) :

Analyse macroscopique

1. Inclure en totalité les petites biopsies péritonéales si applicable
2. Description de l'omentum (épiploon) :
 - a. Renseigner la taille de l'omentum
 - b. Mesurer le nodule suspect le plus volumineux
 - c. Inclure 4 à 6 blocs des zones macroscopiquement suspectes ou de façon systématique si l'omentum est macroscopiquement normal
3. Annexes
 - a. Mesurer la tumeur
 - b. Échantillonner largement la tumeur
 - c. Inclure en totalité les pavillons tubaires et au moins 50% du reste de la trompe
4. Autre
 - a. Selon l'atteinte tumorale, il pourra y avoir des organes du système digestif, de la rate et des ganglions ; inclure alors les ganglions en totalité, prélever les zones suspectes des organes digestifs ou à défaut réaliser un large échantillonnage en particulier s'il existe des adhérences fibreuses.

Analyse microscopique

Tous les échantillons seront analysés et le rapport d'anatomopathologie précisera pour chaque localisation, les effets thérapeutiques et le pourcentage de cellules tumorales viables.

1. Réponse pathologique sur l'omentum

La réponse pathologique sera établie sur l'épiploon en utilisant le système de notation appelé Score de Réponse à la Chimiothérapie (CRS). Ce système est actuellement recommandé par le comité ICCR (*International Collaboration on Cancer Reporting* - McCluggage WG et al, 2015; Böhm S et al, 2015)⁶³, le CAP (*College of American Pathologists* – 2018)⁶⁴, l'ESMO (*European Society of Medical Oncologists* – 2019)⁶⁵ ainsi que par les recommandations françaises St Paul de Vence 2019⁶⁶ qui sont à ce jour les seules recommandations françaises à le préconiser.

La méthodologie et l'évaluation de ce score seront décrits plus loin.

2. Réponse pathologique sur les annexes

Le taux de réponse pathologique sera également évalué sur les annexes en tant qu'analyse exploratoire en utilisant la même méthodologie que pour l'épiploon (choisir la lame HES des annexes, où il y a le plus de cellules viables et/ou le moins d'effets thérapeutiques pour établir le score à partir d'une seule lame).

3. Remaniement thérapeutique sur les biopsies péritonéales

Pour toutes les autres localisations prélevées, le pourcentage de tumeur viable et les remaniements thérapeutiques seront à préciser dans le rapport d'anatomopathologie.

1.5.5. Structuration d'un compte rendu – items minimaux à renseigner

A l'échelle nationale, un compte rendu standardisé de l'INCA des tumeurs de l'ovaire a été actualisé en 2011 et est rapporté en annexe I. La place de la CTNA, qui est pourtant aujourd'hui le traitement standard des COSHG de stade avancé, y est absente.

Il en résulte un manque de standardisation dans la réponse à la CTNA : manque d'uniformité dans la prise en charge macroscopique, dans l'interprétation microscopique, dans les données figurant dans le compte rendu pathologique et dans la définition de la « réponse pathologique complète ». Cette hétérogénéité de prise en charge entraîne des difficultés dans le recueil des données, dans l'interprétation des résultats ou dans la comparaison de différents traitements et peut modifier l'évaluation du bénéfice de survie lié à la réponse pathologique complète.

La détermination ou la confirmation de facteurs pronostiques est donc le prérequis indispensable avant de pouvoir élaborer un compte rendu standardisé en français des pièces opératoires de *debulking* post CTNA.

1.6. Paramètres pronostiques

1.6.1. Biologiques

CA-125

La surveillance régulière du taux de CA-125 permet la détection précoce des rechutes et la réalisation d'un geste chirurgical, augmentant ainsi la probabilité de cytoréduction optimale.⁶⁷

Chaque semaine de retard de prise en charge chirurgicale après la détection d'une élévation du CA-125 est associée à un risque accru de 3% d'avoir une résection sous-optimale.⁶⁸

Le taux de base du CA-125 obtenu après réponse complète post-CTNA est également un marqueur pronostique significatif de rechute de la maladie.

La survie médiane sans progression était de 21,6 mois lorsque ce taux était inférieur à 10 U/mL et de 12,5 mois lorsque ce taux était compris entre 10 et 35 U/mL.⁶⁹

1.6.2. Cliniques

ABSENCE DE RESIDU TUMORAL APRES CHIRURGIE

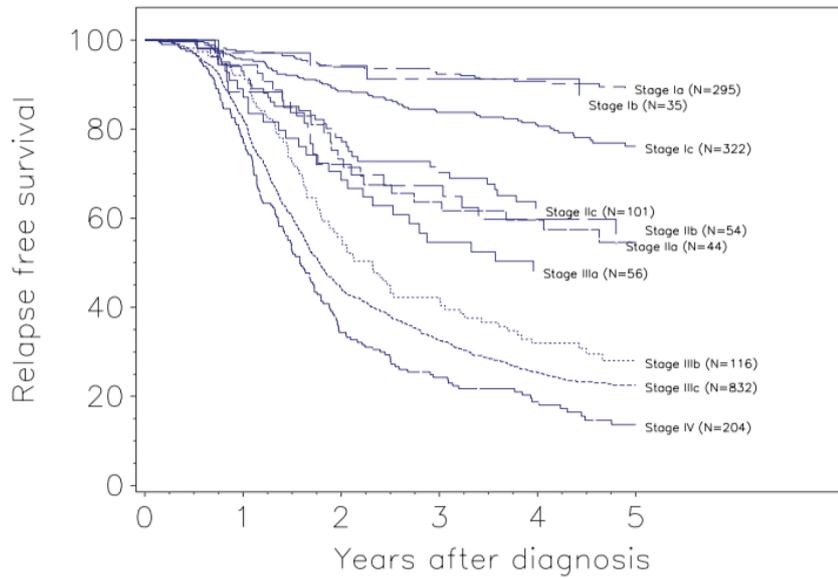
L'absence de résidu tumoral en fin d'intervention est le principal facteur pronostique en chirurgie première ou chirurgie d'intervalles.⁷⁰

STADE FIGO : consultable en annexe II

D'après le FIGO *26th Annual Report*⁷¹ de la FIGO, les cancers de l'ovaire présentent une survie sans progression à 5 ans d'environ : (Figure 3)

- 75-90% pour stade I
- 55-60% pour stade II
- 20-50% pour stade III
- 10-15% pour stade IV

Figure 3. Carcinomes ovariens : patientes traitées entre 1999 et 2000. SSR selon stade FIGO. n=2059.



Stage	Patients (n)	Mean age (yr)	Relapse-free survival (%) at					Hazards ratio ^a (95% CI)
			1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	
Ia	295	52.1	97.6	94.0	92.5	90.8	88.9	Reference
Ib	35	54.5	97.1	94.2	91.3	91.3	86.8	1.1 (0.4–3.0)
Ic	322	52.6	95.6	88.6	83.9	81.1	76.1	2.3 (1.5–3.6)
IIa	44	54.6	88.5	72.2	67.4	59.5	55.5	4.4 (2.4–8.0)
IIb	54	56.8	94.4	73.4	63.8	59.8	53.9	4.8 (2.8–8.3)
IIc	101	55.9	93.1	78.1	70.3	61.9	61.9	4.1 (2.5–6.7)
IIIa	56	54.8	87.3	68.5	54.6	48.2	48.2	6.3 (3.7–10.8)
IIIb	116	55.9	92.1	55.6	42.0	31.6	27.9	10.3 (6.7–15.9)
IIIc	832	58.5	82.4	44.5	32.7	25.3	22.4	12.7 (8.7–18.7)
IV	204	57.9	77.4	34.5	24.3	19.0	13.7	16.1 (10.7–24.1)

^aHazards ratio and 95% Confidence Intervals obtained from a Cox model adjusted for age and country

Ces taux de survie sont aujourd’hui plus importants, en particulier lié aux traitements par inhibiteurs de PARP.

Il a été révisé en 2014 par Prat et collaborateurs⁷² : la documentation de l’origine primitive du cancer (ovaire, trompes de Fallope, péritoine ou origine non évaluable) ainsi que le sous-type histologique ont été ajoutés.

Chaque stade a également été précisé au sein d’un sous-staging (IC1, IC2, IC3 par exemple).

1.6.3. Anatomopathologiques

CLASSIFICATION TNM : consultable en annexe II

Une correspondance a été établie entre la classification FIGO et la classification TNM selon l'Union Internationale Contre le Cancer (Tableau 2).

Tableau 2. Classification TNM des carcinomes ovarien, tubaire, péritonéal primitif selon AJCC UICC 8^{ème} édition

Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T1c	N0	M0	IC
T2	N0	M0	II
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T1/T2	N1	M0	IIIA1
T3a	NX, N0, N1	M0	IIIA2
T3b	NX, N0, N1	M0	IIIB
T3c	NX, N0, N1	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV
Any T	Any N	M1a	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB

TNM: Tumor, Node, Metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

GRADE HISTOPATHOLOGIQUE

Développé par Shimizu et collaborateurs en 1998⁷³, le grade de Silverberg a longtemps été utilisé devant sa corrélation avec la classification FIGO, elle-même reliée au pronostic des patientes.

Il est évalué sur trois paramètres :

- Architecture majoritaire : glandulaire (score 1), papillaire (score 2), solide (score 3)
- Pléomorphisme nucléaire : faible (score 1), modérée (score 2), marqué (score 3)
- Mitoses (pour dix champs consécutifs au grandissement x40) : < 10 (score 1), entre 10 et 25 (score 2), > 25 (score 3)

Par la suite, le grade de Malpica (ou MD Anderson) s'est imposé en 2014⁷⁴ devant son utilisation plus simple, son excellente corrélation avec la survie ainsi que son meilleur reflet de l'histogénèse tumorale. Ce dernier point est d'autant plus important qu'il est utilisé via immunohistochimie comme outil diagnostique supplémentaire (profil muté de la p53 dans les adénocarcinomes séreux de haut grade, non muté dans les bas grades).

Cette classification repose sur deux critères :

- Atypies cytonucléaires : légères ou modérées (bas grade), marquées (haut grade)
- L'index mitotique : < 12 mitoses pour 10 champs consécutifs au grossissement x40 (bas grade) ou > 12 mitoses / 10 HPF (haut grade)

PARAMETRES HISTOLOGIQUES DE REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE : FIBROSE, NECROSE, PSAMMOMES, POURCENTAGE DE TUMEUR RESIDUELLE

Les modifications histologiques après la chimiothérapie sont bien connues des pathologistes et ont été décrites il y a de nombreuses années.⁷⁵ Paradoxalement, leur signification pronostique dans le cancer ovarien ne fait l'objet que de rares publications.^{76, 77, 78}

Parmi ces études, les seuls paramètres démontrant un intérêt pronostique sont :

- pourcentage de tumeur résiduelle viable avec une survie globale de 45 mois chez les patientes sans tumeur résiduelle (ou rares cellules tumorales) et 26 mois chez les autres patientes⁷⁹
- quantité de fibrose avec une survie globale de 51 mois chez les patientes présentant une fibrose sévère et 32 mois chez les patientes avec une fibrose légère à modérée.⁸⁰

SCORE CRS^{81,82}

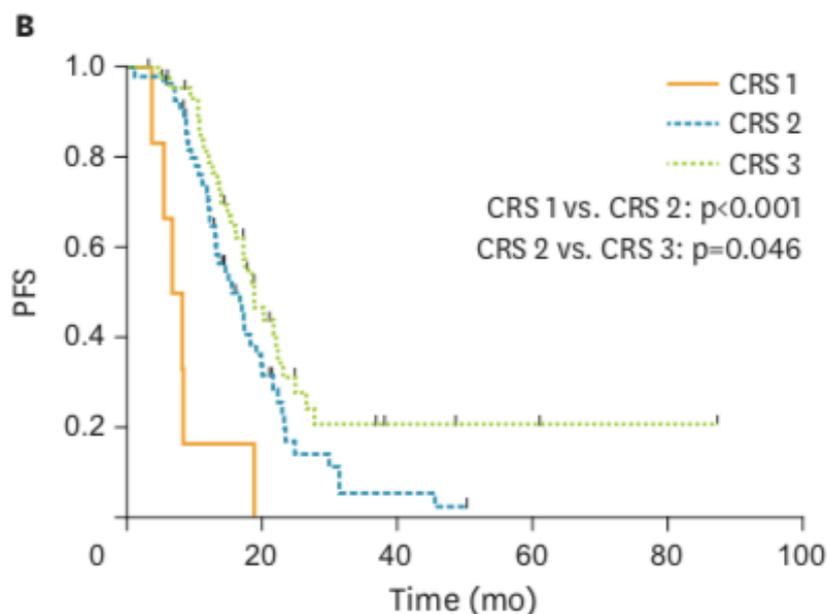
Développé par Bohm et collaborateur en 2015, le score CRS est évalué histologiquement et permet de mesurer la réponse post-CTNA sur PO.⁸³ Initialement imaginé par les auteurs en 6

niveaux et évalué sur epiploon et annexes, il est redéfini au sein de cette même étude en 3 niveaux afin d'obtenir une meilleure valeur pronostique ainsi qu'une meilleure reproductibilité. Comparativement à l'omentum, l'évaluation de ce score au niveau annexiel est plus difficilement réalisable, moins reproductible et n'est pas significativement corrélée à la survie ni à l'évaluation du score sur omentum. Il sera donc dans les études ultérieures le plus souvent évalué en 3 niveaux et sur omentum.

