

Remarque 1 – Statut génétique (recommandé)

Justification/preuves

On estime qu'environ 10 % des carcinomes primitifs tubo-ovariens et du péritoine ont une base génétique¹, et des données récentes suggèrent que ce chiffre pourrait atteindre 17 % pour les carcinomes séreux de haut grade en particulier². Les mutations germinales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont responsables de la majorité des cas d'origine génétique, tandis que jusqu'à 10 % de ces cas sont liés au syndrome de Lynch (SL).

Il est reconnu que le statut génétique définitif est souvent inconnu au moment de la chirurgie ou que les informations d'ordre génétique ne sont pas toujours fournies au pathologiste. En outre, ces informations ne sont pas essentielles à l'évaluation histologique et à la création de rapports de routine sur ces tumeurs. Toutefois, il est recommandé de consigner les informations disponibles sur le statut génétique pour les raisons suivantes :

1. Les carcinomes séreux de haut grade associés à des mutations (germinales ou somatiques) de *BRCA* présentent plus souvent certaines caractéristiques morphologiques telles qu'une architecture solide, endométrioïde ou transitionnelle (« SET »), une atypie nucléaire très marquée et des lymphocytes infiltrant la tumeur^{1,3,4}. Ainsi, les pathologistes peuvent être en mesure d'établir une corrélation entre les observations histologiques et les données génétiques, ou soulever la possibilité de mutation de *BRCA* dans certains cas, ce qui peut permettre une amélioration du pronostic, une meilleure réponse à la chimiothérapie et le choix de schémas thérapeutiques spécifiques, dont ceux incluant des inhibiteurs de PARP^{1,2,5}. Les patientes chez lesquelles des mutations germinales *BRCA* sont suspectées, ainsi que leurs proches, peuvent également bénéficier d'une orientation vers des tests génétiques et une consultation génétique concernant le dépistage de cancers liés aux gènes *BRCA*.
2. La connaissance des prédispositions potentielles ou avérées aux cancers gynécologiques héréditaires aura une incidence sur l'échantillonnage pathologique des tissus d'aspect normal sur le plan macroscopique. Ceci est notamment évident dans le cadre de la chirurgie prophylactique de « réduction des risques », en particulier chez les patientes présentant une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*, lorsqu'un examen complet des tissus des trompes et des ovaires est obligatoire¹. L'identification de petits carcinomes tubaires, occultes au niveau macroscopique, et de leur précurseur, le carcinome séreux tubaire in situ (STIC), est beaucoup plus probable dans ce contexte.

Environ 2 % de tous les cancers de l'ovaire sont associés au SL, suite à une mutation germinale de l'un des gènes codant pour les protéines de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR). Chez environ 60 % des femmes atteintes du SL, une tumeur gynécologique (de l'endomètre ou de l'ovaire) représente le cancer sentinelle⁶. Les carcinomes endométrioïdes et à cellules claires surviennent plus fréquemment dans le contexte du SL. Par conséquent, l'analyse immunohistochimique des protéines MMR ou les tests moléculaires de l'instabilité microsatellitaire peuvent être envisagés dans ces sous-types de tumeurs, ou en cas d'antécédents personnels ou familiaux d'autres cancers liés au SL. Des analyses du même type peuvent être envisagées chez les patientes présentant des carcinomes primitifs synchrones de l'ovaire et endométrioïdes de l'endomètre, bien que la plupart de ces cas ne soient pas associés au SL⁷. Il a été suggéré que, chez une femme atteinte d'un cancer de l'endomètre, la présence d'un carcinome à cellules claires de l'ovaire synchrone peut être un indicateur de SL⁸.

 Retour

Remarque 2 – Chimiothérapie antérieure (requis)

Justification/preuves

La chimiothérapie pré-opératoire peut modifier considérablement l'aspect macroscopique et microscopique de la tumeur et entraîner des difficultés dans la détermination du type et du grade, pouvant mener à une reclassification de la tumeur à un stade plus bas. Dans certains cas, il est possible qu'il n'y ait pas de tumeur résiduelle. Si une chimiothérapie néo-adjuvante est administrée, une biopsie des tissus doit être obtenue avant le traitement et utilisée pour la détermination du type et du grade de la tumeur. Si ce n'est pas possible, le diagnostic de la malignité peut être fait sur examen cytologique du liquide d'ascite, de préférence avec une immunohistochimie réalisée sur une préparation de cellules incluses dans un bloc. Cependant, cette approche ne doit être utilisée que dans des circonstances exceptionnelles. Les marqueurs utiles pour la détermination du type de la tumeur sont décrits dans la **Remarque 20, MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES**.

↑ Retour

Remarque 3 – Type de spécimen (requis)

Justification/preuves

Les informations concernant le type de spécimen sont considérées comme partie intégrante des rapports sur les cancers primitifs de l'ovaire, du péritoine et de la trompe de Fallope. Même si la nature du ou des échantillons soumis à l'évaluation pathologique peut être déduite de l'intervention chirurgicale, le fait de préciser la nature de l'échantillon reçu fournit des renseignements complémentaires et la confirmation qu'un ou plusieurs organes entiers ont été réséqués et soumis.

↑ Retour

Remarque 4 – Intégrité du spécimen (requis)

Justification/preuves

L'évaluation de l'intégrité du spécimen (ovaire ou trompe de Fallope) est importante, notamment pour la sous-classification d'une tumeur confinée à un organe (stade I). Il est essentiel de préciser notamment si la capsule de l'ovaire ou la séreuse tubaire est intacte ou rompue, s'il y a une tumeur sur la surface, ou si la tumeur a été reçue intacte ou fragmentée. En cas de rupture de la capsule, il est recommandé d'essayer de déterminer si celle-ci s'est produite avant ou pendant l'intervention chirurgicale (ceci est important dans la sous-classification du stade FIGO IC, voir le paragraphe suivant) ; il est clair que cette information doit être fournie par le chirurgien. Il y a parfois une atteinte microscopique de la surface de l'ovaire en l'absence de défaut macroscopique évident de la capsule, et ceci doit être noté (voir la **Remarque 5, SITES TUMORAUX MACROSCOPIQUES/SITES HISTOLOGIQUES D'ATTEINTE TUMORALE**).

Environ 25 % des cancers de l'ovaire sont au stade FIGO I au moment du diagnostic, avec une survie à 5 ans de 83 à 90 %^{9,10}. Selon le système de stadification FIGO de 2014 pour le cancer de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif¹¹, une rupture de la capsule de l'ovaire ou de la séreuse tubaire avant la chirurgie est considérée comme une maladie de stade IC2, tandis que la rupture peropératoire est de stade IC1. Il existe une certaine controverse quant à savoir si la rupture pendant l'intervention chirurgicale empire le pronostic en l'absence d'ascite, d'excroissances de surface ou de lavages positifs. Certaines études ont observé un risque plus élevé de récurrence en association avec la rupture peropératoire de la capsule de l'ovaire^{12,13}, tandis que d'autres n'ont pas constaté cette association¹⁴⁻¹⁶.

Une récente méta-analyse¹¹ a évalué l'impact de la rupture peropératoire sur le pronostic après avoir

examiné neuf études admissibles incluant 2 382 patientes. Les patientes ayant subi une rupture capsulaire préopératoire ont présenté une moins bonne survie sans progression (SSP) par rapport à celles qui n'ont eu aucune rupture ou une rupture peropératoire. Dans les sous-analyses, la rupture préopératoire était associée à un plus mauvais pronostic, et la rupture peropératoire prédisait une moins bonne SSP qu'en l'absence de rupture. Cependant, aucune différence de SSP n'a été observée entre les cas avec ou sans rupture peropératoire chez les patientes qui ont fait l'objet d'une stadification chirurgicale complète, avec ou sans chimiothérapie adjuvante à base de platine.