Publiée en 2015 puis actualisée en 2019^{84,85}, la comparaison entre les groupes CRS 3 et CRS 1/2 a montré une meilleure SSP dans le groupe CRS 3 (27 mois vs 13 mois, CRS 3 vs CRS 1/2, respectivement) ainsi qu'une meilleure survie globale (SG) (66 mois vs 31 mois). En revanche aucune différence statistiquement significative entre les groupes CRS 1 et CRS 2 n'a pu être constatée. Ces données sont corroborées par une méta-analyse internationale publiée en 2019 qui regroupe 877 patientes réparties sur 16 sites dans 11 pays.⁸⁶ Seule une étude en 2017 sur 110 COSHG objective une différence de SSP entre les groupes CRS 1 et CRS 2, sans observer de différence de SG.⁸⁷ (Figure 4)

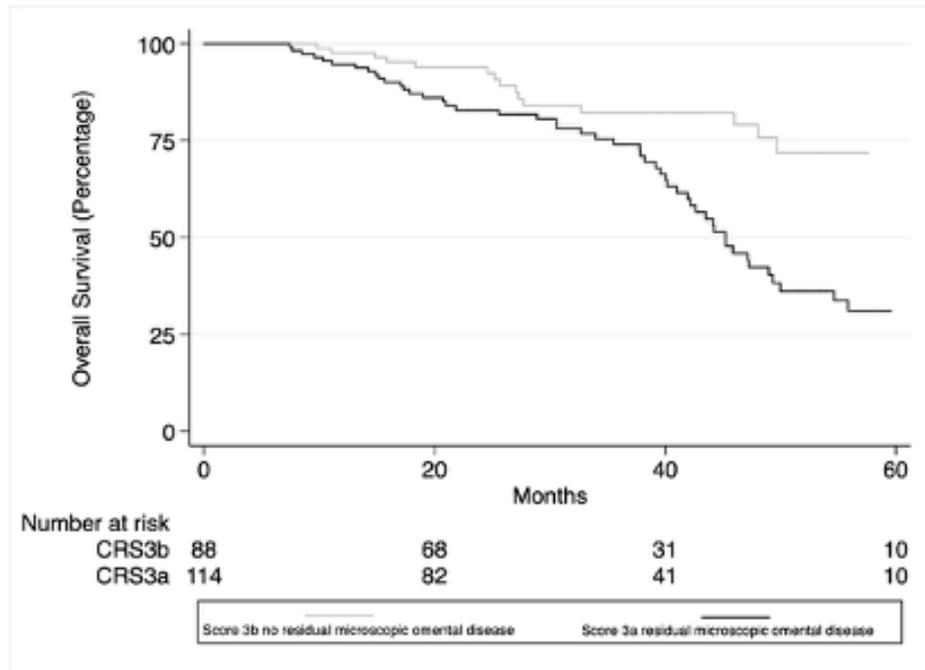
Figure 4: Courbes Kaplan-Meier de la SSP selon le CRS évalué sur omentum dans une cohorte de 110 COSHG.

L'étude de Lee⁸⁸ est une des seules études robustes à observer une différence significative de SSP entre les groupes CRS 1 et 2.



Dans la méta-analyse publiée en 2019, la subdivision du groupe CRS 3 en « réponse pathologique complète (pCR) » et « faible résidu tumoral microscopique » révèle pour le premier sous-groupe une meilleure SSP ainsi qu'une meilleure SG.⁸⁹ (Figure 5)

Figure 5. Courbe Kaplan-Meier sur la SG dans les groupes CRS 3 sans et avec résidu tumoral microscopique sur omentum



* Log rank test for equality of survivor function: $P > \chi^2 = 0.007$

Pour le groupe CRS 1/2, les auteurs proposent comme piste d'étude une analyse en sous groupes par génomique ou évaluation du microenvironnement immun tumoral pour mieux stratifier les patientes.

En 2020 est étudié pour la première fois l'association de l'infiltrat lymphocytaire sur biopsies pré-opératoires, et du score CRS sur PO post-CTNA ainsi que leurs effets sur la survie.⁹⁰

Dans cette étude, l'infiltrat lymphocytaire a été analysé comme « présent » ou « absent ». Il est retrouvé une corrélation entre score CRS et SSP ainsi qu'une corrélation entre la présence d'un infiltrat lymphocytaire et la SG.

En revanche, aucune association entre CRS et infiltrat lymphocytaire n'a été retrouvée. Néanmoins, devant la faible puissance de l'étude (analyse de l'infiltrat lymphocytaire chez 35 patientes), ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études. L'analyse du microenvironnement lymphocytaire sur échantillons appariés pré- et post-CTNA n'a indiqué aucune différence significative sur la présence d'un infiltrat lymphocytaire.

Récemment en 2021, une publication étudie l'apport complémentaire de la normalisation du CA125 (< 35 U/mL) au score CRS chez 118 patientes atteintes d'un COSHG après CTNA.⁹¹

Elle individualise ainsi 3 sous groupes pronostiques corrélés à la SSP (la SG médiane n'ayant pas été atteinte dans cette étude) :

- *Low risk* : CRS 3 + CA125 < 35 U/mL
- *Intermediate risk* : CRS 3 + CA125 > 35 U/mL
- *High risk* : CRS 1/2 quelque soit la valeur du CA125 (la division en deux sous-groupes avec un CA125 < ou > 35 U/mL ne montrant pas de différence significative)

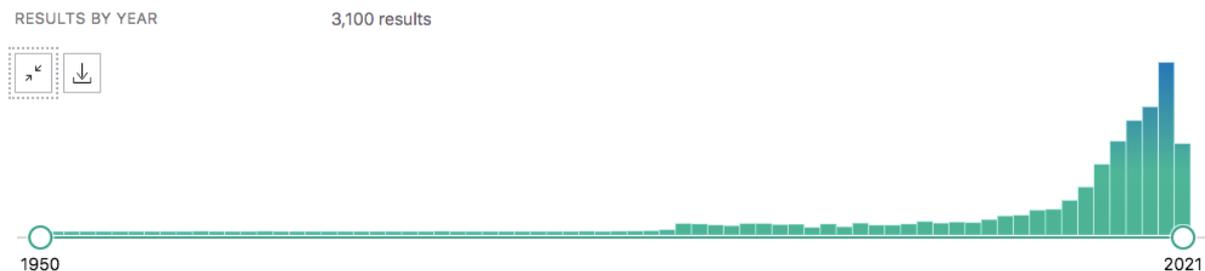
Le score CRS a été validé de manière indépendante dans plusieurs pays. Il existe une reproductibilité entre pathologistes de différents centres et avec différents niveaux d'expérience. Il a ainsi été intégré dans les recommandations de l'ICCR⁹² (*International Collaboration on Cancer Reporting*) en 2015, du CAP⁹³ (*College of American Pathologists*) en 2019 et a été reconnu cette même année par l'ESMO⁹⁴ (*European Society of Medical Oncology*) comme étant capable de donner une mesure pronostique objective et reproductible.

Plusieurs paramètres restent cependant à définir quant à la segmentation des scores CRS 1/2 ainsi que son utilisation conjointe avec d'autres marqueurs pronostiques : génomiques, microenvironnement immun, dosages biologiques (CA-125)...

MICROENVIRONNEMENT IMMUN TUMORAL

Largement étudié ces dernières années, de plus en plus de preuves mettent en évidence le rôle du système immunitaire dans le contrôle de la croissance tumorale ainsi que la valeur pronostique des lymphocytes infiltrant les tumeurs (*Tumor Infiltrating Lymphocytes* = TILs).⁹⁵ De plus en plus étudiés dans tous les organes (Figure 6), ils reflètent l'intensité de la réponse immune au cancer.^{96,97}

Figure 6. Évolution du nombre d'articles publiés sur les « TILs » dans la base de données PubMed



Dans le cancer du sein, il a été démontré que la densité des TILs, leur répartition et leur profil phénotypique sont pronostiques et prédictifs de la réponse à la CTNA.⁹⁸ Une densité élevée de TILs au diagnostic est associée à une meilleure survie sans rechute et globale et à un taux particulièrement élevé de réponse complète histologique aux traitements néoadjuvants (pour les tumeurs triple négatives et HER2+).⁹⁹ Le rapport entre le nombre de TILs cytotoxiques CD8+ et TILs régulateurs FoxP3+ a montré des valeurs pronostiques et prédictives similaires à celles de la densité de TILs (meilleure survie avec augmentation du rapport CD8+/FoxP3+). A l'instar des cancers du sein, la plupart des données soutiennent un meilleur pronostic avec l'augmentation des lymphocytes T intra-épithéliaux CD3+ et CD8+ dans les COSHG.^{100, 101, 102, 103, 104}

Les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes B semblent associés à un pronostic plus péjoratif mais plusieurs résultats restent contradictoires.^{105, 106, 107, 108, 109, 110, 111}

La plupart de ces études ont été menées sur prélèvements non traités par CTNA. Peu d'entre elles se sont intéressées à l'influence des sels de platine et taxanes sur le microenvironnement immun tumoral mais ce type d'investigation du microenvironnement tumoral se fait de plus en plus, afin d'évaluer l'impact du changement de la quantité et de la composition des TILs induit par CTNA sur le pronostic des malades.

Plusieurs hypothèses sont avancées sur les propriétés immuno-modulatrices de ces chimiothérapies par carboplatine et paclitaxel :¹¹²

- Libération par les macrophages de cytokines pro-inflammatoires, induisant ainsi l'augmentation des cellules dendritiques, des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) et des lymphocytes NK
- Diminution des réponses immunosuppressives via déplétion des lymphocytes T régulateurs
- Augmentation de la mobilité des lymphocytes T CD4+ et CD8+ avec augmentation de la perméabilité des cellules tumorales aux cytokines cytotoxiques sécrétées par les lymphocytes T cytotoxiques.

Les rares études réalisées sur pièces opératoires après CTNA tendent à montrer une augmentation globale des TILs après traitement (même si l'on observe parfois une stabilité ou une diminution).¹¹³ Ces chiffres diffèrent lorsque l'on s'intéresse aux TILs stromaux (sTILs) ou aux TILs intra-tumoraux (itTILs).

Parmi les sous-populations étudiées^{114, 115, 116, 117} :

- L'augmentation des lymphocytes T CD8+ est retrouvée dans 2 études mais l'équipe de Böhm retrouve un nombre stable après traitement sur 54 patientes.
- Une étude montre une augmentation des lymphocytes B CD20+

- Deux études montrent un nombre stable des lymphocytes T régulateurs et une dernière une diminution de cette population.

Même si la présence des TILs garde une valeur pronostique après CTNA, aucune étude n'a réussi à corréler une sous-population lymphocytaire à la survie.

Les résultats quant au ratio des TILs CD8 et FoxP3 restent contradictoires, associé à une augmentation de la survie dans l'étude de Polcher¹¹⁸ mais sans valeur pronostique dans l'étude de Böhm.¹¹⁹

En 2020, une étude publiée dans le journal Nature Genetics va analyser les données moléculaires du microenvironnement immun tumoral dans les COSHG métastatiques avant et après traitement par chimiothérapie.¹²⁰

Dans les échantillons avant traitement, il existe une plus grande variabilité d'infiltration et de répartition des lymphocytes T au sein d'un même site tumoral qu'entre des sites tumoraux différents ou qu'entre différentes patientes, pouvant expliquer la différence des résultats obtenus entre les études précédemment citées et mettant en exergue la complexité d'étude de ce microenvironnement en microscopie.

Dans les cancers ovariens, l'évaluation histopathologique du microenvironnement immun tumoral ne bénéficie encore pas aujourd'hui de méthode standardisée, avec des seuils utilisés variables et des résultats parfois contradictoires.

Afin d'apprécier de manière plus fiable la présence des TILs dans les COSHG, une équipe a récemment développé des nomogrammes permettant d'estimer de manière indirecte la densité des sous-populations lymphocytaires en fonction de paramètres clinico-biologico-pathologiques.¹²¹

Bien que prometteurs, ces nomogrammes nécessitent d'être confirmés par des études de validation externe.

Un nombre croissant de thérapies ciblant les lymphocytes T (anticorps bispécifiques, CAR-T-cells) ou d'autres acteurs immunitaires sont en cours de développement.¹²² La meilleure compréhension de la nature du microenvironnement immun tumoral, la détermination de sa spatio-temporalité, son interaction avec les cellules tumorales ainsi que sa variation par chimiothérapie permettra de tendre vers une médecine personnalisée.

1.7. Objectifs de l'étude

Nous avons choisi d'analyser les tumeurs ovariennes après CTNA avec chirurgie d'intervalle afin de mettre en évidence des caractéristiques histopathologiques qui pourraient être des biomarqueurs prédictifs de survie sans rechute. Pour cela nous avons :

1. Analysé les caractéristiques histologiques de la pièce opératoire après CTNA par l'association carboplatine-paclitaxel
2. Evalué l'importance de la taille du résidu tumoral et de la quantité de l'infiltration lymphocytaire pour la survie sans rechute à 2 ans après chirurgie post-CTNA

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Population étudiée

Après approbation du comité d'éthique, les patientes atteintes d'un COSHG de stade avancé de la classification internationale de la FIGO avec métastase péritonéale et traitées par CTNA entre janvier 2009 et décembre 2019 ont été identifiées rétrospectivement dans la base de données OVCA du Centre Jean Perrin (CJP) (Centre de Lutte Contre le Cancer /CLCC/ de la région Auvergne), contenant les données cliniques des patientes.

Le diagnostic initial fut posé par biopsie ou plus rarement par cytologie de liquide d'ascite.

Les lames d'HES de la chirurgie intervallaire de *debulking* ont été extraites des archives du Département d'anatomie et de cytologie pathologiques du CJP. Les données cliniques et de suivi ont été extraites de la base de données OVCA du logiciel ENNOV du CJP.

Les comptes-rendus anatomopathologiques ont été examinés pour évaluer l'échantillonnage tumoral. Ce dernier a été effectué selon les recommandations en vigueur. En effet, l'inclusion en totalité était la règle pour les ovaires de petite taille. Lorsque ces derniers étaient volumineux l'échantillonnage réalisé était alors d'un bloc par 1-2 cm de grand axe de tumeur.

Sur omentum, plusieurs blocs étaient prélevés sur les zones macroscopiquement tumorales ou de manière systématique si aucun territoire suspect macroscopiquement n'était retrouvé.

152 patientes ont été inclus dans notre cohorte, après vérification du type histologique (COSHG), dont 90% de stade IIIC ou IV, et du traitement néoadjuvant bénéficié. Les caractéristiques cliniques des patientes sont résumées dans le Tableau 4.

Le critère de jugement principal est la survie sans rechute à 2 ans après la chirurgie post-CTNA.

La survie sans rechute à 2 ans a été calculée à partir du moment de la chirurgie de *debulking* jusqu'au moment de la récurrence ou du décès.

2.2. Design de l'étude

Parmi tous les changements histologiques observés après un traitement néoadjuvant, cinq paramètres ont été évalués sur omentum à partir de précédentes études à savoir, la fibrose, la nécrose, l'inflammation, la présence de psammomes et le score CRS.

L'évaluation des trois premiers paramètres est semi quantitative, dont les seuils utilisés ont été choisis d'après les études Samrao¹²³, Tiwana¹²⁴ et collaborateurs.

Nous avons également développé un score de régression tumorale pour tenter d'apprécier la réponse post-thérapeutique.

SCORE CRS

Le système de notation CRS (*Chemotherapy Response Score*, Score de Réponse à la Chimiothérapie) développé par Böhm et collaborateurs¹²⁵ évalue la réponse pathologique sur l'épiploon et est actuellement recommandé par le comité ICCR (*International Collaboration on Cancer Reporting*) (McCluggage WG et al, 2015; Böhm S et al, 2015).

Pour déterminer ce score, nous avons au préalable effectué le « *training test* » puis analysé le « *test set* » du site web <http://www.gpecimage.ubc.ca/aperio/images/crs> qui sont recommandés pour l'aide au *scoring*. Nous avons ensuite choisi une lame HES de l'omentum (ou péritoine si omentum non disponible) où il y avait le plus de cellules viables et/ou le moins d'effets thérapeutiques. Nous avons enfin évalué les effets thérapeutiques histologiques : aspect fibro-inflammatoire avec une fibrose contenant des histiocytes spumeux, sidérophages, éléments inflammatoires lympho-plasmocytaires et calcosphérites et établi le score à l'aide du Tableau 3. Les exemples de chaque catégorie du CRS sont présentés sur la Figure 7.