Certaines données suggèrent que les carcinomes à cellules claires présentent un risque plus élevé de rupture¹⁷, probablement en lien avec des adhérences aux tissus environnants, associées à l'invasion tumorale ou à l'endométriiose¹⁸. La rupture capsulaire a également été associée à la grossesse¹⁹.

 Retour

Remarque 5 – Sites tumoraux macroscopiques/sites histologiques d'atteinte tumorale (requis)

Justification/preuves

Les sites d'atteinte tumorale doivent être consignés, car cela est nécessaire pour la stadification de la tumeur.

Bien que l'affectation du site (trompe, ovaire ou péritoine) ne soit généralement pas problématique pour les carcinomes à cellules claires, endométrioïdes, séreux de bas grade et mucineux, ce n'est pas le cas pour les carcinomes séreux de haut grade (CSHG).

Il a été reconnu pour la première fois en 2001^{20,21} qu'un pourcentage élevé de ce qu'on appelle CSHG de l'ovaire chez les femmes présentant des mutations germinales de *BRCA1* survient dans la partie distale (franges) des trompes de Fallope. Cela a d'abord été remarqué dans les spécimens de salpingo-ovariectomie de réduction des risques (RRSO), où les carcinomes séreux précoces pré-invasifs de haut grade sont beaucoup plus susceptibles d'être présents dans la trompe de Fallope que dans l'ovaire. Ces carcinomes séreux tubaires in situ (STIC) sont porteurs de mutations du gène p53 identiques à celles de la tumeur extratubaire, ce qui montre qu'ils sont clonaux²². Une comparaison de la longueur des télomères et de l'amplification des centrosomes dans des échantillons appariés de STIC et de CSHG de l'ovaire suggère que les STIC se développent avant les tumeurs ovariennes^{23,24}. Enfin, même si les nombres de cas sont faibles, les CSHG précoces incidents non associés à *BRCA1/2* (sporadiques) sont principalement détectés dans la muqueuse de la trompe de Fallope, et surtout dans les franges, plutôt que dans l'ovaire²⁵. En résumé, des données probantes suggèrent que les précurseurs des CSHG proviennent de la trompe de Fallope chez les patientes présentant des mutations de *BRCA1* dans les cellules germinales, et les données recueillies jusqu'ici soutiennent l'hypothèse que c'est également le cas pour les CSHG sporadiques. La détermination du site de la tumeur primitive doit donc refléter notre compréhension actuelle de l'origine des CSHG, reposant sur les données découlant de l'étude des CSHG incidents précoces ou pré-invasifs. Il est aussi pertinent de noter que certains cas de cancer de l'ovaire et de CSHG primitif du péritoine ne présentent pas de lésions STIC, malgré un examen complet de la trompe de Fallope. Dans une série consécutive de CSHG non utérins classés comme ovariens ou péritonéaux selon des critères datant d'avant la classification FIGO de 2014, dans lesquels les trompes de Fallope ont été examinées dans leur intégralité, des STIC ont été identifiés dans 59 % des cas, et des CSHG invasifs de la muqueuse de la trompe de Fallope dans 15 % des cas²⁶. Dans d'autres cas, l'extrémité distale des trompes de Fallope était oblitérée par une masse tubo-ovarienne.

Selon le système de stadification FIGO de 2014, le site primitif des CSHG non utérins est désigné comme l'ovaire, la trompe ou le péritoine primitif¹¹. Il n'est pas toujours possible de déterminer le site d'origine des carcinomes et, dans ce cas, ils doivent être classés comme « sans affectation » dans le nouveau système de stadification¹¹. Le descripteur « CSHG tubo-ovarien » peut également être utilisé en pratique pour les cas de CSHG de stade avancé où le site primitif est incertain. Les problèmes rencontrés pour déterminer le site

primitif et les différences entre les pratiques des pathologistes ont des implications importantes pour les études épidémiologiques, la détermination des taux d'incidence et de mortalité des tumeurs, la collecte des données dans les registres du cancer et l'inclusion des patientes dans les essais cliniques. Sur la base d'une publication récente, des recommandations pour l'affectation du site d'origine des CSHG extra-utérins sont fournies dans la section suivante²⁷. À l'aide de ces critères, l'attribution du site primitif ne repose plus sur le site de la tumeur la plus large ou volumineuse, mais en présence de STIC ou de CSHG envahissant la muqueuse tubaire, le cancer est considéré comme ayant son origine dans la trompe de Fallope. L'application de ces critères sera importante pour assurer la cohérence entre les différents pathologistes dans la détermination du site d'origine des CSHG, et cela aura évidemment des implications majeures pour l'enregistrement du cancer et d'autres paramètres.

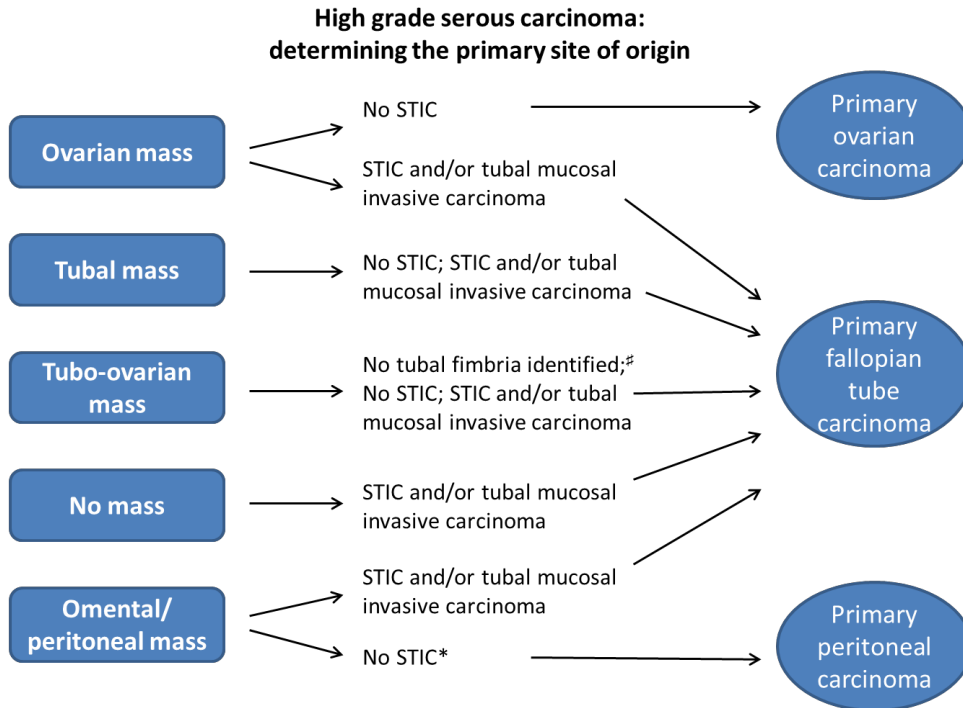
Suggestions pour l'attribution du site d'origine²⁷ (voir le diagramme ci-dessous)

Les suggestions suivantes ne constituent pas une liste exhaustive et ne sont pas obligatoires, et l'affectation de l'origine dans chaque cas est laissée à la discrétion du pathologiste et de l'équipe clinique, idéalement dans le cadre d'une réunion de l'équipe multidisciplinaire. Sans aucun doute, notre capacité à classer correctement le site de la tumeur primitive évoluera au fil du temps. Les lignes directrices qui suivent ont pour objectif de donner quelques orientations pratiques pour la classification des cas à l'heure actuelle.

1. Les trompes de Fallope, ou du moins leurs extrémités distales, doivent être totalement échantillonnées dans tous les cas de CSHG par un protocole de type SEE-FIM²² pour éviter de manquer cet important site de la maladie, qui constitue probablement l'origine de la tumeur dans la majorité des cas.
2. En l'absence de maladie invasive dans la trompe de Fallope, la présence de STIC doit être considérée comme une atteinte de la trompe aux fins de détermination du stade.
3. La présence de STIC sans invasion ou extension extratubaire doit être classée comme carcinome tubaire de stade FIGO IA (bien que celui-ci ait un pronostic favorable, sur la base d'une expérience limitée à ce jour²⁸) mais avec une annotation mentionnant l'absence de carcinome invasif.
4. Les cas présentant uniquement un STIC, une atteinte à la surface de l'ovaire ou une atteinte parenchymateuse n'excédant pas 5 mm et avec une atteinte péritonéale extensive, qui seraient traditionnellement considérés comme un carcinome péritonéal primitif²⁹, doivent être classés comme des carcinomes tubaires primitifs.
5. Les cas de CSHG invasifs situés à l'intérieur de la muqueuse de la trompe de Fallope, y compris l'extrémité distale, avec ou sans STIC dans toute partie de la trompe de Fallope, indépendamment de l'atteinte de l'ovaire (absente, minimale ou même marquée), doivent être classés comme des carcinomes tubaires primitifs.
6. Selon les connaissances actuelles, les cas dans lesquels la trompe de Fallope n'est pas identifiable, ayant probablement été envahie par la masse annexielle ipsilatérale, ou dans lesquels l'extrémité distale de la trompe de Fallope est intégrée dans une grande masse tubo-ovarienne, doivent également être diagnostiqués comme des carcinomes tubaires primitifs. Il est souligné que tout doit être mis en œuvre pour identifier la trompe de Fallope dans tous les cas.
7. Les cas présentant une ou plusieurs masses ovariennes dominantes et des trompes de Fallope identifiées atteintes de STIC doivent être classés comme des carcinomes tubaires primitifs.
8. Les cas comportant une ou plusieurs masses ovariennes dominantes et des trompes de Fallope identifiées sans STIC doivent être classés comme des carcinomes primitifs de l'ovaire.
9. Les cas doivent être classés dans la catégorie des carcinomes péritonéaux primitifs selon les critères conventionnels ci-dessous ²⁹ et uniquement après qu'un examen complet des trompes de Fallope (y compris des parties hors des franges) ait exclu la présence d'un STIC ou d'un petit CSHG tubaire :
 - les deux ovaires doivent être de taille normale ou étendus par un processus bénin ;
 - l'atteinte dans les sites extra-ovariens doit être plus importante que celle à la surface de chacun des ovaires ;
 - l'atteinte de l'ovaire doit être inexistante, limitée à la surface de l'ovaire sans invasion du stroma, ou toucher le stroma cortical avec une tumeur de taille inférieure à 5 mm x 5 mm.
10. Tous les cas classés comme « sans affectation » aux fins de la stadification FIGO doivent être décrits comme « tubo-ovariens » ou « tubaires/ovariens » en vue de les distinguer des carcinomes séreux dont le site d'origine est l'utérus. En suivant les suggestions présentées ici, ils devraient représenter

une petite proportion des CSHG.

11. Les cas avec un CSHG unilatéral ou bilatéral dans l’ovaire et/ou un STIC ou un CSHG dans la trompe mais avec un carcinome séreux de l’endomètre intraépithélial ou invasif doivent être soigneusement évalués pour déterminer si la tumeur primitive est d’origine endométriale ou tubo-ovarienne (WT1 peut être utile dans de tels cas ; voir la **Remarque 20, MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES – Distinction entre le carcinome de l’ovaire et de l’utérus**). Une majorité de ces cas représentent des métastases annexielles d’un carcinome séreux de l’endomètre.



High grade serous carcinoma: determining the primary site of origin	Carcinome séreux de haut grade : détermination du site primitif d’origine
Ovarian mass	Masse ovarienne
No STIC	Pas de STIC
STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	STIC et/ou carcinome invasif de la muqueuse tubaire
Primary ovarian carcinoma	Carcinome primitif de l’ovaire
Tubal mass	Masse tubaire
No STIC; STIC and/or tubal mucosal carcinoma	Pas de STIC ; STIC et/ou carcinome de la muqueuse tubaire
Tube-ovarian mass	Masse tubo-ovarienne
No tubal fimbria identified;# No STIC; STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	Pas de franges tubaires identifiées# ; pas de STIC ; STIC et/ou carcinome invasif de la muqueuse tubaire
Primary fallopian tube carcinoma	Carcinome primitif de la trompe de Fallope
No mass	Aucune masse
STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	STIC et/ou carcinome invasif de la muqueuse tubaire
Omental/ peritoneal mass	Masse épiploïque/péritonéale
No STIC*	Pas de STIC*
Primary peritoneal carcinoma	Carcinome primitif du péritoine

La non-détection des franges de la trompe implique leur oblitération suite à la croissance de la tumeur.

* Appliquer les critères comme spécifié dans le commentaire ci-dessus.

Remarque 6 – Dimensions de la tumeur (recommandé)

Justification/preuves

Il n'y a que peu ou pas d'études publiées suggérant que la taille de la tumeur primitive a une valeur pronostique, et la taille n'est pas importante pour la détermination du stade ou la prise en charge de la patiente. La raison principale d'enregistrer les dimensions de la tumeur, en particulier le diamètre maximal, est de démontrer que la tumeur a été adéquatement échantillonnée pour l'histologie. Il n'y a pas de lignes directrices fondées sur des données probantes quant à l'échantillonnage optimal des tumeurs ovariennes solides ou kystiques. Toutefois, par convention, la plupart des pathologistes échantillonnent un bloc par centimètre de diamètre tumoral maximal dans les tumeurs solides. Il a été recommandé que les tumeurs des tissus mous < 2 cm de diamètre soient incluses en blocs dans leur intégralité, et qu'au minimum une section par centimètre de diamètre maximal soit examinée pour les tumeurs de plus grande taille³⁰. Ces mêmes recommandations sont faites dans les ensembles de données pour les tumeurs d'un grand nombre de sites anatomiques.

Un échantillonnage adéquat des tumeurs ovariennes est important pour un certain nombre de raisons, par exemple pour identifier les petits foyers de carcinosarcome dans les carcinomes de l'ovaire, pour tenir compte de l'hétérogénéité histologique (p. ex. différents sous-types épithéliaux dans les carcinomes mixtes) et pour détecter les foyers de microinvasion ou d'invasion dans les tumeurs à la limite de la malignité. Un échantillonnage adéquat peut également aider à identifier des zones diagnostiques dans les tumeurs peu différenciées ou des caractéristiques qui suggèrent un sous-type particulier. Par exemple, la présence de différenciation épidermoïde peut permettre de confirmer un néoplasme endométriode, et l'identification d'une endométriose appuie un diagnostic de tumeur endométriode, à cellules claires ou séro-mucineuse. Il est reconnu que les tumeurs mucineuses de l'ovaire peuvent présenter une grande hétérogénéité intratumorale avec des zones mélangées de tumeurs bénignes, malignes et à la limite de la malignité. Une étude évaluant « l'adéquation » d'un échantillonnage d'une section par 1-2 cm de diamètre maximum de tumeurs épithéliales de l'ovaire³¹ a confirmé que les carcinomes mucineux présentent une plus grande variation histologique que les carcinomes séreux. Les auteurs ont conclu qu'un échantillonnage plus intensif était requis dans les tumeurs à la limite de la malignité pour exclure les foyers d'invasion. Selon les recommandations de l'atelier mené à Bethesda en 2004 pour les tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité³², il est important de les échantillonner systématiquement, à raison d'au moins un bloc par centimètre de diamètre maximum pour les tumeurs < 10 cm et de deux sections par centimètre pour les tumeurs plus grandes (à l'exclusion des foyers de tumeurs kystiques à paroi lisse). La recommandation de réaliser un échantillonnage plus intensif des grandes tumeurs, surtout celles de type mucineux, reflète leur plus grande probabilité d'abriter des foyers de carcinome invasif. Des échantillons supplémentaires de tumeurs mucineuses à la limite de la malignité sont également recommandés lorsque des caractéristiques histologiques telles qu'un carcinome intraépithélial ou une microinvasion sont identifiées dans les sections d'origine. De même, des échantillons supplémentaires de tumeurs séreuses à la limite de la malignité sont recommandés en présence de zones micropapillaires ou de microinvasion dans les premières sections, car ces tumeurs sont plus susceptibles d'abriter des foyers invasifs.