Tableau 3 : Score de Réponse à la Chimiothérapie, *Chemotherapy Response Score* (CRS)

Score de Réponse à la chimiothérapie (CRS)	Critères histologiques	Réponse thérapeutique
1	>95% de cellules viables avec effets thérapeutiques limités à de rares foyers	Pas de réponse ou réponse minimale
2	Effets thérapeutiques multifocaux et diffus avec cellules viables allant de nodules, travées et plages diffuses (entre 5 et 95% inclus)	Réponse partielle
3	<5% de cellules tumorales viables (rares cellules isolées ou groupes de cellules mesurant au total < 2 mm) dans une fibrose régressive majeure	Réponse complète ou presque complète

REGRESSION TUMORALE (TRS)

La régression tumorale a été évalué à l'aide du développement d'un autre score : le TRS (*Tumor Regression Score*, Score de Régression tumorale).

Il est exprimé en pourcentage et correspond à la différence entre la surface occupée histologiquement par la tumeur avant traitement et la surface occupée histologiquement par la tumeur après traitement ;

La surface occupée par la tumeur avant traitement a été estimée en additionnant la surface qu'occupe la tumeur après CTNA et les territoires de réponse thérapeutique histologique.

Les territoires de réponse thérapeutique associent des aspects fibro-inflammatoires avec une fibrose contenant des histiocytes spumeux, sidérophages, éléments inflammatoires lymphoplasmocytaires et calcosphérites.

$$\begin{aligned} \text{TRS} &= \text{Surface tumorale estimée avant traitement} - \text{Surface tumorale après traitement} \\ &= (\text{Surface tumorale après traitement} + \text{Surface remaniements thérapeutiques}) - \text{Surface tumorale après traitement} \end{aligned}$$

Nous avons donc évalué ce score TRS et l'avons classifié en trois grades :

1 = plus de 95% de régression tumorale ou absence de tumeur résiduelle

2 = supérieur ou égal à 50% de régression tumorale

3 = moins de 50% de régression tumorale

Un exemple du groupe TRS 3 est illustré sur la Figure 8.

NECROSE

La nécrose tumorale correspond à une mort anormale et non programmée d'une cellule. Elle est l'une des formes de réponse à la chimiothérapie. Elle est visualisée histologiquement par le « fantôme » des cellules préexistantes.

Nous avons évalué le pourcentage de nécrose et l'avons classifié en trois grades :

1 = absence de nécrose

2 = nécrose représentant entre 1 et 50% de la surface tumorale

3 = nécrose majeure évaluée à plus de 50% de la surface tumorale

Les exemples de chaque catégorie de nécrose sont présentés sur la Figure 9.

INFILTRATION LYMPHOCYTAIRE

L'infiltration lymphocytaire a d'abord été évaluée en terme de quantité d'occupation de la surface intra-tumorale et stromale péritonéale (elle regroupe ainsi les TILs intra-tumoraux et stromaux).

Nous avons donc quantifié, en réalisant une moyenne sur l'ensemble des lames HES de l'omentum, l'intensité de l'infiltration en trois catégories :

1 = inflammation absente ou minime, occupant moins de 10% de la surface tumorale

2 = inflammation légère à modérée, occupant 10-30% de la surface tumorale

3 = inflammation marquée et diffuse, occupant plus de 30% de la surface tumorale.

Les exemples de chaque catégorie d'infiltration lymphocytaire sont présentés sur la Figure 10.

Les autres populations inflammatoires ont été exclues de cette analyse (macrophages, polynucléaires...)

Les nodules lymphoïdes isolés ou populations lymphoïdes isolées à distance de la tumeur ont également été exclues de l'analyse.

Nous nous intéresserons par la suite à la nature de l'infiltrat lymphocytaire intra-tumoral (excluant les TILs stromaux) en utilisant les marqueurs immunohistochimiques CD8 (marqueur des lymphocytes T cytotoxiques), FOXP3 (marqueur des lymphocytes T *helpers* régulateurs) et CD20 (marqueur des lymphocytes B).

FIBROSE

La fibrose est un phénomène évolutif résultant du processus de cicatrisation. Elle est ici la conséquence visible de la dégradation du tissu tumoral et des remaniements thérapeutiques engendrés par la CTNA. Le tissu tumoral est remplacé par cette fibrose.

Elle est composée d'une hyperplasie élastosique ou conjonctive plus ou moins cellulaire avec prolifération de fibroblastes ou myofibroblastes et synthèse de fibres de collagène ou d'élastose.

Nous avons évalué la quantité de fibrose, en la classifiant en trois catégories :

1 = fibrose minimale ou légère correspondant à une fibrose normale ou peu importante pour le tissu étudié, sans hyperplasie conjonctive péri-tumorale visible

2 = fibrose modérée correspondant à des remaniements thérapeutiques tissulaires visibles dès le faible grandissement

3 = fibrose marquée correspondant à d'importants remaniements thérapeutiques, majeurs au sein de la tumeur résiduelle

Les exemples de chaque catégorie de fibrose sont présentés sur la Figure 11.

PSAMMOMES

Les psammomes ont été décrits comme une des modifications histologiques secondaires à la chimiothérapie dans les carcinomes ovariens.¹²⁶

Ils ont été évalués selon Tiwana et collaborateurs de manière binaire (« absents » ou « présents ») sur une cohorte de 40 patientes avec carcinomes ovariens.

Nous allons conserver cette méthode d'analyse et tenter de retrouver une association pronostique au sein d'une plus large cohorte.

Figure 7. Score CRS évalué sur péritoine après CTNA pour COSHG

A: CRS 1 : effets thérapeutiques fibro-inflammatoires minimes avec tumeur largement viable (HES x2)

B : CRS 2 : Remaniements thérapeutiques fibro-inflammatoires modérés associés à une persistance d'éléments glanduliformes tumoraux (HES x2)

C: CRS 3 : Rares cellules tumorales évoluant au sein de remaniements fibro-inflammatoires prépondérants (HES x2)

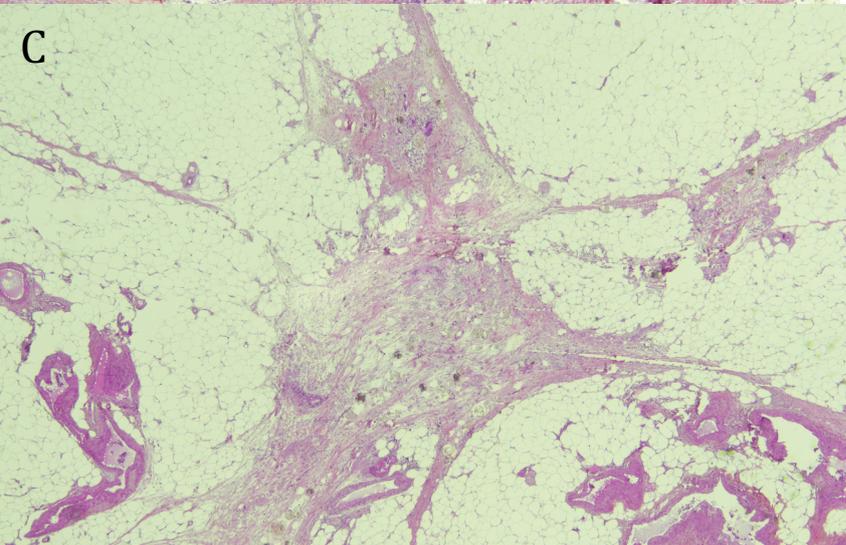
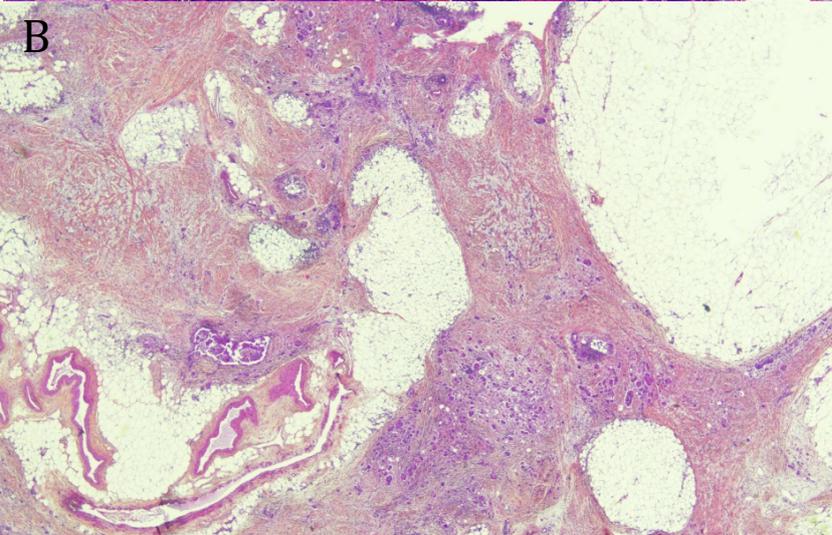
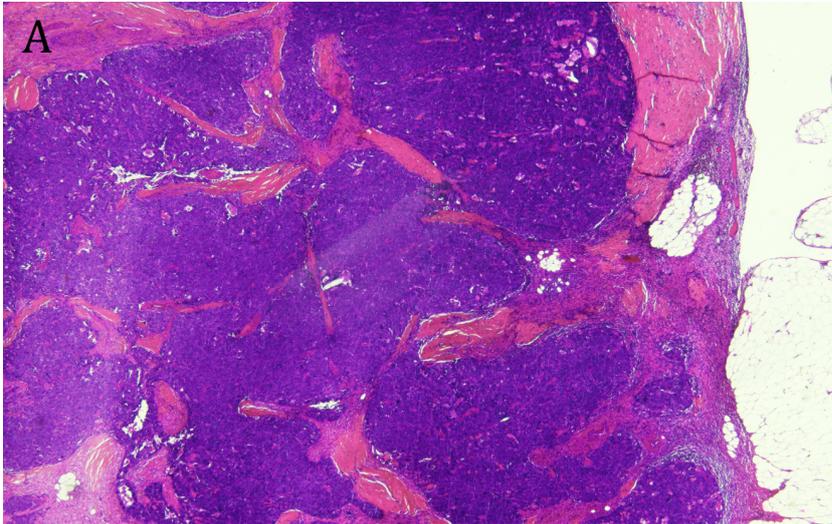


Figure 8 : CRS 2 avec régression tumorale 3 (< 50%) (HESx2)

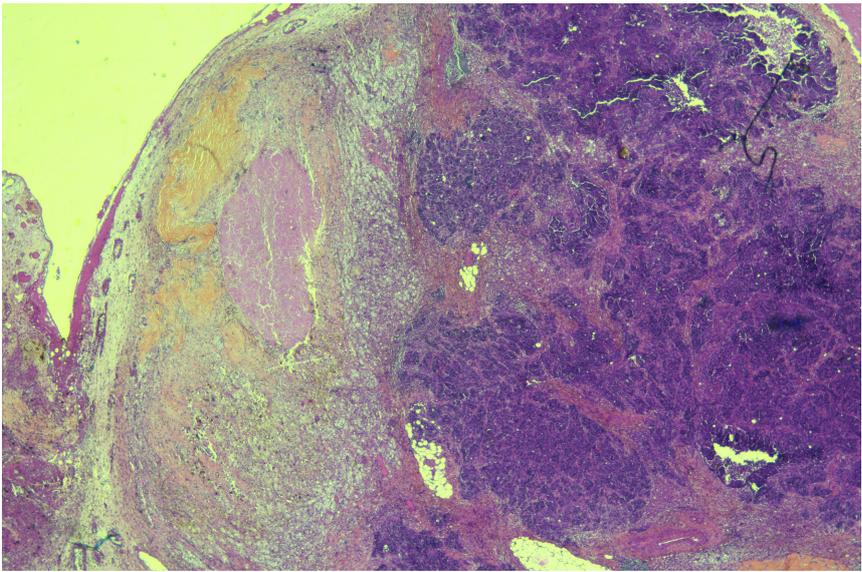


Figure 9 : Score de nécrose tumorale évalué sur péritoine après CTNA pour COSHG

- A : nécrose tumorale score 2 (entre 5-50% de nécrose) (HES x4)
- B : nécrose tumorale score 3 (> 50% de nécrose) (HES x4)

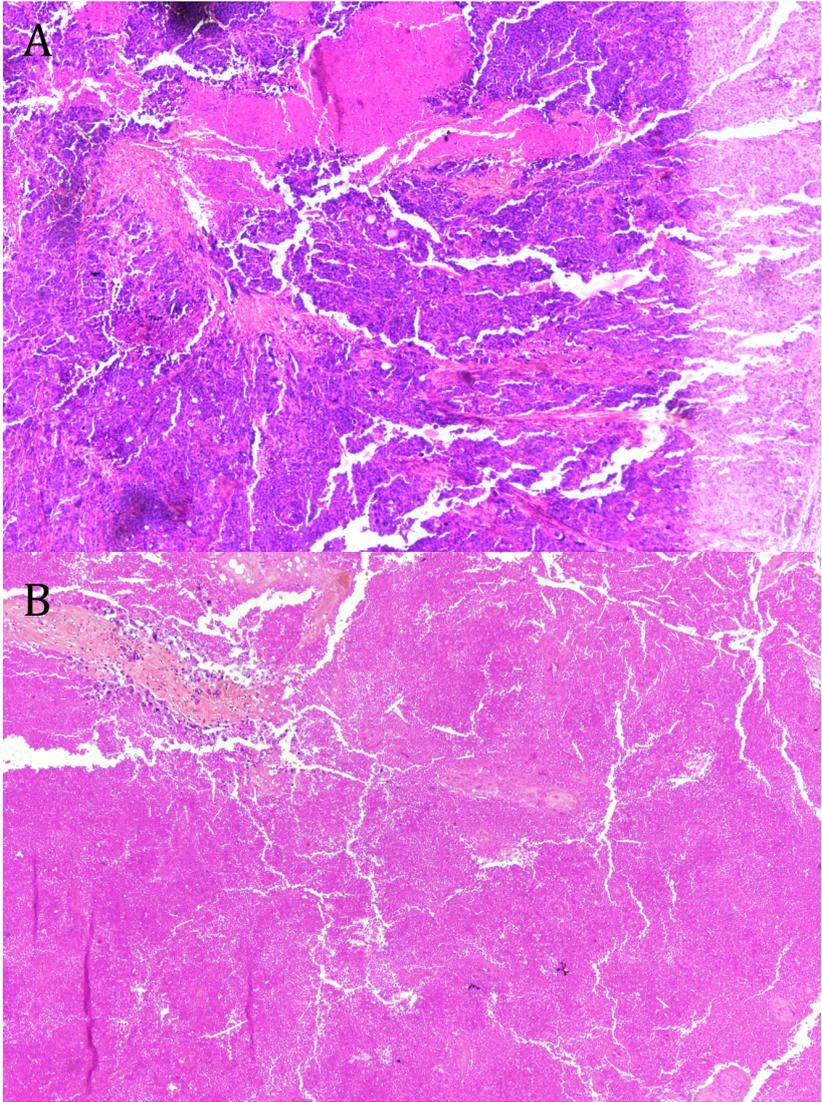


Figure 10 : Trois grades de l'inflammation lymphocytaire évaluée sur péritoine dans COSHG
A : score 1 (inflammation minimale ou absente). On note la présence de psammomes. (HES x10)
B : score 2 (inflammation légère à modérée) (HES x4)
C : score 3 (inflammation intense et diffuse) (HES x4)