Seidman et coll.³³ ont suggéré que, dans les tumeurs mucineuses de l'ovaire, la taille de la tumeur peut être utile pour déterminer s'il s'agit d'un cancer primitif de l'ovaire ou d'une métastase. Les auteurs ont constaté que les carcinomes mucineux unilatéraux ≥ 10 cm de diamètre étaient plus susceptibles d'être primitifs que métastatiques. D'autres groupes ont signalé des résultats similaires³⁴.

 Retour

Remarque 7 – Description macroscopique de l'épiploon (requis)

Justification/preuves

Trois dimensions de l'épiploon doivent être fournies dans le rapport de pathologie pour documenter la taille du spécimen reçu pour examen pathologique. Dans certaines situations, cela peut être utile pour déterminer la nécessité d'une intervention chirurgicale complémentaire. Par exemple, si initialement seule une biopsie de l'épiploon a été effectuée, une chirurgie complémentaire peut être entreprise pour réséquer le reste de l'épiploon. La taille du spécimen est également utile pour déterminer l'ampleur de l'échantillonnage pour l'examen histologique. Aucune directive standardisée n'a été mise au point pour le prélèvement d'échantillons de l'épiploon dans les cas de tumeurs à la limite de la malignité ou de carcinomes de l'ovaire. Cependant, dans le contexte d'un épiploon atteint au niveau macroscopique, la soumission d'un bloc pour examen histologique est probablement suffisante^{35,36}. Chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante, pour lesquelles l'évaluation histologique de la réponse de la tumeur au traitement est recommandée (voir la **Remarque 17, RÉPONSE AU TRAITEMENT NÉO-ADJUVANT**), l'examen de 4 à 6 blocs d'épiploon est suggéré. Pour les échantillons d'épiploon négatifs au niveau macroscopique, les recommandations d'échantillonnage varient, avec une étude recommandant un échantillonnage de 3 à 5 blocs³⁶, d'autres études suggérant un bloc pour chaque 67 mm de dimension maximale de l'épiploon³⁵ ou au moins un bloc pour chaque 20 mm de dimension maximale de l'épiploon³⁷. Il est recommandé de prélever 4 à 6 blocs dans les cas où l'épiploon est négatif au niveau macroscopique chez les patientes atteintes d'une tumeur à la limite de la malignité ou d'un carcinome de l'ovaire.

La taille du plus grand dépôt tumoral doit être consignée dans le rapport de pathologie. Ceci est essentiel pour la détermination du stade pathologique. Les tumeurs microscopiques qui ne sont pas évidentes au niveau macroscopique, les tumeurs évidentes au niveau macroscopique ≤ 20 mm et celles > 20 mm correspondent à des stades FIGO IIIA2, IIIB et IIIC, respectivement (FIGO 2014)¹¹.

 [Retour](#)

Remarque 8 – Clé d'identification des blocs (recommandé)

Justification/preuves

L'origine/la désignation de tous les blocs de tissus doit être consignée et il est préférable que cette information soit documentée dans le rapport de pathologie final. Ceci est particulièrement important au cas où un examen interne ou externe s'avère nécessaire. L'examineur doit connaître l'origine de chaque bloc afin de pouvoir fournir un avis de spécialiste informé. Si cette information n'est pas incluse dans le rapport de pathologie final, elle doit être disponible dans le système informatique du laboratoire et transmise au pathologiste réalisant l'examen.

Consigner l'origine/la désignation des blocs de tissus facilite en outre la récupération des blocs, par exemple pour réaliser d'autres analyses immunohistochimiques ou moléculaires, des études de recherche ou des essais cliniques.

 [Retour](#)

Remarque 9 – Type histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

Tous les cancers malins épithéliaux de l’ovaire et les tumeurs à la limite de la malignité doivent être saisis selon la classification OMS³⁸. Il y a 5 principaux sous-types de carcinome ovarien primitif : séreux de haut grade, à cellules claires, endométrioïdes, mucineux et séreux de bas grade³⁹⁻⁴². Il existe aussi d’autres sous-types mineurs peu communs ; ceux qui sont énumérés par l’OMS incluent les tumeurs malignes de Brenner, les carcinomes séro-mucineux et les carcinomes indifférenciés³⁸. Le carcinosarcome est une maladie maligne comportant un mélange de cellules épithéliales et mésenchymateuses, mais il est inclus dans la catégorie des tumeurs malignes épithéliales dans cet ensemble de données, car la plupart sont d’origine et d’histogenèse épithéliales⁴³.

Même si, à l’heure actuelle, la prise en charge du carcinome de l’ovaire dépend en grande partie du stade et du grade des tumeurs, la détermination du type précis sera probablement plus importante dans l’avenir avec l’introduction de thérapies ciblées et de traitements spécifiques pour différents types de tumeurs. En effet, il est de plus en plus clair que les différents sous-types morphologiques du carcinome de l’ovaire, malgré qu’ils soient souvent considérés comme une seule maladie sur le plan clinique, diffèrent considérablement pour ce qui est de la pathogenèse, des altérations moléculaires associées, de l’histoire naturelle, de la réponse à la chimiothérapie conventionnelle et du pronostic³⁹⁻⁴². La détermination du type des tumeurs peut également être cruciale pour identifier ou lancer des tests de prédisposition génétique sous-jacente. Par exemple, le carcinome séreux de haut grade peut être associé à une mutation de *BRCA1/2*, tandis que les carcinomes endométrioïdes et à cellules claires peuvent survenir chez des patientes atteintes du syndrome de Lynch⁴⁴. Le carcinome de l’ovaire le plus courant est le carcinome séreux de haut grade (environ 70 % des cas), suivi des carcinomes à cellules claires et endométrioïdes^{45,46}. Les carcinomes de l’ovaire mucineux et séreux de bas grade sont moins fréquents. Environ 90 % des carcinomes de l’ovaire de stade avancé (stades III/IV) sont de type séreux de haut grade^{45,46}.

La plupart des carcinomes tubaires primitifs sont de type séreux de haut grade ou endométrioïde, et la plupart des carcinomes péritonéaux primitifs sont de type séreux de haut grade. Tel que discuté dans les sections sur le site tumoral, il peut être difficile de déterminer l’origine d’un carcinome séreux de haut grade, car plusieurs sites sont souvent impliqués.

Les carcinomes de l’ovaire mixtes sont maintenant considérés comme rares. La classification actuelle de l’OMS (2014) n’inclut pas de catégorie de carcinome mixte³⁹, mais la classification antérieure indiquait qu’un diagnostic de carcinome mixte devait être posé uniquement si la composante mineure représentait plus de 10 % de la tumeur³⁹. Cependant, il est recommandé de documenter tous les sous-types morphologiques distincts d’un carcinome ovarien, même s’ils constituent moins de 10 % de la tumeur. Comme indiqué, les carcinomes mixtes de l’ovaire sont rares, la combinaison la plus répandue étant à cellules claires et endométrioïde (ces deux types de tumeurs surviennent souvent dans le contexte d’une endométriose). La plupart des néoplasmes malins qui étaient auparavant classés comme mixtes séreux et endométrioïdes ou mixtes séreux et à cellules claires représentent des carcinomes séreux de haut grade avec des zones pseudo-endométrioïdes ou des zones de clarification du cytoplasme, respectivement. Dans ce cas, des marqueurs immunohistochimiques, surtout WT1, peuvent être utiles (voir la **Remarque 20, MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES**).

Le type des tumeurs à la limite de la malignité doit également être déterminé selon les critères de l’OMS. Les sous-types séreux et mucineux (de type intestinal) sont les plus courants. Les sous-types séro-mucineux, endométrioïdes, à cellules claires et de Brenner sont également observés.

Remarque 10 – Classification OMS des tumeurs

Classification OMS 2014 des tumeurs de l’ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine

Ovaire

Tumeurs épithéliales	Tumeurs séreuses	À la limite de la malignité	Tumeur séreuse à la limite de la malignité/tumeur séreuse proliférative atypique	8442/1
			Tumeur séreuse à la limite de la malignité – variante micropapillaire/ carcinome séreux de bas grade non invasif	8460/2
		Malignes	Carcinome séreux de bas grade	8460/3
			Carcinome séreux de haut grade	8461/3
	Tumeurs mucineuses	À la limite de la malignité	Tumeur mucineuse à la limite de la malignité/tumeur mucineuse proliférative atypique	8472/1
		Malignes	Carcinome mucineux	8480/3
	Tumeurs endométrioïdes	À la limite de la malignité	Tumeur endométrioïde à la limite de la malignité/tumeur endométrioïde proliférative atypique	8380/1
		Malignes	Carcinome endométrioïde	8380/3
	Tumeurs à cellules claires	À la limite de la malignité	Tumeur à cellules claires à la limite de la malignité/tumeur à cellules claires proliférative atypique	8313/1
		Malignes	Carcinome à cellules claires	8310/3
	Tumeurs de Brenner	À la limite de la malignité	Tumeur de Brenner à la limite de la malignité/tumeur de Brenner proliférative atypique	9000/1
		Malignes	Tumeurs de Brenner malignes	9000/3
	Tumeurs séro-mucineuses	À la limite de la malignité	Tumeur séro-mucineuse à la limite de la malignité/tumeur séro-mucineuse proliférative atypique	8474/1
		Malignes	Carcinome séro-mucineux	8474/3
	Carcinome indifférencié			8020/3
Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses			Carcinosarcome	8980/3

Trompe de Fallope

Tumeurs épithéliales	Lésion précurseur épithéliale	Carcinome séreux tubaire in situ	8441/2
	Tumeur épithéliale à la limite de la malignité	Tumeur séreuse à la limite de la malignité/tumeur séreuse proliférative atypique	8442/1
	Tumeurs épithéliales mésoenchymateuses	Carcinome séreux de bas grade	8460/3
		Carcinome séreux de haut grade	8461/3
		Carcinome endométrioïde	8380/3
		Carcinome indifférencié	8020/3
	Autres	Carcinome mucineux	8480/3
		Carcinome à cellules transitionnelles	8120/3
		Carcinome à cellules claires	8130/3
Tumeurs mixtes épithéliales et mésoenchymateuses		Carcinosarcome	

Péritoine

Tumeurs épithéliales de type müllerien	Tumeur séreuse à la limite de la malignité/tumeur séreuse proliférative atypique	8442/1
	Carcinome séreux de bas grade	8460/3
	Carcinome séreux de haut grade	8461/3
	Autres	

Remarque : un code n'est pas inclus dans la liste ci-dessus pour l'adénocarcinome à cellules mixtes, mais le code M8323/3 est recommandé si ce diagnostic est posé.

 [Retour](#)

Remarque 11 – Schéma d’invasion (recommandé)

Justification/preuves

La valeur pronostique du schéma d’invasion dans le carcinome de l’ovaire mucineux de stade 1 est controversée⁴⁷⁻⁵². Le schéma d’invasion expansif/confluent/non destructif est caractérisé par des glandes d’architecture complexe, des kystes ou des papilles bordés d’épithélium atypique avec un stroma minimal ou absent. Le schéma destructif/infiltrant est caractérisé par un ensemble de glandes disposées au hasard, de tubules, de nids et de cordons de cellules malignes infiltrant le stroma, accompagnés d’une réponse œdémateuse, inflammatoire ou desmoplastique. Bien que plusieurs études aient indiqué que le schéma expansif prédise un meilleur pronostic, une récente étude de registre basée sur la population concernant les carcinomes mucineux de l’ovaire n’a pas été en mesure de prédire le pronostic sur la base de la distinction entre les deux modes d’invasion⁴⁷⁻⁵². Il est recommandé de consigner le schéma d’invasion des carcinomes ovariens mucineux.

 [Retour](#)

Remarque 12 – Sous-types de carcinosarcomes (recommandé)

Justification/preuves

Il y a peu de données publiées suggérant une signification pronostique des différents sous-types morphologiques des carcinosarcomes de l’ovaire (des données existent pour les carcinosarcomes utérins)⁵³⁻⁵⁵. Toutefois, compte tenu de la rareté des études, l’ICCR recommande d’indiquer le pourcentage d’éléments épithéliaux et mésenchymateux, ainsi que les sous-types de constituants épithéliaux et mésenchymateux. Il s’agit d’un élément recommandé plutôt que requis, car la collecte de ces données peut s’avérer utile dans l’avenir pour le pronostic et la prise en charge de ces tumeurs⁵³⁻⁵⁵.

 [Retour](#)

Remarque 13 – Grade de la tumeur (requis ou recommandé)

Justification/preuves

L’évaluation du grade histologique est importante pour la prise en charge et le pronostic des patientes, et est donc un élément obligatoire⁵⁶. Même si certains systèmes de classification universels comme le système Shimizu-Silverberg⁵⁷, qui s’appliquent à tous les cancers épithéliaux de l’ovaire, sont utilisés, l’ICCR recommande d’employer différents systèmes de détermination du grade pour les différents sous-types morphologiques.

Carcinome séreux (requis)

Des progrès dans les connaissances de l’histoire naturelle et de la pathologie moléculaire des carcinomes séreux ont permis de démontrer que le carcinome séreux de haut grade et le carcinome séreux de bas grade sont des types de tumeurs distincts, présentant des différences au niveau de la pathogenèse sous-jacente, des événements moléculaires associés et du pronostic⁵⁷⁻⁶⁰. Les carcinomes séreux sont maintenant classés comme de bas grade ou de haut grade, et cela a été approuvé par l’OMS en 2014³⁸, même s’il est reconnu qu’il s’agit de deux types de tumeurs différents plutôt que de variantes de grades différents du même type de tumeur.

Carcinome endométrioïde (requis)

Le mode de détermination du grade des carcinomes endométrioïdes est identique à celui des carcinomes endométrioïdes de l'utérus⁶¹⁻⁶⁶ et ce grade est d'importance pronostique et thérapeutique. La grande majorité des carcinomes endométrioïdes de l'ovaire sont classés aux grades 1 et 2. Toutefois, il existe un sous-ensemble de carcinomes endométrioïdes de grade 3 qui doit être diagnostiqué avec prudence, étant donné qu'un pourcentage important de ces tumeurs sont en fait des carcinomes séreux de haut grade avec un schéma de croissance glandulaire. L'immunohistochimie est utile à cet égard (voir la **Remarque 20, MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES**). Le système de détermination du stade de la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) de 1988 est largement utilisé pour la détermination du grade des carcinomes endométrioïdes et est recommandé par l'ICCR. Le système FIGO est basé sur l'architecture : les tumeurs sont classées au grade 1, 2 ou 3, selon qu'elles comportent < 5 %, 5-50 % ou > 50 % de composante glandulaire solide, respectivement. Lorsque les tumeurs de grades 1 et 2 présentent une atypie nucléaire notable, le grade histologique est augmenté d'une unité.

Carcinome à cellules claires, carcinome indifférencié, carcinosarcome (requis)

Les carcinomes à cellules claires et indifférenciés et les carcinosarcomes sont des tumeurs de haut grade par définition. Bien que certains articles suggèrent d'attribuer un grade aux carcinomes à cellules claires selon un système à trois niveaux⁶⁷, il n'y a pas de consensus à ce sujet.