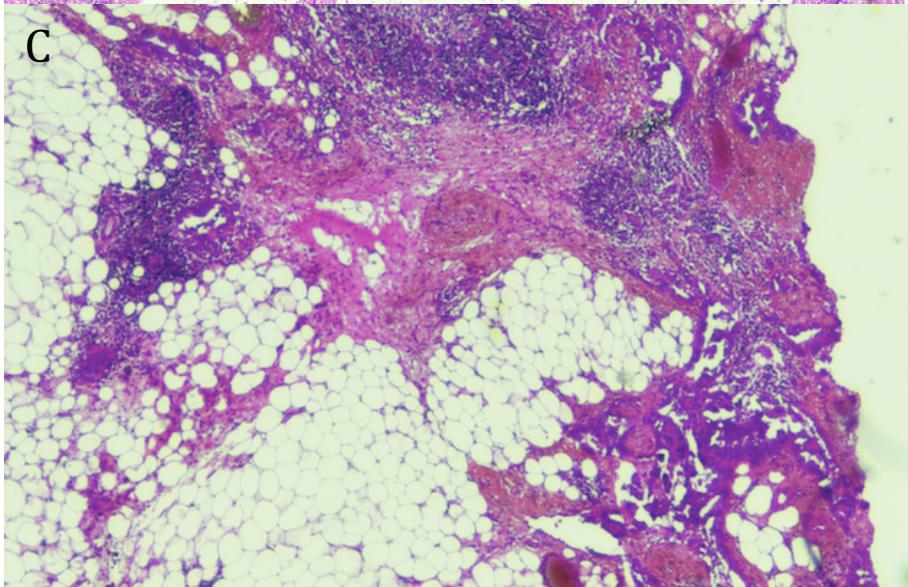
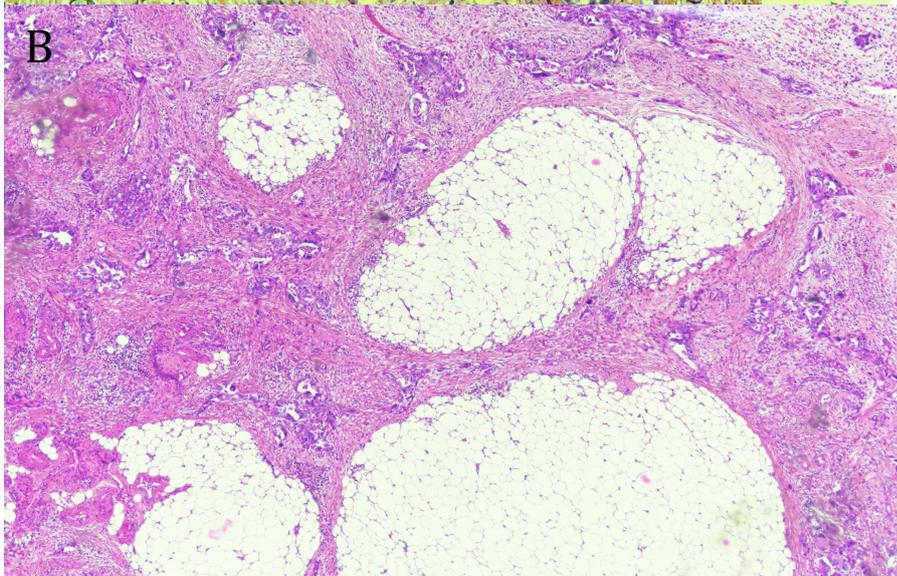
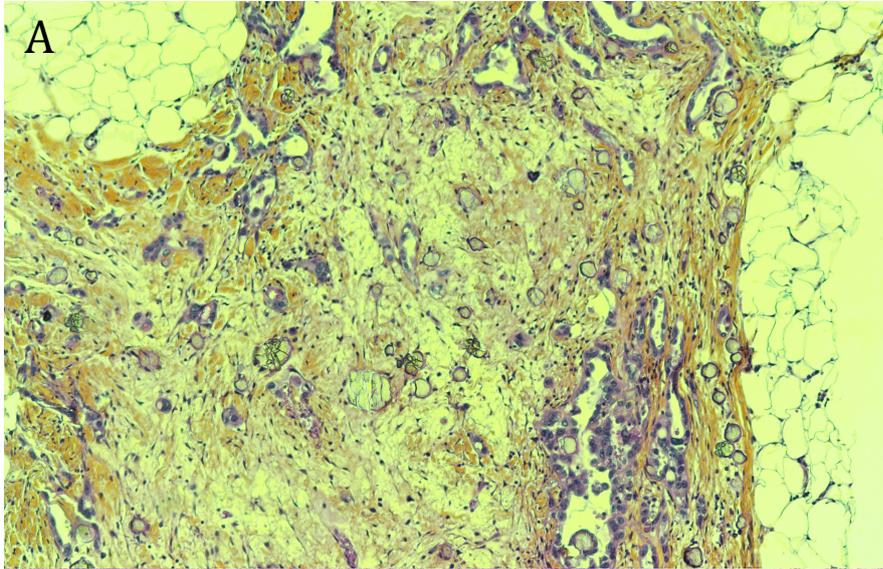
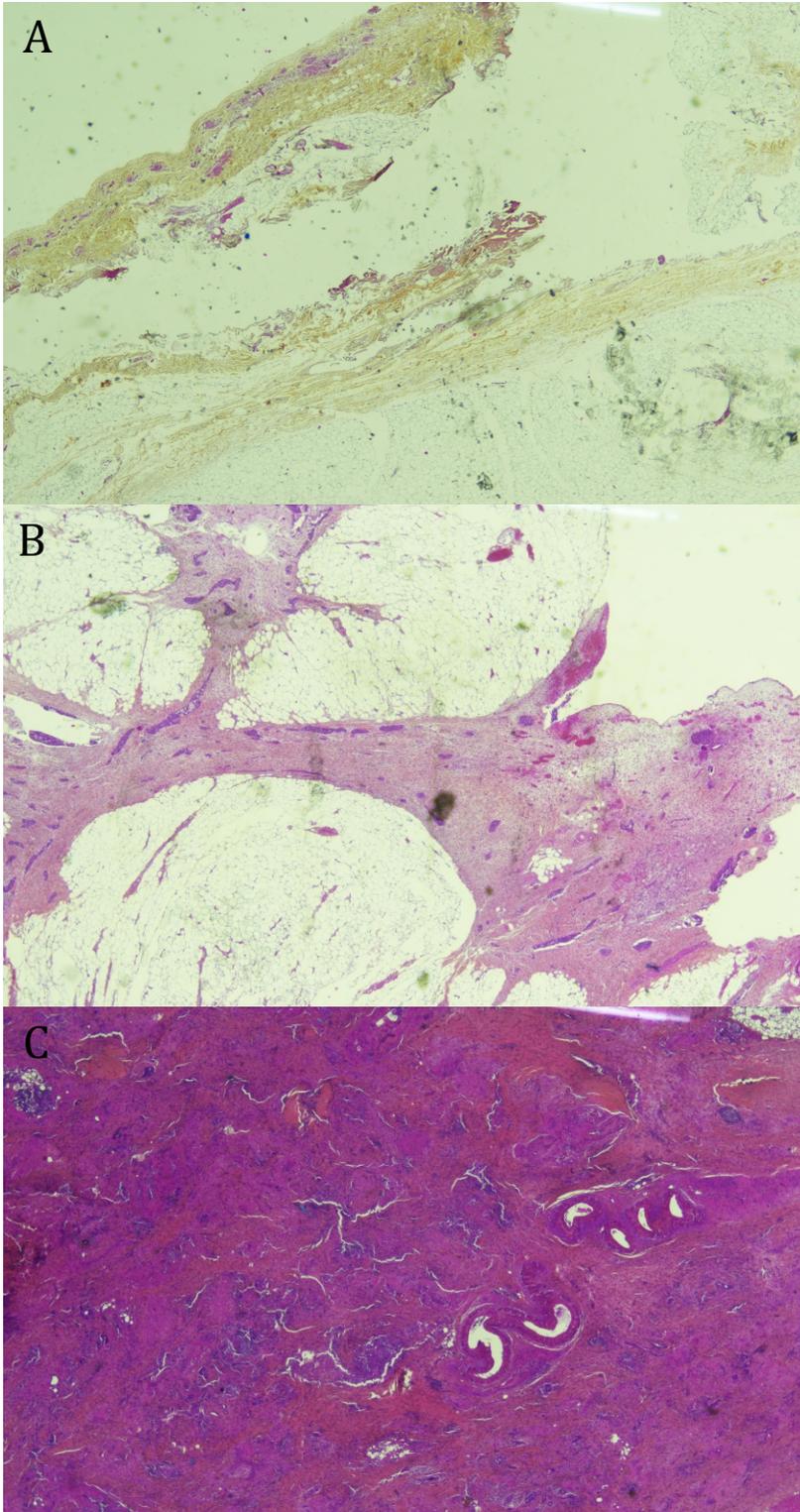


Figure 11. Trois grades de fibrose évaluée sur péritoine après CTNA pour COSHG
A : score 1 = absence ou minimales remaniements fibreux thérapeutiques (HES x4)
B : score 2 = remaniements thérapeutiques fibro-conjonctifs modérés (HES x4)
C : score 3 = importants remaniements thérapeutiques fibro-élastosiques diffus (HES x4)



2.3. Analyse statistique

L'étude que nous présentons ici (acronyme NESTOR-IOS) est une étude non interventionnelle rétrospective monocentrique.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R, version 3.6.1 (R-Project, GNU GPL, <http://cran.r-project.org/>). Chaque variable d'intérêt est exprimée par des résumés statistiques classiques. Les variables catégorielles sont présentées par les fréquences absolues et relatives. Les variables continues sont synthétisées par : nombre des valeurs disponibles pour chaque variable, mesure de tendance centrale (moyenne et médiane), mesure de dispersion (écart-type et intervalle interquartile), valeurs extrêmes. Les courbes de survie sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier, comparées à l'aide du test de *log-rank*, et les facteurs prédictifs de la survie ont été recherchés en utilisant des modèles de Cox uni et multivariés, et courbes ROC dépendantes de temps.

La SSP a été calculée comme le temps entre la chirurgie et la rechute ou le décès, en tant que premier évènement, l'état vivant étant censuré aux dernières nouvelles.

Le suivi médian calculé par la méthode de Kaplan-Meier inversé est de 38 mois [IC 95% (35 – 49)]. La durée médiane du suivi pour toutes les patientes est de 32 mois et la durée médiane du suivi des patientes censurées (non décédées) est de 33 mois.

3. RESULTATS

Parmi les 152 COSHG, 122 ont rechuté à 2 ans après la chirurgie de *debulking* (80,2%) avec une médiane de SSR de 16 mois, [IC 95% (15–18)].

Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'analyse ainsi que la répartition des paramètres histopathologiques analysés sur PO après CTNA sur omentum sont présentés dans les Tableaux 4 et 5.

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'analyse

AGE AU DIAGNOSTIC (ans)	n=152		
Médiane			64,5
Intervalle			(42 – 84)
STADE FIGO	n=152	1a	1 0,7%
		1c	1 0,7%
		2a	1 0,7%
		2b	1 0,7%
		3a	3 2%
		3b	8 5,3%
		3c	90 59,2%
		4a	16 10,5%
		4b	31 20,4%
TRAITEMENT NEOADJUVANT	n=152	Carboplatine + paclitaxel	151 99,3%
		Paclitaxel seul	1 0,7%
NOMBRE DE CURES AVANT CHIRURGIE	n=151	Médiane	4
		Moyenne	4,48
		Intervalle	1 – 9
PROGRESSION SOUS CT	n=148	Non	143 96,6%
		Oui	5 3,4%
VOIE ABORD CHIRURGICAL	n=151	Cœlioscopie	6 4%
		Laparotomie	145 96%
RESIDU CHIRURGICAL	n=150	CC0	139 92,7%
		CC1	6 4%
		CC2	5 3%
RECHUTE A DEUX ANS	n=152	Non	34 22,4%
		Oui	118 77,6%

CT = chimiothérapie, CC = *Completeness of Cytoreduction scoring*

Tableau 5. Résultats de l'analyse des paramètres histopathologiques après CTNA sur omentum/péritoine