Carcinome mucineux (recommandé)

Il y a également peu de données à l'appui de la détermination du grade des carcinomes mucineux, bien que les oncologues demandent souvent un grade tumoral. Le groupe ICCR suggère que si un grade est attribué à ces tumeurs (élément recommandé plutôt que requis dans le cas des carcinomes mucineux), le système utilisé pour les carcinomes endométrioïdes devrait être mis en œuvre (voir le paragraphe suivant). Les nodules pariétaux malins des tumeurs mucineuses de l'ovaire sont automatiquement classés au grade 3.

Il n'y a pas de recommandations publiées pour l'attribution du grade des carcinomes séro-mucineux et des tumeurs malignes de Brenner, deux tumeurs malignes de l'ovaire rares, qui sont incluses dans la récente classification de l'OMS et pour lesquelles aucune recommandation n'a été fournie quant au grade³⁸. Étant donné que les carcinomes séro-mucineux ont certaines caractéristiques en commun avec les carcinomes endométrioïdes, l'ICCR recommande de déterminer le grade de la même manière que dans le cas des carcinomes endométrioïdes ovariens, c.-à-d. selon le système de classification FIGO de 1988⁶¹.

Si une chimiothérapie a été administrée, il peut être nécessaire de déterminer le grade (et le type) de la tumeur en fonction de la biopsie pré-chimiothérapie.

 [Retour](#)

Remarque 14 – Tumeur à la limite de la malignité (requis ou recommandé)

Justification/preuves

Type histologique (requis)

Pour les tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité, la terminologie a évolué sur plusieurs années^{37,68}. La terminologie privilégiée est « tumeur à la limite de la malignité » (« borderline » en anglais), par exemple, une tumeur mucineuse ou séreuse à la limite de la malignité, et cela a été approuvé dans la classification OMS de 2014³⁸. Un synonyme acceptable est celui de « tumeur proliférative atypique »³⁸. Les tumeurs séreuses à la limite de la malignité qui étaient précédemment désignées comme de types typique et micropapillaire sont maintenant classées comme tumeur séreuse à la limite de la malignité/tumeur séreuse proliférative atypique et variante micropapillaire de tumeur séreuse à la limite de la malignité/carcinome séreux de bas grade non invasif, respectivement, dans la classification OMS des tumeurs gynécologiques de 2014^{38,69}. Pour les tumeurs mucineuses, endométrioïdes, à cellules claires, de Brenner et séro-mucineuses, la terminologie de tumeurs à la limite de la malignité/tumeur proliférative atypique est également utilisée dans

la classification OMS de 2014^{38,70-74}. Le terme « à faible potentiel malin » n'est pas recommandé^{38,69-74}. Les synonymes pour les tumeurs séro-mucineuses incluent la tumeur mucineuse à la limite de la malignité de type endocervical, la tumeur mucineuse à la limite de la malignité müllerienne et la tumeur proliférative atypique (à la limite de la malignité) müllerienne⁷³.

Caractéristiques spéciales

Déterminer le seuil le plus bas pour le diagnostic d'une tumeur à la limite de la malignité dans le cadre d'un cystadénome/cystadénofibrome à prolifération épithéliale minimale peut être subjectif, et des critères quantitatifs ont été suggérés : les cystadénomes/cystadénofibromes à stratification épithéliale/complexité qualitativement suffisante et concernant ≥ 10 % du volume épithélial sont désignés comme des tumeurs à la limite de la malignité survenant au sein d'un cystadénome/cystadénofibrome^{37,69,74}. Cependant, de nombreux médecins poseraient un tel diagnostic pour une tumeur à la limite de la malignité dans laquelle la stratification épithéliale/complexité implique moins de 10 % du volume épithélial.

Architecture micropapillaire (requis)

Comme une tumeur séreuse à la limite de la malignité/proliférative atypique peut présenter des degrés variables d'architecture micropapillaire, un diagnostic de variante micropapillaire de tumeur séreuse à la limite de la malignité repose sur la présence de croissance micropapillaire confluyente ≥ 5 mm⁶⁹.

Microinvasion (requis)

Aucun critère quantitatif standardisé pour distinguer la microinvasion du carcinome franchement invasif au sein d'une tumeur à la limite de la malignité n'a été établi, et différentes définitions ont été utilisées dans différentes études, utilisant notamment 1 mm, 2 mm, 3 mm, 5 mm et 10 mm comme limite supérieure de microinvasion^{37,68,69,74,75}. La classification OMS de 2014 suggère un seuil de 5 mm³⁸. Certains groupes distinguent deux schémas d'invasion du stroma dans les tumeurs séreuses qui n'atteignent pas quantitativement le seuil de carcinome franchement invasif (< 5 mm) : la « microinvasion » conventionnelle (cellules éosinophiles isolées et/ou formant de petits amas) et le « carcinome microinvasif » (schéma glandulaire ou micropapillaire qualitativement analogue au carcinome séreux de bas grade)^{37,68,69}. Cependant, d'autres chercheurs ne préconisent pas cette distinction. En raison du nombre insuffisant de cas dans la littérature, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives concernant la valeur clinique de cette distinction^{68,69,76}. De façon analogue à la situation pour les tumeurs séreuses, certains chercheurs prônent la distinction entre la « microinvasion » et le « carcinome microinvasif » dans les tumeurs mucineuses à la limite de la malignité, alors que d'autres considèrent ces deux termes comme synonymes^{74,75}.

Carcinome intraépithélial (recommandé)

Dans les tumeurs mucineuses à la limite de la malignité, le carcinome intraépithélial est diagnostiqué dans les foyers non invasifs présentant une atypie nucléaire marquée^{37,74,75}. Cependant, la reproductibilité de ce diagnostic n'a pas été analysée systématiquement.

Implants (requis)

Des implants extra-ovariens surviennent dans environ 20 % des tumeurs séreuses à la limite de la malignité et sont plus fréquents dans le cas des tumeurs exophytiques. Le facteur pronostique défavorable le plus important pour les tumeurs séreuses à la limite de la malignité est la présence d'implants invasifs dans les tissus extra-ovariens, tandis que les implants non invasifs ont un pronostic favorable. Il est important de préciser l'emplacement et la taille des implants pour déterminer le stade FIGO¹¹. Des implants non invasifs et invasifs peuvent co-exister dans un même spécimen. Les implants non invasifs font l'objet d'une sous-classification en types épithéliaux et desmoplastiques³⁷. Les implants non invasifs de type épithélial ressemblent à des fragments détachés d'une tumeur séreuse à la limite de la malignité touchant des tissus extra-ovariens. Ils ne présentent pas d'infiltration des tissus sous-jacents et ils sont souvent présents dans les cellules mésothéliales ou les espaces bordés d'épithélium, même s'ils peuvent adhérer à la surface de la séreuse. Les implants non invasifs desmoplastiques sont composés de glandes ou de grappes papillaires dans le stroma fibroblastique ou à aspect de tissu de granulation, mais ils n'infiltrent pas les tissus adjacents. Ils sont souvent situés sur les surfaces séreuses ou dans les septa de l'épipoon. Il convient de noter que les

cellules éosinophiles isolées ou formant de petits amas dans le stroma sont généralement considérées comme faisant partie des implants non invasifs desmoplastiques, plutôt que de représenter un implant invasif^{68,69}.

Le critère le plus utilisé pour le diagnostic des implants invasifs est l'envahissement destructif des tissus sous-jacents⁷⁷. Les implants invasifs présentent souvent des nids épithéliaux, glandes ou grappes micropapillaires à forte densité cellulaire disposés au hasard. Les nids, glandes et papilles sont parfois entourés de crevasses. Comme certaines biopsies de stadification péritonéale peuvent être superficielles, sans inclure suffisamment de tissus sous-jacents pour évaluer l'invasion, des critères élargis pour les implants invasifs ont été proposés pour les cas sans schémas classiques d'invasion⁷⁸. Ces critères incluent une architecture micropapillaire ressemblant à une tumeur séreuse micropapillaire à la limite de la malignité et des grappes de tumeur au sein d'espaces lacunaires clairs. Ces critères élargis ne sont pas acceptés par tous les pathologistes gynécologiques^{37,68}, mais ils se sont avérés être en corrélation avec des résultats cliniques défavorables⁷⁸.