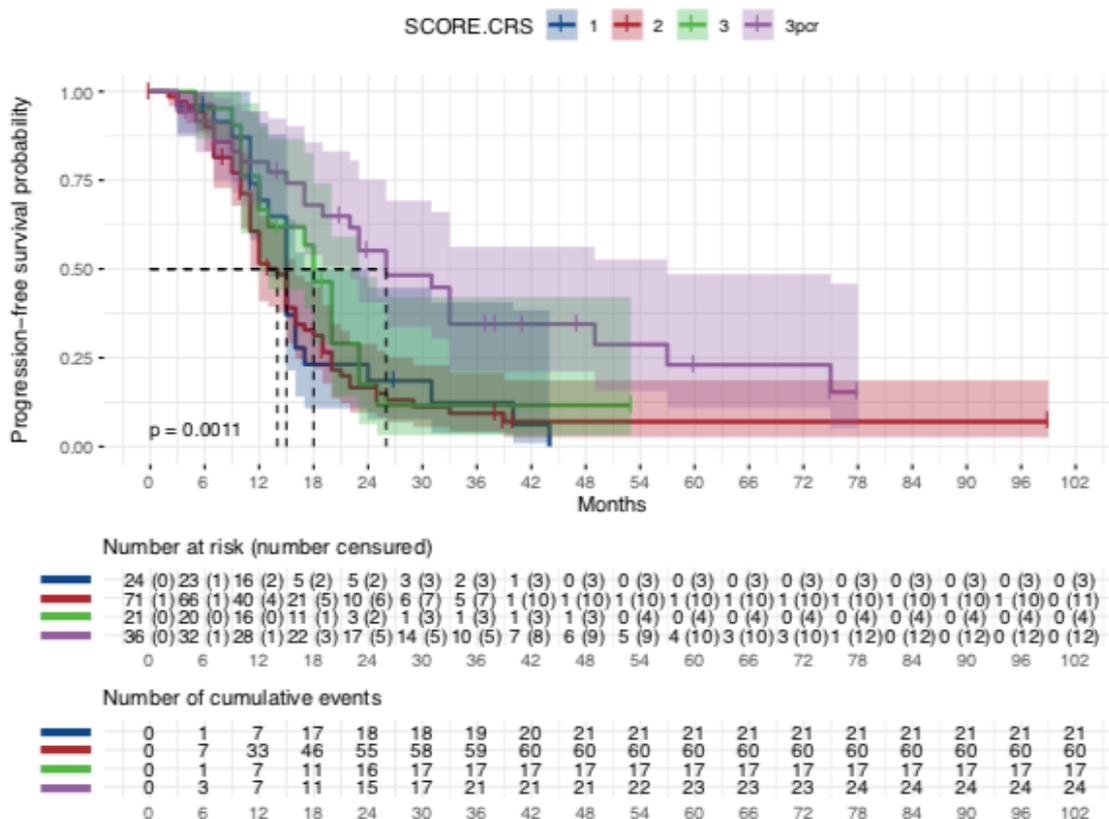
CRS	n=152	CRS 1	24	15,8%
		CRS 2	71	46,7%
		CRS 3 (MRD)	21	13,8%
		CRS 3 (pCR)	36	23,7%
TRS (REGRESSION TUMORALE)	n=152	1	57	37,5%
		2	48	31,6%
		3	47	30,9%
PSAMMOMES	n=152	0	74	48,7%
		1	78	51,3%
FIBROSE	n=152	1	58	38,2%
		2	73	48%
		3	21	13,8%
NECROSE	n=152	1	138	90,8%
		2	13	8,6%
		3	1	0,7%
INFILTRATION LYMPHOCYTAIRE	n=152	1	48	31,6%
		2	66	43,4%
		3	38	25%

CRS = *Chemotherapy Response Score*, CRS3 MRD = *Minimal Residual Disease*, CRS 3 pCR = *pathologic Complete Response*, TRS = *Tumor Regression Score*

Les scores **CRS** sont répartis comme suit : 15,8% CRS 1 (n=24), 46,7% CRS 2 (n=71), 37,5% CRS 3 (n=57) dont 23,7% avec réponse complète (n=36) et 13,8% avec résidu minime (n=21). Le taux de récurrence à 2 ans de l'ensemble des patientes appartenant aux groupes 1 et 2 (CRS1+2) était significativement plus élevé que celui des CRS3 (76,8% vs 54,4%, respectivement, p=0.003) et la médiane de SSR plus courte (15 mois vs 22 mois, CRS1+2 vs CRS3, respectivement, p<0.001) (Figure 12).

Parmi les CRS 3, les patientes en réponse pathologique complète (*pCR = pathological Complete Response*) ont montré un taux de récurrence à 2 ans plus faible que celles avec un résidu

Figure 13. Courbe Kaplan-Meier de la SSP entre les groupes CRS 1, CRS 2, CRS 3 MRD (vert) et CRS 3 pCR

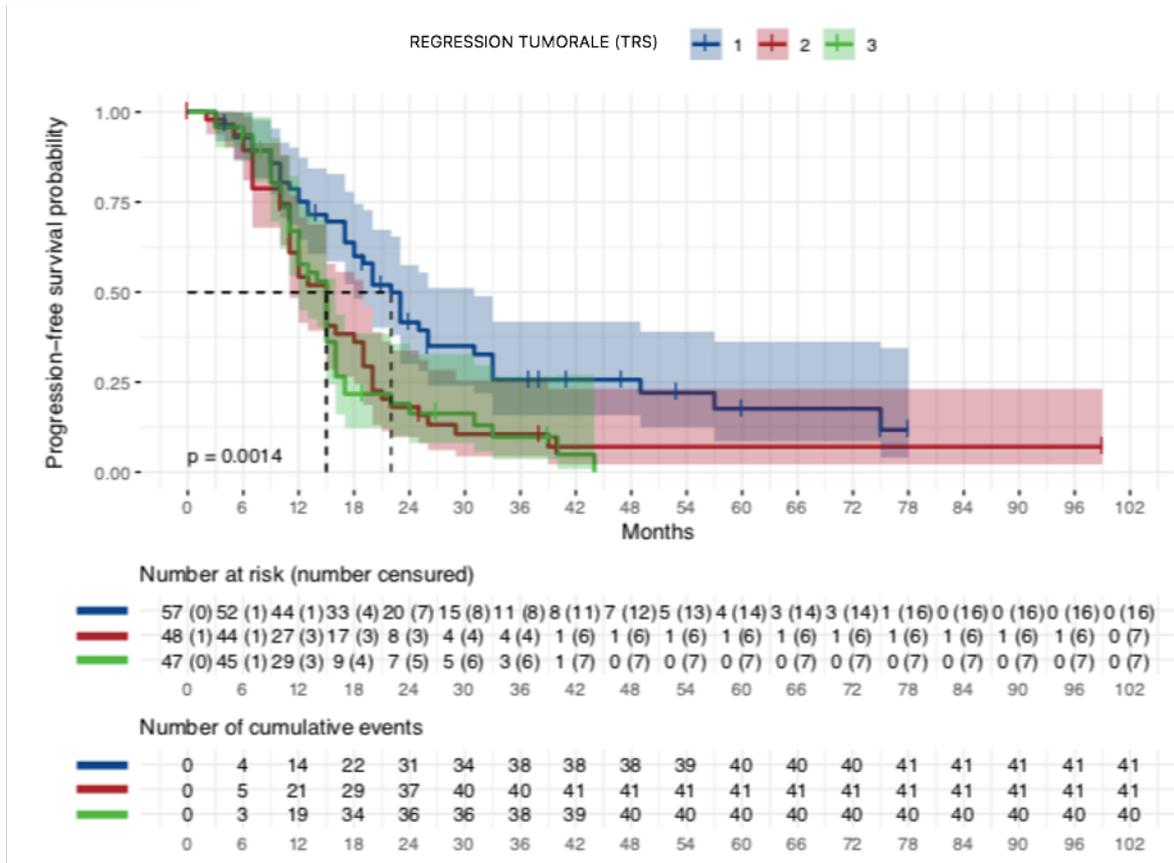


La régression tumorale ou TRS (*Tumor Regression Score*) se distribue comme suit : 37,5% régression tumorale 1 (n=57), 31,6% régression tumorale 2 (n=48), 30,9% régression tumorale 3 (n=47).

La même différence qu’avec le score CRS a été observée entre le grade 1 et les grades 2+3 de régression tumorale : taux de de récidence à 2 ans plus faible (54,4% vs 76,8%, respectivement, $p < 0.001$) et une SSP plus longue (22 mois vs 15 mois, $p < 0.001$, IC 95% 18–31 et 12–16) (Figure 14).

De même, on ne retrouve pas de différence significative de la SSP entre les grades 2 et 3 de régression tumorale ($p = 0,8$) (Figure 14).

Figure 14. Courbe Kaplan-Meier de la SSP entre les groupes TRS 1, TRS 2 et TRS 3



Les patientes présentant une **infiltration lymphocytaire tumorale** sur omentum, quel que soit l'intensité (grade 2 et 3), ont un taux de récurrence à 2 ans et une durée de SSR plus péjoratifs que les patientes dépourvues d'infiltrat ou avec infiltrat minime (77,9% vs 47,9%, 15 mois vs 23 mois, respectivement, $p < 0,001$, IC 95% 12-16 vs 20-33 mois) (Figure 15).

Il existe dans notre cohorte une corrélation significative entre un infiltrat lymphocytaire minime ou absent (grade 1) et un résidu tumoral minime ou absent (scores CRS 3, TRS 1) ($p < 0,001$) (Tableau 6). Néanmoins, le grade de TILs n'a pas pu séparer les groupes CRS1/CRS2 ou les TRS2/TRS3 sur le taux de récurrence ($p = 0,93$) ou sur la durée de la SSR ($p = 0,93$). (Figure 16)

Figure 15. Courbe Kaplan-Meier de la SSP selon infiltration lymphocytaire 1 vs 2 vs 3

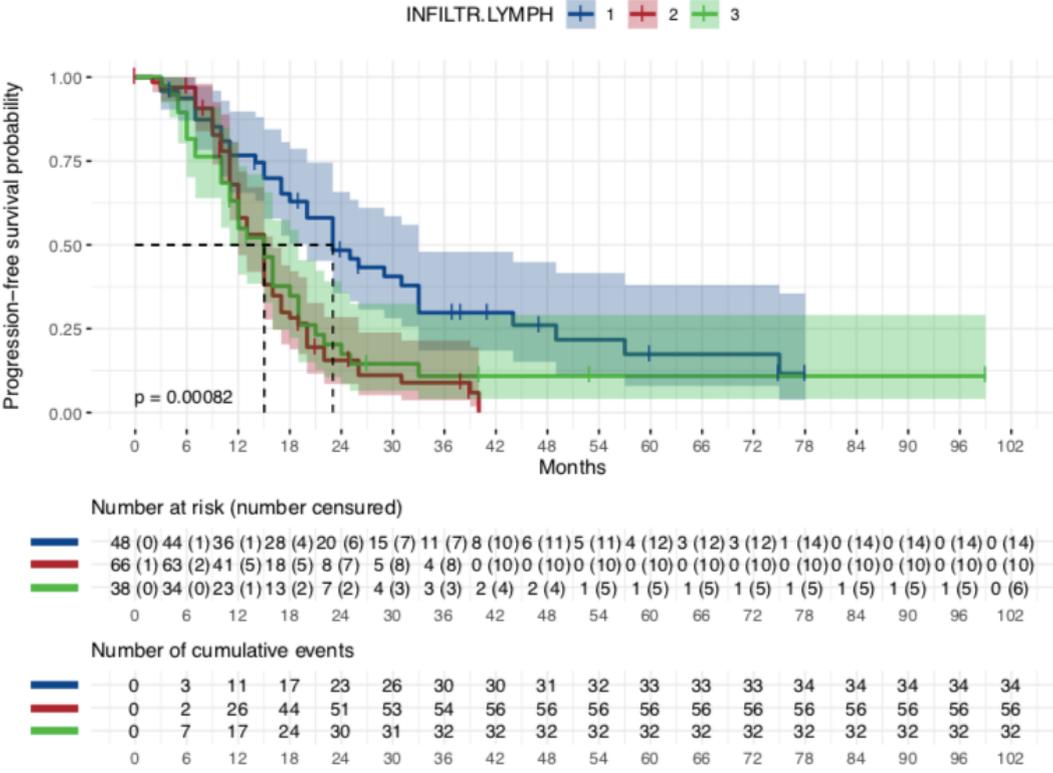
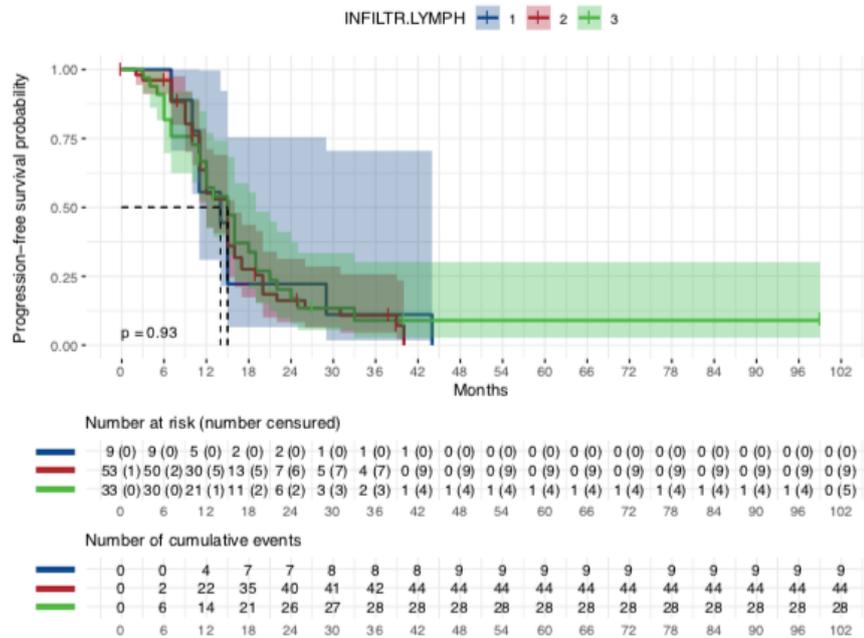


Tableau 6. TRS et infiltration lymphocytaire 1 vs 2+3

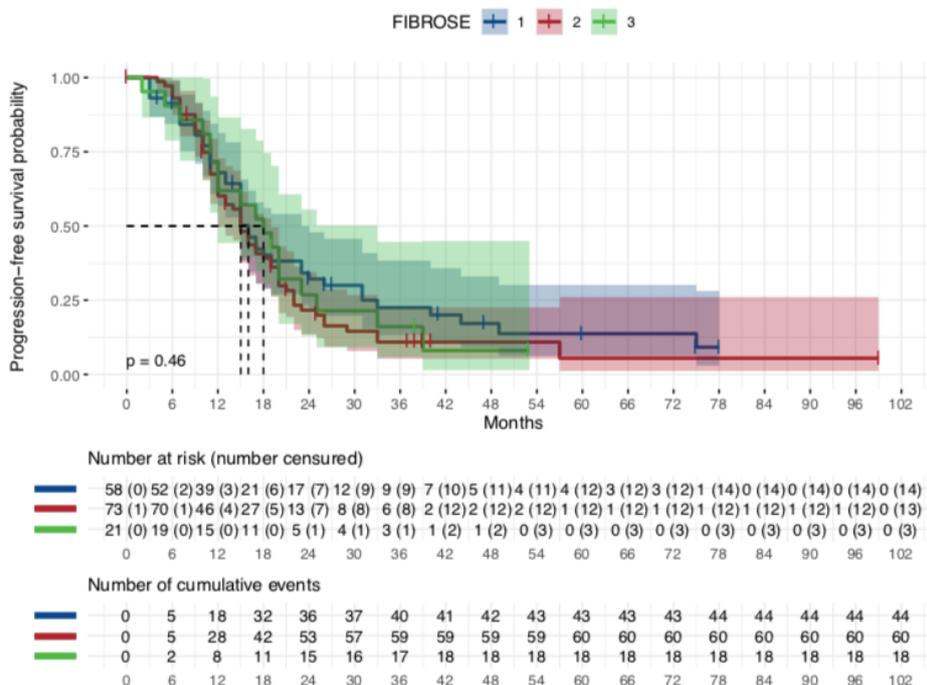
TRS	INFILTR.LYMPH	
	1	2+3
1	39	18
2+3	9	86

Figure 16. Courbe Kaplan-Meier de la SSP selon infiltration lymphocytaire 1 vs 2 vs 3 dans la cohorte CRS 1 + CRS 2



Une quantité élevée de **fibrose** améliore la SSP de 2 mois entre les groupes 1 et 3, $p=0,46$ (Figure 17). En revanche aucune différence n'est retrouvée entre une fibrose minime ou légère et une fibrose modérée (groupes 1 et 2) (Figure 17).

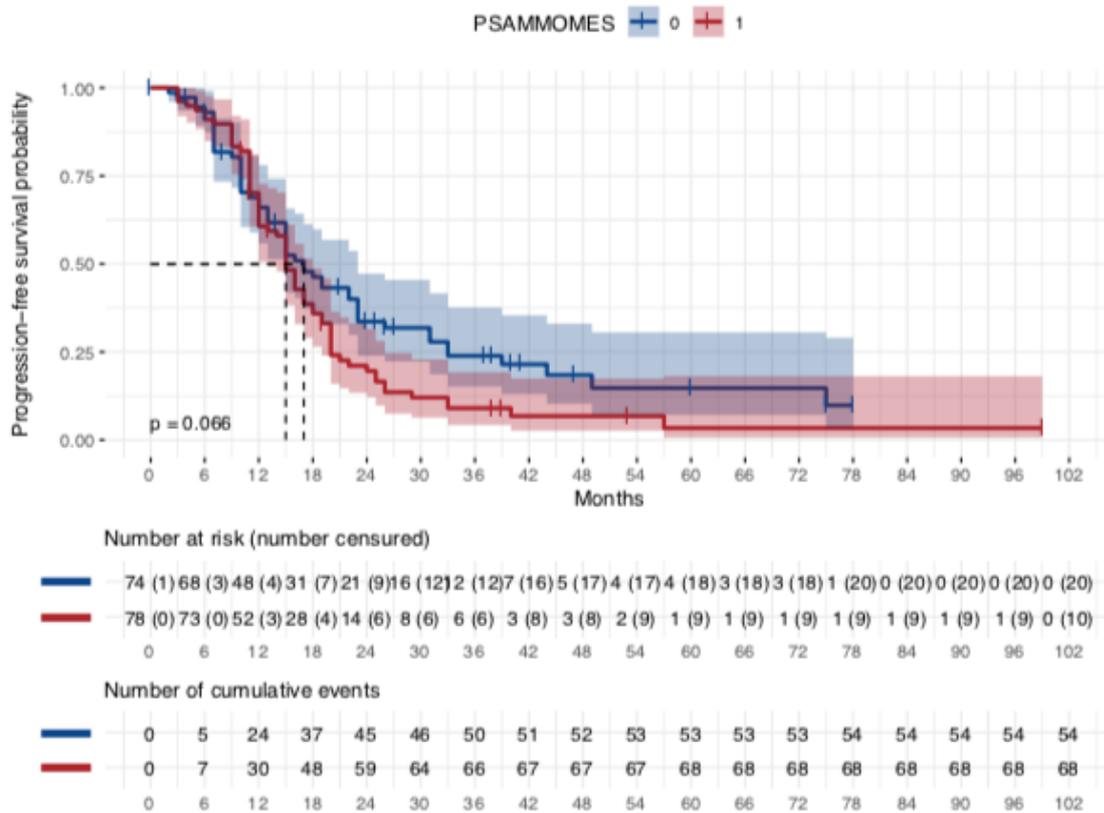
Figure 17. Courbe Kaplan-Meier de la SSP selon les groupes fibrose 1 vs 2 vs 3



On n'observe aucune différence significative entre les groupes de *nécrose*, $p=0,48$ (Figure non représentée).

L'évaluation des *psammomes* montre une médiane de SSP de 15 mois lorsqu'ils sont présents (IC 95% 13 – 18) et de 17 mois lorsqu'ils sont absents, (IC 95% 15 – 23), $p=0,066$ (Figure 18).

Figure 18. Courbe Kaplan-Meier de la SSP selon les groupes psammomes 0 vs 1



4. DISCUSSION

Notre étude a permis d'évaluer la pertinence de critères histopathologiques dans la réponse à la CTNA chez des patientes atteintes de COSHG de stade avancé.

Nous nous sommes intéressés aux critères histologiques « classiques » de régression tumorale^{127, 128} ainsi qu'au résidu tumoral à travers deux systèmes : le CRS très étudié ces dernières années et le TRS.

Dans cette étude, nous avons confirmé dans une cohorte française monocentrique la forte valeur pronostique d'un résidu tumoral minime (< 5%) à travers ces deux systèmes d'évaluation.

Nos résultats concordent avec la méta-analyse réalisée par Cohen et collaborateurs, tant sur la distribution des scores que sur les résultats obtenus.¹²⁹

En effet, dans leur analyse comme dans notre cohorte, il n'y avait pas de différence significative de SSP entre les groupes CRS 1 et CRS 2. Cependant, une différence importante de SSP a été trouvée entre CRS 1-2 et CRS 3. L'analyse en sous-groupe CRS3 retrouve également une différence significative entre « réponse pathologique complète » et « résidu minime ».

Le CRS est simple d'utilisation, avec une reproductibilité ayant pu être démontrée dans la littérature.¹³⁰ De plus, son évaluation et son apprentissage sont rapides, justifiant d'autant plus son utilisation en routine.

Bien que nos résultats soient rétrospectifs, la taille de notre cohorte mais surtout la forte validité externe nous permettent de préconiser son utilisation dès à présent en routine clinique.

D'un point de vue pratique, il nous semble judicieux de segmenter ce score en 4 points : CRS 1, 2, 3 et 3(pCR). Même si les groupes 1 et 2 n'ont pour l'instant pas démontré de différence significative sur la survie, leur corrélation avec d'autres paramètres clinico-biopathologiques permettra peut-être de justifier cette séparation.

Le score de régression tumoral (TRS) est logiquement inversement corrélé au score CRS et donc à la SSP. Les catégories TRS= 1 et CRS3 sont donc superposables.

Les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) reflètent l'intensité de la réponse immunitaire réagissant au cancer. Un infiltrat inflammatoire absent ou minime corrèle ici avec la meilleure SSP. La présence d'un infiltrat lymphocytaire, quel que soit son intensité est associée à un taux de rechute plus élevé.

Ces données sont discordantes avec la littérature qui stipule que l'augmentation des TILs favorise la survie des patientes.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces discordances. D'abord, un infiltrat lymphocytaire absent/minime corrèle avec l'absence de tumeur péritonéale/ou résidu minime ; il pourrait donc

s'agir d'un biais de confusion avec des prélèvements péritonéaux sans stimulation antigénique et donc sans réponse immune associée.

Quant à l'absence d'impact sur la SSP de l'intensité de cette réaction immune, elle pourrait aussi être liée à la quantité de tumeur résiduelle / score CRS.

En effet, il pourrait exister une hétérogénéité de quantité des TILs dans les différents groupes de tumeur péritonéale résiduelle chez les patientes (une patiente CRS 3(pCR) avec peu de TILs ayant peut-être un meilleur pronostic qu'une patiente CRS 1 avec beaucoup de TILs, et ce même si les TILs sont un élément de bon pronostic).

Ces discordances pourraient également être liées à la méthode de mesure des TILs (évaluation semi-quantitative de la population lymphocytaire globale) ; à l'hétérogénéité de répartition des TILs au sein du péritoine avec un manque de puissance pour mettre en évidence l'impact réel de cet infiltrat ; au site d'évaluation des TILs (péritoine vs ovaire), au traitement néo-adjuvant ou à l'absence réelle d'effet des TILs sur la survie ; ces deux derniers points allant à l'encontre des résultats précédemment publiés.

La fibrose reflète un processus de cicatrisation et résulte ici des remaniements thérapeutiques engendrés par la CTNA. Nous avons vu qu'une importante fibrose corrèle avec une amélioration modeste de la SSP (2 mois), (Figure 17).

Cette différence apparaît moins importante que dans la cohorte de Samrao et collaborateurs ; ces derniers n'ont cependant analysé que 67 patientes et leur analyse a été réalisée sur les ovaires et non sur site péritonéal. La fibrose s'intègre dans un vaste processus de réponse post-thérapeutique, son intensité est donc logiquement corrélée à la SSP. Même si son intensité devrait être mentionnée, elle possède déjà sa place au sein du score CRS et semble être un outil moins puissant pour stratifier le risque de rechute des patientes.

L'absence de psammomes est également corrélée à une discrète amélioration de la SSP de 2 mois au sein de notre cohorte (Figure 18). La faible différence observée est peu significative et ne présente en pratique clinique qu'une faible pertinence. De plus, les psammomes ont été décrits dans la littérature comme faisant partie de la réaction stromale post-chimiothérapie et devraient donc être associés à une meilleure réponse post-thérapeutique et à une meilleure SSP.¹³¹

Seulement 9% des patientes présentent des territoires de nécrose sur pièce opératoire, sur omentum, après CTNA. Nous retrouvons une proportion de nécrose plus faible que dans l'étude de Samrao et collaborateurs¹³². Ceci peut s'expliquer par un défaut d'échantillonnage des zones tumorales nécrosées (les prélèvements étant concentrés dans les zones viables), mais également par la différence du site analysé (péritoine vs ovaires).

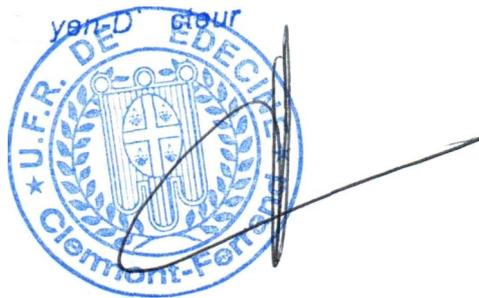
5. CONCLUSION

La chimiothérapie néoadjuvante est une option thérapeutique de plus en plus utilisée dans la stratégie de prise en charge des adénocarcinomes séreux de haut grade tubo-ovariens de stade avancé.

La réponse histologique permet une évaluation de l'efficacité thérapeutique et apparaît comme un facteur pronostique.

Parmi les paramètres évalués, la fibrose, la nécrose et les psammomes n'ont pas montré de pertinence clinique.

Nous avons en revanche confirmé la forte valeur pronostique de la catégorie 'RT minimal ou absent' avec les deux scores évalués (CRS et TRS). La quantité de TILs n'a pas apporté d'informations supplémentaires dans cette cohorte. Pour mieux stratifier les cas avec $\geq 5\%$ de RT, il demeure nécessaire d'évaluer des biomarqueurs additionnels.



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Fu'.

Annexe I : INCA 2011 – comptes rendus d’anatomopathologie : données minimales à renseigner pour une tumeur primitive

3. Ovaires

**DONNÉES D’IDENTIFICATION DU DOSSIER PATIENT
RATTACHÉES AU COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE**

Établissement autorisé où a été effectué le prélèvement*

Nom de l’établissement et n° FINESS

Identifiant patient (l’établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom de famille (de naissance ou d’adoption)

Prénom

Nom d’usage (par exemple nom d’épouse)

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) (en l’absence de date de naissance et par défaut : âge)

Sexe

Identifiant national de santé (INS) du patient s’il existe

Identifiant permanent du patient (IPP) attribué par l’établissement autorisé où a été effectué le prélèvement

Code postal de résidence

Identifiant médecin demandeur (l’établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom du préleveur

Date de prélèvement

**COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE
DONNÉES MINIMALES À RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE
OVAIRES (C56.9) - PIÈCES OPÉRATOIRES**

Identifiant médecin pathologiste

N° de compte rendu

Nom de la structure d’anatomie et cytologie pathologiques et n° FINESS

Signataire du compte rendu

Date de signature du compte rendu

Compte rendu de la pièce opératoire

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)*

Type de prélèvement

Kystectomie/ovariectomie/annexectomie/hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale/hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie/hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie et lymphadénectomie/ autre

Organe/région anatomique

Ovaires

Côté*

Droit/Gauche/bilatéral

Localisation de la/des tumeur(s) dans l’organe

Description histopathologique¹

Type histologique

Adénocarcinome séreux

Adénocarcinome mucineux expansif/infiltrant - type digestif/intestinal

Adénocarcinome à cellules claires/Carcinome à cellules transitionnelles (tumeur de Brenner)/Carcinome indifférencié

Tumeur borderline typique/Tumeur borderline micropapillaire/Tumeur borderline avec micro-invasion/Tumeur borderline avec carcinome intraépithélial

Tumeur de la granulosa adulte/tumeur de la granulosa juvénile/ fibrome et fibrothécome/ fibrosarcome/tumeur de Sertoli Leydig/autre

Tumeur germinale : préciser

Autre

Grade histopronostique

Tumeurs séreuses : haut grade ou bas grade (selon le MD Anderson)

Tumeurs endométrioïdes : grade de la FIGO selon % de contingent solide non malpighien et non morulaire/

Atypies cytonucléaires

Tératome immature : quantité de tissu immature (grade 1.2.3)

Tumeur de Sertoli Leydig : bien différenciée/moyennement différenciée/peu différenciée

Extension tumorale

Voir critères relatifs à la tumeur

Autres facteurs pronostiques et prédictifs

Emboles vasculaires : non/oui

Critères permettant de déterminer le pT/pN et le stade FIGO

Critères relatifs à la tumeur :

Atteinte ovarienne uni ou bilatérale

Taille

Capsule : intacte/rompue

Tumeur à la surface de l'ovaire : présente/absente

Cellules tumorales dans l'ascite et/ou le lavage péritonéal

Envahissement par continuité et/ou localisation à l'utérus et/ou aux trompes

Envahissement par continuité et/ou localisation(s) à d'autres organes pelviens : rectum, vessie, autre

Métastases péritonéales en dehors du pelvis : microscopiques/macrosopiques (< 2cm, > 2cm)

Critères relatifs aux ganglions :

Ganglions régionaux

▪ localisation*

Nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation

pT/pN² et FIGO

Notes

* Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises.

Un «/» dans le texte équivaut à « ou ».

¹ Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser.

² L'année de la classification UICC utilisée est mentionnée dans le texte à la suite du pTNM.