Dans certains cas, il peut être impossible de déterminer de façon définitive si des implants sont invasifs ou non, et la recommandation est de désigner de tels implants comme étant de type indéterminé⁷⁹. Cette terminologie doit être utilisée avec parcimonie, et il peut être utile d'obtenir l'avis d'un spécialiste en pathologie gynécologique et de soumettre des sections supplémentaires pour examen histologique (dans le cas d'un spécimen d'omentectomie).

Lors du diagnostic des implants invasifs, le rapport devrait indiquer qu'ils représentent un carcinome séreux de bas grade extra-ovarien, ce qui a été approuvé dans le livre bleu de l'OMS de 2014^{37,38,68,69,78}. Il est difficile de savoir si les implants invasifs touchant des sites extra-ovariens en association avec une tumeur séreuse de l'ovaire à la limite de la malignité représentent des métastases de la tumeur séreuse à la limite de la malignité ou une tumeur péritonéale primitive indépendante. Un certain nombre d'études moléculaires examinant des tumeurs primitives de l'ovaire avec des implants associés ont donné des résultats variables⁶⁸, mais une récente étude de cohorte basée sur la population de grande taille a montré que la vaste majorité des implants sont apparentés de façon clonale à la tumeur primitive de l'ovaire⁸⁰. La plupart des cas de cette étude étaient des implants non invasifs ; cependant, tous les implants invasifs (n = 10) avaient le même statut mutationnel (mutation de *KRAS*, mutation de *BRAF*, ou *KRAS/BRAF* de type sauvage) que les tumeurs séreuses à la limite de la malignité correspondantes, suggérant que les implants invasifs sont clonalement liés à la tumeur primitive de l'ovaire, plutôt que de représenter des lésions péritonéales primitives indépendantes. Néanmoins, le nombre d'implants invasifs évalués par des méthodes moléculaires dans l'ensemble de la littérature est limité.

Les implants peuvent également être observés dans le cadre de tumeurs séro-mucineuses à la limite de la malignité, et les mêmes problèmes s'appliquent à leur cas qu'à celui des tumeurs séreuses. En général, les implants ne surviennent pas dans le cadre de tumeurs mucineuses à la limite de la malignité, endométrioïdes, à cellules claires ou de Brenner. En présence d'un « implant » en association avec une tumeur mucineuse de l'ovaire à la limite de la malignité, il convient d'exclure la présence d'un carcinome mucineux primitif de l'ovaire non diagnostiqué ou non échantillonné, ou d'une métastase de tumeur primitive non gynécologique atteignant l'ovaire.

 [Retour](#)

Remarque 15 – Carcinome séreux tubaire in situ (STIC) (requis)

Justification/preuves

Récemment, le carcinome séreux tubaire in situ (STIC) a été impliqué dans la pathogenèse du carcinome séreux de haut grade extra-utérin. Les éléments de preuve indiquant que le STIC est un précurseur de la plupart des carcinomes séreux de haut grade qui étaient auparavant considérés comme provenant des

trompes de Fallope, de l'ovaire ou du péritoine primitif, ainsi que les lignes directrices pour l'affectation du site primitif dans les cas de carcinome séreux non utérin de haut grade et de stade avancé, ont déjà été discutés (voir la **Remarque 5, SITES TUMORAUX MACROSCOPIQUES/SITES HISTOLOGIQUES D'ATTEINTE TUMORALE**). Les STIC forment une population de cellules épithéliales cytologiquement malignes remplaçant la muqueuse tubaire normale, atteignant le plus souvent les franges, et caractérisées par un ratio nucléaire/cytoplasmique accru avec des noyaux arrondis, une perte de la polarité cellulaire, une agrégation compacte de la chromatine, des nucléoles proéminents et l'absence de cellules ciliées. Les autres caractéristiques qui peuvent être présentes incluent une stratification épithéliale, de petites lignes de fracture dans l'épithélium et une exfoliation de petits groupes de cellules épithéliales de la surface tubaire.

Les critères de diagnostic du STIC ont évolué et des lignes directrices ont été publiées, qui comprennent l'immunocoloration pour p53 et Ki-67 (MIB1)⁸¹⁻⁸³. L'utilisation de ces critères permet d'atteindre un haut degré d'accord inter-observateur pour le diagnostic. Dans les lésions des muqueuses des trompes de Fallope (généralement mais pas toujours situées dans les franges) avec atypie de haut grade dans l'épithélium non cilié, la présence d'anomalies de l'immunocoloration pour p53 (une forte coloration diffuse ou l'absence totale de coloration) et un indice de marquage Ki-67 élevé ($\geq 10\%$) sont en faveur d'un diagnostic de STIC. Bien que l'immunocoloration soit un complément précieux dans le diagnostic des lésions isolées de la trompe de Fallope, elle n'est généralement pas nécessaire au diagnostic du STIC dans le cadre du CSHG de stade avancé, car la comparaison entre la lésion de la muqueuse tubaire et le CSHG situé ailleurs révèle des caractéristiques cytologiques identiques, notamment une atypie de haut grade et de nombreuses mitoses. Les lésions épithéliales des trompes de Fallope avec atypie qui ne respectent pas tous les critères du STIC (p. ex. lésion tubaire in situ en transition/lésion tubaire séreuse in situ, termes synonymes pour ces lésions qui ont certaines mais pas toutes les caractéristiques du STIC) sont de signification incertaine à l'heure actuelle, et ce diagnostic ne doit pas être utilisé dans la pratique courante ; d'autres recherches sont nécessaires pour déterminer la signification clinique de telles lésions, le cas échéant. De même, les signatures de p53 ne doivent pas être indiquées.

Une dernière considération est que l'atteinte de la muqueuse de la trompe de Fallope par une tumeur primitive de l'utérus ou non gynécologique peut se produire et ressemble au STIC⁸⁴⁻⁸⁶. La plupart des cas présentant un CSHG unilatéral ou bilatéral dans l'ovaire et/ou un STIC ou un CSHG dans la trompe mais avec un carcinome séreux intraépithélial ou invasif de l'endomètre sont des métastases annexielles d'un carcinome séreux de l'endomètre, et WT1 peut être utile dans de tels cas (voir la **Remarque 20, MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES**)⁸⁷. Un diagnostic de STIC nécessite toujours l'examen des observations cliniques et pathologiques et l'exclusion d'une atteinte secondaire de la trompe de Fallope.

 [Retour](#)

Remarque 16 – Cytologie péritonéale (requis)

Justification/preuves

Les résultats de la cytologie péritonéale (lavage péritonéal ou liquide d'ascite) sont importants pour la sous-classification des tumeurs de l'ovaire de stade I (à la limite de la malignité et malignes). Des lavages péritonéaux positifs associés à une tumeur de stade I signifient un stade IC3 dans le système de stade FIGO de 2014. Dans le système de stade FIGO antérieur, les résultats de la cytologie péritonéale étaient utilisés pour la sous-classification des tumeurs de stade II, mais ce n'est plus le cas. Une cytologie péritonéale positive dans un carcinome de stade I peut indiquer la nécessité d'un traitement adjuvant dans certains cas.