Annexe II : Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma TNM staging AJCC UICC 8th edition

Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma TNM staging AJCC UICC 8th edition

Primary tumor (T)		
T category	FIGO stage	T criteria
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor limited to ovaries (one or both) or fallopian tube(s)
T1a	IA	Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube, no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings
T1b	IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings
T1c	IC	Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:
T1c1	IC1	<ul style="list-style-type: none"> Surgical spill
T1c2	IC2	<ul style="list-style-type: none"> Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface
T1c3	IC3	<ul style="list-style-type: none"> Malignant cells in ascites or peritoneal washings
T2	II	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension below pelvic brim or primary peritoneal cancer
T2a	IIA	Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tube(s) and/or ovaries
T2b	IIB	Extension to and/or implants on other pelvic tissues
T3	III	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with microscopically confirmed peritoneal metastasis outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal (pelvic and/or para-aortic) lymph nodes
T3a	IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
T3b	IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis 2 cm or less in greatest dimension with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
T3c	IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
Regional lymph nodes (N)		
N category	FIGO stage	N criteria
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N0(i+)		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm
N1	IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (histologically confirmed)
N1a	IIIA1i	Metastasis up to and including 10 mm in greatest dimension
N1b	IIIA1ii	Metastasis more than 10 mm in greatest dimension
Distant metastasis (M)		
M category	FIGO stage	M criteria
M0		No distant metastasis
M1	IV	Distant metastasis, including pleural effusion with positive cytology; liver or splenic parenchymal metastasis; metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside the abdominal cavity); and transmural involvement of intestine
M1a	IVA	Pleural effusion with positive cytology
M1b	IVB	Liver or splenic parenchymal metastases; metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside the abdominal cavity); transmural involvement of intestine

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ² « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ³ « du Bois A, Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234-44. »
- ⁴ « McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011 Aug;43(5):420-32. doi: 10.1097/PAT.0b013e328348a6e7. PMID: 21716157. »
- ⁵ « PARPi dans le cancer de l'ovaire : Points de vue pluridisciplinaires & Pratiques - octobre 2020 ».
- ⁶ « Vergote I, Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1680-1687. »
- ⁷ « Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 5;2(2):CD005343. doi: 10.1002/14651858.CD005343.pub5. PMID: 33543776; PMCID: PMC8094177. »
- ⁸ « Yao SE, Tripcony L, Sanday K, Robertson J, Perrin L, Chetty N, Land R, Garrett A, Obermair A, Nascimento M, Tang A, Jagasia N, Singh P, Nicklin J. Survival outcomes after delayed cytoreduction surgery following neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;30(12):1935-1942. doi: 10.1136/ijgc-2020-001658. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33122245. »
- ⁹ « Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, Margariti PA, Chiantera V, Costantini B, Gueli Alletti S, Cosentino F, Scambia G. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Nov;30(11):1657-1664. doi: 10.1136/ijgc-2020-001640. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33028623. »
- ¹⁰ « Patel A, Iyer P, Matsuzaki S, Matsuo K, Sood AK, Fleming ND. Emerging Trends in Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 5;13(4):626. doi: 10.3390/cancers13040626. PMID: 33562443; PMCID: PMC7915369. »
- ¹¹ « Maran-Gonzalez A, Franchet C, Duprez-Paumier R, Antoine M, Barlier C, Becette V, Berghian A, Blanc-Fournier C, Brabencova E, Charafe-Jauffret E, Chenard MP, Dauplat MM, Delrée P, Fleury C, Garbar C, Ghnassia JP, Haudebourg J, MacGrogan G, Mathieu MC, Michenet P, Penault-Llorca F, Poulet B, Robin Y, Roger P, Russ E, Treilleux I, Valent A, Verrielle V, Vincent-Salomon A, Arnould L, Lacroix-Triki M; GEFPICS. Recommandations du GEFPICS pour la prise en charge des prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein [GEFPICS' guidelines for management of breast cancer tissue samples in the neoadjuvant setting]. *Ann Pathol*. 2019 Dec;39(6):383-398. French. doi: 10.1016/j.annpat.2019.04.004. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31257035. »
- ¹² « Böhm S, Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 1;33(22):2457-63. »
- ¹³ « McCluggage WG, International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*. 2015 Aug;28(8):1101-22. »
- ¹⁴ « Cancer de l'ovaire en première ligne Actualités chirurgicales et médicales Mise à jour - Nice St Paul de Vence 2019 ».
- ¹⁵ « Ovarian Tumor Tissue Analysis (OTTA) Consortium, Goode EL, Dose-Response Association of CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Survival Time in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):e173290. »
- ¹⁶ « Mesnage SJL, Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol*. 2017 Mar 1;28(3):651-657. »
- ¹⁷ « Lontos M, Sotiropoulou M, Kaparelou M, Tzannis K, Tsironis G, Kyriazoglou A, Tsiara A, Zakopoulou R, Koutsoukos K, Zagouri F, Thomakos N, Haidopoulos D, Rodolakis A, Dimopoulos MA, Bamias A. Lymphocytic infiltration and Chemotherapy Response Score as prognostic markers in ovarian cancer

-
- patients treated with Neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2020 Jun;157(3):599-605. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.008. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173048. »
- ¹⁸ « Wouters MC, Treatment Regimen, Surgical Outcome, and T-cell Differentiation Influence Prognostic Benefit of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 1;22(3):714-24. »
- ¹⁹ « Wang Q, Lou W, Di W, Wu X. Prognostic value of tumor PD-L1 expression combined with CD8+ tumor infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2017 Nov;52:7-14. doi: 10.1016/j.intimp.2017.08.017. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28846888. »
- ²⁰ « Preston CC, The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+ FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. *PLoS One.* 2013 Nov 14;8(11):e80063. »
- ²¹ « Samrao D, Histologic parameters predictive of disease outcome in women with advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol.* 2012 Dec;5(6):469-74. »
- ²² « Tiwana KK, Postchemotherapy histopathological evaluation of ovarian carcinoma: a 40-case study. *Chemother Res Pract.* 2015;2015:197871. »
- ²³ « Sassen S, Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2007 Jun;38(6):926-34. »
- ²⁴ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA. novembre 2019 ».
- ²⁵ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ²⁶ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ²⁷ « Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 22;20(4):952. doi: 10.3390/ijms20040952. PMID: 30813239; PMCID: PMC6412907. »
- ²⁸ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ²⁹ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ³⁰ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ³¹ Goff, « Ovarian Cancer ».
- ³² Olson et al., « Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* 2001 Aug;98(2):212-7. Doi: 10.1016/S0029-7844(01)01457-0. PMID: 11506835. »
- ³³ Goff et al., « Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian Carcinoma Diagnosis. *Cancer.* 2000 Nov 15;89(10):2068-75. Doi: 10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2068::Aid-Cncr6>3.0.Co;2-z. PMID: 11066047. »
- ³⁴ Elias, Guo, et Bast, « Elias KM, Guo J, Bast RC Jr. Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Dec;32(6):903-914. Doi: 10.1016/j.Hoc.2018.07.003. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30390764; PMCID: PMC6376972. »
- ³⁵ Bast et al., « Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981;68(5):1331-1337. doi:10.1172/jci110380 ».
- ³⁶ Henderson, Webber, et Sawaya, « Screening for Ovarian Cancer ».
- ³⁷ Drapkin et al., « Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, Hecht JL. Human Epididymis Protein 4 (HE4) Is a Secreted Glycoprotein That Is Overexpressed by Serous and Endometrioid Ovarian Carcinomas. *Cancer Res.* 2005 Mar 15;65(6):2162-9. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3924. PMID: 15781627. »
- ³⁸ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ³⁹ « Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist.* 2016 Jun;21(6):745-54. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0239. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27009938; PMCID: PMC4912357. »
- ⁴⁰ « Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006 Aug;13(8):1156-61. doi: 10.1245/ASO.2006.08.021. Epub 2006 Jun 21. PMID: 16791447. »

-
- ⁴¹ « Vergote I, Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1680-1687. »
- ⁴² « Fagotti A, Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer.* 2016 May;59:22-33. »
- ⁴³ « Kehoe S, Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Jul 18;386(9990):249-57. »
- ⁴⁴ « Vergote I, Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943-53. »
- ⁴⁵ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ⁴⁶ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ⁴⁷ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ⁴⁸ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ⁴⁹ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ⁵⁰ « « Cancer de l'ovaire de stades avancés en première ligne, traitements médicaux - Recommandations St Paul de Vence 2021 » ».
- ⁵¹ « PARPi dans le cancer de l'ovaire : Points de vue pluridisciplinaires & Pratiques - octobre 2020 ».
- ⁵² « Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005;69 Suppl 3:4-10. doi: 10.1159/000088478. Epub 2005 Nov 21. PMID: 16301830. »
- ⁵³ Burger et al., « Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer ».
- ⁵⁴ Perren et al., « A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer ».
- ⁵⁵ « Synthèse conduite à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - INCA ».
- ⁵⁶ « Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefevre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P; PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2416-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361. PMID: 31851799. »
- ⁵⁷ « González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Ceirbhail RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2391-2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562799. »
- ⁵⁸ « González-Martín A, Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2391-2402. »
- ⁵⁹ Henderson, Webber, et Sawaya, « Screening for Ovarian Cancer ».
- ⁶⁰ « Devouassoux-Shisheboran M, Biopathologie des carcinomes ovariens des stades précoces et avancés. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa [Biopathology of ovarian carcinomas early and advanced-stages: Article drafted from the French guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019 Feb;47(2):155-167. French. »
- ⁶¹ « Devouassoux-Shisheboran M, Biopathologie des carcinomes ovariens des stades précoces et avancés. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa [Biopathology of ovarian carcinomas early and advanced-stages: Article drafted from the French guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed

- by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019 Feb;47(2):155-167. French. »
- ⁶² « <https://myriad.com/products-services/precision-medicine/mychoice-cdx/> ».
- ⁶³ « McCluggage WG, International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol.* 2015 Aug;28(8):1101-22. »
- ⁶⁴ « Medina Medina C, Gaona Morales J, Roselló-Sastre E, Delgado Barriga K, Escrig Sos J, Herráiz Roda JL, Lluca Abellá JA; Grupo de trabajo Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica Abdominopélvica (UMCOAP). Protocolo para la valoración anatomopatológica de las piezas de cirugía de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico, tubárico y peritoneal [Protocol for the examination of surgical specimens from patients with peritoneal carcinomatosis originating in ovary, fallopian tube and peritoneum]. *Rev Esp Patol.* 2018 Oct-Dec;51(4):216-223. Spanish. doi: 10.1016/j.patol.2018.01.002. Epub 2018 Mar 27. PMID: 30269772. »
- ⁶⁵ « Colombo N, ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):672-705. »
- ⁶⁶ « Cancer de l'ovaire en première ligne Actualités chirurgicales et médicales - Recommandations St Paul de Vence 2019 ».
- ⁶⁷ Fleming et al., « Fleming ND, Cass I, Walsh CS, Karlan BY, Li AJ. CA125 Surveillance Increases Optimal Resectability at Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 May 1;121(2):249-52. Doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.014. Epub 2011 Feb 5. PMID: 21300398. »
- ⁶⁸ Fleming et al.
- ⁶⁹ Markman et al., « Markman M, Liu PY, Rothenberg ML, Monk BJ, Brady M, Alberts DS. Pretreatment CA-125 and Risk of Relapse in Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 20;24(9):1454-8. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.7373. PMID: 16549840. »
- ⁷⁰ « du Bois A, Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009 Mar 15;115(6):1234-44. »
- ⁷¹ Heintz et al., « Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the Ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S161-92. Doi: 10.1016/S0020-7292(06)60033-7. PMID: 17161157. »
- ⁷² Prat et FIGO Committee on Gynecologic Oncology, « Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Jan;124(1):1-5. Doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24219974. »
- ⁷³ « Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer.* 1998 Mar 1;82(5):893-901. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980301)82:5<893::aid-cncr14>3.0.co;2-w. PMID: 9486579. »
- ⁷⁴ Malpica et al., « Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading Ovarian Serous Carcinoma Using a Two-Tier System. *Am J Surg Pathol.* 2004 Apr;28(4):496-504. Doi: 10.1097/0000478-200404000-00009. PMID: 15087669. »
- ⁷⁵ « McCluggage WG, Morphological effects of chemotherapy on ovarian carcinoma. *J Clin Pathol.* 2002 Jan;55(1):27-31. »
- ⁷⁶ « Tiwana KK, Postchemotherapy histopathological evaluation of ovarian carcinoma: a 40-case study. *Chemother Res Pract.* 2015;2015:197871. »
- ⁷⁷ « Sassen S, Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2007 Jun;38(6):926-34. »
- ⁷⁸ « Samrao D, Histologic parameters predictive of disease outcome in women with advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol.* 2012 Dec;5(6):469-74. »
- ⁷⁹ « Sassen S, Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2007 Jun;38(6):926-34. »
- ⁸⁰ « Samrao D, Histologic parameters predictive of disease outcome in women with advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol.* 2012 Dec;5(6):469-74. »
- ⁸¹ « Williams AT, Ganesan R. Role of the pathologist in assessing response to treatment of ovarian and endometrial cancers. *Histopathology.* 2020 Jan;76(1):93-101. »

-
- ⁸² « Khairallah AS, Impact of neoadjuvant chemotherapy on the immune microenvironment in advanced epithelial ovarian cancer: Prognostic and therapeutic implications. *Int J Cancer*. 2018 Jul 1;143(1):8-15. »
- ⁸³ « Böhm S, Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 1;33(22):2457-63. »
- ⁸⁴ « Böhm S, Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 1;33(22):2457-63. »
- ⁸⁵ « Böhm S, Histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy as a prognostic biomarker in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: updated Chemotherapy Response Score (CRS) results. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Jan 25;ijgc-2018-000092. »
- ⁸⁶ « Cohen PA, Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol*. 2019 Aug;154(2):441-448. »
- ⁸⁷ « Lee JY, External validation of chemotherapy response score system for histopathological assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2017 Nov;28(6):e73. »
- ⁸⁸ « Lee JY, External validation of chemotherapy response score system for histopathological assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2017 Nov;28(6):e73. »
- ⁸⁹ « Cohen PA, Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol*. 2019 Aug;154(2):441-448. »
- ⁹⁰ « Lontos M, Sotiropoulou M, Kaparelou M, Tzannis K, Tsironis G, Kyriazoglou A, Tsiara A, Zakopoulou R, Koutsoukos K, Zagouri F, Thomakos N, Haidopoulos D, Rodolakis A, Dimopoulos MA, Bamias A. Lymphocytic infiltration and Chemotherapy Response Score as prognostic markers in ovarian cancer patients treated with Neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2020 Jun;157(3):599-605. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.008. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173048. »
- ⁹¹ « Liang WF, Wang LJ, Li H, Liu CH, Wu MF, Li J. The added value of CA125 normalization before interval debulking surgery to the chemotherapy response score for the prognostication of ovarian cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced disease. *J Cancer*. 2021 Jan 1;12(3):946-953. doi: 10.7150/jca.52711. PMID: 33403051; PMCID: PMC7778530. »
- ⁹² « McCluggage WG, International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*. 2015 Aug;28(8):1101-22. »
- ⁹³ « College of American Pathologists - Saeid Movahedi-Lankarani, MD - Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary, Fallopian Tube, or Peritoneum ».
- ⁹⁴ « Colombo N, ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):672-705. »
- ⁹⁵ « Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, Christie M, van de Vijver K, Estrada MV, Gonzalez-Ericsson PI, Sanders M, Solomon B, Solinas C, Van den Eynden GGGM, Allory Y, Preusser M, Hainfellner J, Pruneri G, Vingiani A, Demaria S, Symmans F, Nuciforo P, Comerma L, Thompson EA, Lakhani S, Kim SR, Schnitt S, Colpaert C, Sotiriou C, Scherer SJ, Ignatiadis M, Badve S, Pierce RH, Viale G, Sirtaine N, Penault-Llorca F, Sugie T, Fineberg S, Paik S, Srinivasan A, Richardson A, Wang Y, Chmielik E, Brock J, Johnson DB, Balko J, Wienert S, Bossuyt V, Michiels S, Ternes N, Burchardi N, Luen SJ, Savas P, Klauschen F, Watson PH, Nelson BH, Criscitiello C, O'Toole S, Larsimont D, de Wind R, Curigliano G, André F, Lacroix-Triki M, van de Vijver M, Rojo F, Floris G, Bedri S, Sparano J, Rimm D, Nielsen T, Kos Z, Hewitt S, Singh B, Farshid G, Loibl S, Allison KH, Tung N, Adams S, Willard-Gallo K, Horlings HM, Gandhi L, Moreira A, Hirsch F, Dieci MV, Urbanowicz M, Brcic I, Korski K, Gaire F, Koeppen H, Lo A, Giltnane J, Rebelatto MC, Steele KE, Zha J, Emancipator K, Juco JW, Denkert C, Reis-Filho J, Loi S, Fox SB. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol*. 2017 Nov;24(6):311-335. doi: 10.1097/PAP.000000000000161. PMID: 28777143; PMCID: PMC5638696. »
- ⁹⁶ « Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, Christie M, van de Vijver K, Estrada MV, Gonzalez-Ericsson PI, Sanders M, Solomon B, Solinas C, Van den Eynden GGGM, Allory Y, Preusser M,

- Hainfellner J, Pruneri G, Vingiani A, Demaria S, Symmans F, Nuciforo P, Comerma L, Thompson EA, Lakhani S, Kim SR, Schnitt S, Colpaert C, Sotiriou C, Scherer SJ, Ignatiadis M, Badve S, Pierce RH, Viale G, Sirtaine N, Penault-Llorca F, Sugie T, Fineberg S, Paik S, Srinivasan A, Richardson A, Wang Y, Chmielik E, Brock J, Johnson DB, Balko J, Wienert S, Bossuyt V, Michiels S, Ternes N, Burchardi N, Luen SJ, Savas P, Klauschen F, Watson PH, Nelson BH, Criscitiello C, O'Toole S, Larsimont D, de Wind R, Curigliano G, André F, Lacroix-Triki M, van de Vijver M, Rojo F, Floris G, Bedri S, Sparano J, Rimm D, Nielsen T, Kos Z, Hewitt S, Singh B, Farshid G, Loibl S, Allison KH, Tung N, Adams S, Willard-Gallo K, Horlings HM, Gandhi L, Moreira A, Hirsch F, Dieci MV, Urbanowicz M, Brcic I, Korski K, Gaire F, Koeppen H, Lo A, Giltnane J, Rebelatto MC, Steele KE, Zha J, Emancipator K, Juco JW, Denkert C, Reis-Filho J, Loi S, Fox SB. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol*. 2017 Nov;24(6):311-335. doi: 10.1097/PAP.000000000000161. PMID: 28777143; PMCID: PMC5638696. »
- ⁹⁷ « Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, Perez EA, Thompson EA, Symmans WF, Richardson AL, Brock J, Criscitiello C, Bailey H, Ignatiadis M, Floris G, Sparano J, Kos Z, Nielsen T, Rimm DL, Allison KH, Reis-Filho JS, Loibl S, Sotiriou C, Viale G, Badve S, Adams S, Willard-Gallo K, Loi S; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):259-71. doi: 10.1093/annonc/mdu450. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25214542; PMCID: PMC6267863. »
- ⁹⁸ « Radosevic-Robin N, Béguinot M, Penault-Llorca F. Évaluation de l'infiltrat immun dans le cancer du sein [Evaluation of the immune infiltrate in breast cancer]. *Bull Cancer*. 2017 Jan;104(1):52-68. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.11.010. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27986267. »
- ⁹⁹ « Dieci MV, Miglietta F, Guarneri V. Immune Infiltrates in Breast Cancer: Recent Updates and Clinical Implications. *Cells*. 2021 Jan 23;10(2):223. doi: 10.3390/cells10020223. PMID: 33498711; PMCID: PMC7911608. »
- ¹⁰⁰ « Zhang L, Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jan 16;348(3):203-13. »
- ¹⁰¹ « James FR, Association between tumour infiltrating lymphocytes, histotype and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2017 Sep 20;17(1):657. »
- ¹⁰² « Ovarian Tumor Tissue Analysis (OTTA) Consortium, Goode EL, Dose-Response Association of CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Survival Time in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):e173290. »
- ¹⁰³ « Li J, The prognostic value of tumor-infiltrating T lymphocytes in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017 Feb 28;8(9):15621-15631. »
- ¹⁰⁴ « Hao J, Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Oct 31;12:1758835920967241. »
- ¹⁰⁵ « Sato E, Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Dec 20;102(51):18538-43. »
- ¹⁰⁶ « Curiel TJ, Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med*. 2004 Sep;10(9):942-9. »
- ¹⁰⁷ « Preston CC, The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+ FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. *PLoS One*. 2013 Nov 14;8(11):e80063. »
- ¹⁰⁸ « Milne K, Systematic analysis of immune infiltrates in high-grade serous ovarian cancer reveals CD20, FoxP3 and TIA-1 as positive prognostic factors. *PLoS One*. 2009 Jul 29;4(7):e6412. doi: 10.1371/journal.pone.0006412. Erratum in: *PLoS One*. 2013;8(7). »
- ¹⁰⁹ « Tsiatas ML, Study of T lymphocytes infiltrating peritoneal metastases in advanced ovarian cancer: associations with vascular endothelial growth factor levels and prognosis in patients receiving platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Nov;19(8):1329-34. »
- ¹¹⁰ « Yang C, Prognostic significance of B-cells and pSTAT3 in patients with ovarian cancer. *PLoS One*. 2013;8(1):e54029. »
- ¹¹¹ « Dong HP, NK- and B-cell infiltration correlates with worse outcome in metastatic ovarian carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2006 Mar;125(3):451-8. PMID: 16613351. »
- ¹¹² « Khairallah AS, Impact of neoadjuvant chemotherapy on the immune microenvironment in advanced epithelial ovarian cancer: Prognostic and therapeutic implications. *Int J Cancer*. 2018 Jul 1;143(1):8-15. »

-
- ¹¹³ « Mesnage SJL, Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol.* 2017 Mar 1;28(3):651-657. »
- ¹¹⁴ « Böhm S, Neoadjuvant Chemotherapy Modulates the Immune Microenvironment in Metastases of Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016 Jun 15;22(12):3025-36. »
- ¹¹⁵ « Lo CS, Neoadjuvant Chemotherapy of Ovarian Cancer Results in Three Patterns of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Response with Distinct Implications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2017 Feb 15;23(4):925-934. »
- ¹¹⁶ « Wouters MC, Treatment Regimen, Surgical Outcome, and T-cell Differentiation Influence Prognostic Benefit of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 1;22(3):714-24. »
- ¹¹⁷ « Pölcher M, Foxp3(+) cell infiltration and granzyme B(+)/Foxp3(+) cell ratio are associated with outcome in neoadjuvant chemotherapy-treated ovarian carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Jun;59(6):909-19. »
- ¹¹⁸ « Pölcher M, Foxp3(+) cell infiltration and granzyme B(+)/Foxp3(+) cell ratio are associated with outcome in neoadjuvant chemotherapy-treated ovarian carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Jun;59(6):909-19. »
- ¹¹⁹ « Böhm S, Neoadjuvant Chemotherapy Modulates the Immune Microenvironment in Metastases of Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016 Jun 15;22(12):3025-36. »
- ¹²⁰ « Jiménez-Sánchez A, Unraveling tumor-immune heterogeneity in advanced ovarian cancer uncovers immunogenic effect of chemotherapy. *Nat Genet.* 2020 Jun;52(6):582-593. »
- ¹²¹ « Dai D, Nomograms to Predict the Density of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2021 Feb 25;11:590414. »
- ¹²² « Singh A, Dees S, Grewal IS. Overcoming the challenges associated with CD3+ T-cell redirection in cancer. *Br J Cancer.* 2021 Mar;124(6):1037-1048. »
- ¹²³ « Samrao D, Histologic parameters predictive of disease outcome in women with advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol.* 2012 Dec;5(6):469-74. »
- ¹²⁴ « Tiwana KK, Postchemotherapy histopathological evaluation of ovarian carcinoma: a 40-case study. *Chemother Res Pract.* 2015;2015:197871. »
- ¹²⁵ « Böhm S, Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 1;33(22):2457-63. »
- ¹²⁶ « McCluggage WG, Morphological effects of chemotherapy on ovarian carcinoma. *J Clin Pathol.* 2002 Jan;55(1):27-31. »
- ¹²⁷ « Samrao D, Histologic parameters predictive of disease outcome in women with advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol.* 2012 Dec;5(6):469-74. »
- ¹²⁸ « Tiwana KK, Postchemotherapy histopathological evaluation of ovarian carcinoma: a 40-case study. *Chemother Res Pract.* 2015;2015:197871. »
- ¹²⁹ « Cohen PA, Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol.* 2019 Aug;154(2):441-448. »
- ¹³⁰ « Said I, Böhm S, Beasley J, Ellery P, Faruqi AZ, Ganesan R, Hirschowitz L, Jeetle S, Leen SL, McCluggage WG, McDermott J, Merard R, Millner TO, Trevisan G, Vella J, Gilks CB, Singh N. The Chemotherapy Response Score (CRS): Interobserver Reproducibility in a Simple and Prognostically Relevant System for Reporting the Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tuboovarian High-grade Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Mar;36(2):172-179. doi: 10.1097/PGP.0000000000000307. PMID: 27362902. »
- ¹³¹ « Samrao D, Histologic parameters predictive of disease outcome in women with advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol.* 2012 Dec;5(6):469-74. »

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

VALEUR PRONOSTIQUE DES PARAMETRES HISTOLOGIQUES DE LA PIECE
OPERATOIRE DES ADENOCARCINOMES SERIEUX DE HAUT GRADE OVARIENS
TRAITES PAR CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE

Résumé :

Introduction : Contrairement au cancer du sein où plusieurs scores (RCB, Sataloff, Chevallier) permettent d'évaluer la réponse histologique des tumeurs à la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) et sont corrélés au risque de rechute, aucun système de gradation n'est universellement admis en France dans les cancers ovariens. L'objectif de notre étude a été d'étudier sur pièce opératoire (PO) post-CTNA, sur omentum, la valeur pronostique de plusieurs paramètres histologiques, dans une cohorte monocentrique française de cancers ovariens séreux de haut grade (COSHG).

Matériel et méthodes : 152 COSHG (90% de stade IIIC ou IV pré-CTNA), traités par carboplatine/paclitaxel entre 2009 et 2019 au Centre Jean Perrin, ont été rétrospectivement analysés, et les paramètres histologiques de la PO post-CTNA, corrélés avec la SSR à 2 ans. La taille du RT a été évaluée sur les coupes de l'omentum colorées en hématoxyline-éosine-safran (HES) et gradée par 2 systèmes : le CRS, déterminé selon les recommandations de l'ICCR (*McCluggage, Mod Pathol* 2015 : CRS 1, >95% de RT ; CRS 2, 5-95% de RT ; CRS 3, <5% de RT) et un score, choisi par notre groupe et nommé TRS (*Tumor Regression Score*), représentant la différence entre la surface tumorale avant et après traitement : grade 1, >95% de régression tumorale ; grade 2, >50% de régression tumorale ; grade 3, <50% de régression tumorale. La quantité de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) dans le péritoine a été également déterminée sur HES, de manière semi-quantitative selon 3 grades : 1, absente/minime (<10%) ; 2, modérée (10-29%) ; 3, importante ($\geq 30\%$). La nécrose a été quantifiée en 3 grades : 1, absente ; 2, 1-50% ; 3, >50% ainsi que la fibrose : 1, minime ou légère ; 2, modérée ; 3, diffuse. La présence (score 1) ou l'absence (score 0) de psammomes a également été rapporté. L'analyse statistique a utilisé les méthodes *Kaplan-Meier*, régression de *Cox*, test exact de *Fisher* et *log-rank*.

Résultats : Parmi les 152 COSHG, 122 ont rechuté (80,2%), avec une médiane de survie sans rechute (SSR) de 16 mois (IC95% 15-18). Les CRS ont été repartis comme suit : CRS1, n=24 (15,8%) ; CRS2, n=71 (46,7%) ; CRS 3, n=57 (37,5%), et les grades du TRS : 1, n=57 (37,5%) ; 2, n=48 (31,6%) ; 3, n=47 (30,9%). Le taux de récurrence à 2 ans des CRS1+2 était significativement plus élevé que celui des CRS3 (76,8% vs 54,3%, respectivement, $p=0.003$) et la médiane de SSR plus courte (15 mois vs 22 mois, CRS1+2 vs CRS3, respectivement, $p<0.001$). La même différence a été observée entre les TRS 2+3 et TRS1 (les cas CRS3 étant superposables aux TRS1). Il n'y avait pas de différence significative de SSR ni entre les groupes CRS1 et CRS2 ($p=0.6$), ni entre les groupes TRS2 et TRS3 ($p=0.8$). L'ensemble des cas de grade 2 et 3 des TILs avait un taux de récurrence à 2 ans et une durée de SSR plus péjoratifs que les cas de grade 1, reflétant une corrélation significative entre les groupes CRS3, TRS1 et le grade 1 des TILs ($p<0,001$). Néanmoins, le grade des TILs n'a pas pu stratifier les groupes CRS1+2 ou TRS2+3 sur le taux de récurrence ($p=0,7$) ou la durée de SSR ($p=0,7$). La fibrose, la nécrose et les psammomes n'ont pas montré d'impact significatif sur la SSR ($p=0,46$, $0,07$ et $0,48$, respectivement).

Discussion : Dans les paramètres histologiques évalués, la fibrose, la nécrose et les psammomes n'ont pas montré de pertinence clinique. Nous avons en revanche confirmé la forte valeur pronostique de la catégorie 'RT minimal ou absent' avec les deux scores évalués. La quantité de TILs n'a pas apporté d'informations supplémentaires dans cette cohorte. Pour mieux stratifier les cas avec $\geq 5\%$ de RT, il demeure nécessaire d'évaluer des biomarqueurs additionnels.

Mots-clés : Cancer, ovaire, chimiothérapie néoadjuvante, tumeur résiduelle, CRS, histopathologie