 [Retour](#)

Remarque 17 – Réponse au traitement néo-adjuvant (recommandé)

Justification/preuves

Il n'existe pas de système recommandé ou de consensus pour déterminer le grade de régression tumorale (TRG) des carcinomes de l'ovaire/de la trompe/du péritoine qui ont été traités par chimiothérapie néo-adjuvante (cela s'applique principalement aux carcinomes séreux de haut grade du pelvis), malgré le fait que les oncologues demandent souvent cette information en tant que marqueur morphologique potentiellement utile pour évaluer la réponse au traitement néo-adjuvant après la chirurgie et identifier les patients qui pourraient être admissibles aux essais cliniques. Le grade de régression tumorale peut fournir de précieuses données pronostiques chez les patients atteints de carcinomes du sein, de l'estomac, de l'œsophage et du côlon ou du rectum qui ont été traités par chimiothérapie néo-adjuvante, et sert de marqueur morphologique pour guider d'autres traitements après la chirurgie⁸⁸⁻⁹². Plusieurs systèmes de TRG bien connus et largement utilisés ont été examinés pour déterminer s'ils s'appliquent aux cancers gynécologiques pelviens. Certains des systèmes qui sont utilisés pour le carcinome du sein sont excessivement complexes et impliquent l'évaluation séparée de la tumeur primitive et des ganglions atteints⁹³⁻⁹⁵. La plupart des différents systèmes de TRG pour les tumeurs gastro-intestinales sont relativement faciles à utiliser^{89,96,97}, mais la reproductibilité de ces systèmes peut varier⁹⁸⁻¹⁰¹. Le grade de régression tumorale est généralement appliqué au site primitif des tumeurs unifocales du sein et du tractus gastro-intestinal. En revanche, les carcinomes séreux de haut grade du pelvis ont tendance à concerner plusieurs sites intra-abdominaux en plus du site primitif d'origine. Ces carcinomes évoquent généralement une réaction desmoplastique de l'hôte et l'inclusion de la fibrose comme critère de régression tumorale peut fournir des données trompeuses.

Quatre études ont évalué la régression tumorale après chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer de l'ovaire à un stade avancé. Elles ont toutes montré une corrélation entre la réponse et la survie. Cependant, ces études utilisaient chacune des critères de notation différents et n'ont pas validé ces critères dans une série indépendante de cas, ni leur reproductibilité¹⁰²⁻¹⁰⁵. Une étude plus récente a testé et validé la signification pronostique des critères de réponse, et a évalué leur reproductibilité dans deux séries indépendantes de carcinomes séreux de haut grade du pelvis^{102,106}. Cette étude suggère qu'un système de notation à 3 niveaux (le score de réponse à la chimiothérapie [CRS]) est le plus reproductible et qu'il est simple à appliquer par tous les pathologistes, quel que soit leur niveau d'expérience en pathologie gynécologique. Dans cette étude, la signification pronostique du CRS appliquée aux dépôts tumoraux de l'épiploon était supérieure à celle du CRS de la tumeur primitive. L'étude, qui comprenait 60 patientes dans la cohorte de test et 71 dans la cohorte de validation, a utilisé une modification du système de Dworak⁹⁷ et a présenté une bonne reproductibilité inter-observateur ainsi qu'une association significative avec les résultats cliniques. Bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer les résultats, ce système de détermination du stade est recommandé par l'ICCR à l'heure actuelle. La méthode est la suivante :

1. Le score doit être déterminé sur une seule section colorée à l'hématoxyline et à l'éosine (se reporter à la discussion de l'échantillonnage de l'épiploon dans la **Remarque 7, DESCRIPTION MACROSCOPIQUE DE L'ÉPIPLOON**).
2. Un seul bloc de tissu épiploïque atteint qui présente la réponse *la plus faible* à la chimiothérapie doit être sélectionné (s'il n'y a pas de tumeur résiduelle de l'épiploon, un score de réponse à la chimiothérapie [CRS] de 3 est donné – voir le tableau ci-dessous).
3. La quantité de tumeur *viable* doit être évaluée ; celle-ci peut ou non comporter des changements dégénératifs sous forme d'atypie nucléaire, de maculage de la chromatine nucléaire et de clarification du cytoplasme.
4. Un système de CRS à trois niveaux doit être utilisé :

Score de réponse à la chimiothérapie (CRS)¹⁰⁶

Score	Critère	TRG
1	Tumeur principalement viable ; changements fibro-inflammatoires associés à la régression* minimaux, limités à quelques foyers.	Réponse tumorale faible ou absente
2	Changements fibro-inflammatoires multifocaux ou diffus associés à la régression* ; tumeur viable allant de feuillets diffus, stries ou nodules à une régression importante ; tumeur résiduelle multifocale mais facilement identifiable.	Réponse tumorale partielle
3	Régression prédominante ; quelques cellules tumorales individuelles ou groupes de cellules dispersés irrégulièrement (chacun mesurant moins de 2 mm), ou aucune tumeur résiduelle identifiée.	Réponse complète ou quasi complète

* Changements fibro-inflammatoires associés à la régression : fibrose associée aux macrophages, notamment cellules spumeuses, cellules inflammatoires mixtes et corps psammomateux ; à distinguer de l'inflammation ou la desmoplasie liée à la tumeur.

5. La présence de fibrose peut être utile pour marquer l'emplacement de l'infiltration tumorale antérieure.
 - a. Lorsqu'elle est observée en l'absence de tumeur, la fibrose est susceptible d'indiquer une régression.
 - b. Si une fibrose se produit en association avec une tumeur, cela peut simplement refléter une desmoplasie associée à la tumeur plutôt qu'une régression.
 - c. Cependant, lorsqu'une fibrose survenant en association avec une tumeur est accompagnée d'une réponse inflammatoire (que l'on appelle « réponse fibro-inflammatoire » – une fibrose comportant des macrophages et une population mixte de cellules inflammatoires), cela indique une régression.
 - d. Les corps psammomateux peuvent marquer l'emplacement d'une ancienne tumeur et peuvent parfois apparaître en plus grand nombre, car leur densité augmente dans les régions où la tumeur a disparu.
6. À titre indicatif, plus de 95 % de la tumeur doit être viable pour un score de 1, et moins de 5 % pour un score de 3.
7. Dans les études menées à ce jour qui utilisent ce système ou un système similaire, une différence dans le pronostic a été uniquement détectée en comparant les tumeurs avec un score CRS de 1 ou 2 avec celles ayant un score CRS de 3^{102,106}. Cependant, l'ICCR recommande l'utilisation du système à trois niveaux pour rassembler plus de données pour des études ultérieures.
8. Il convient de noter qu'à ce jour, ce système n'a été appliqué qu'aux carcinomes séreux de haut grade.

 Retour

Remarque 18 – Statut ganglionnaire (requis)

Justification/preuves

Dans la version révisée du système de stadification FIGO de 2014, les métastases aux ganglions lymphatiques rétropéritonéaux, en l'absence de dissémination péritonéale au-dessus du bord du bassin ou de métastases à distance, représentent une maladie de stade IIIA1. Ce stade est subdivisé en stades IIIA1(i) et IIIA1(ii) pour les métastases ganglionnaires ≤ 10 mm et > 10 mm, respectivement¹¹. Auparavant, les métastases ganglionnaires régionales étaient un critère du stade IIIC, et cette modification s'appuie sur des données indiquant que les patientes avec des métastases ganglionnaires uniquement (en l'absence de maladie péritonéale) ont un résultat clinique relativement favorable, même s'il convient de noter que les données sont basées principalement sur des cas de carcinome séreux^{107,108}. La positivité des ganglions lymphatiques extra-abdominaux, y compris les métastases inguinales, constitue une maladie de stade IVB.

Le système FIGO limite spécifiquement la définition de la maladie de stade IIIA1 aux ganglions rétropéritonéaux (pelviens et para-aortiques), mais n'indique pas comment interpréter l'atteinte des ganglions intrapéritonéaux (tels que ceux dans le mésentère ou l'épiploon) ; toutefois, il serait très rare d'observer des métastases ganglionnaires isolées sur ces sites. Selon la FIGO (communication personnelle), ce cas doit être considéré comme une maladie intra-abdominale, à savoir de stade IIIC. À l'heure actuelle, les données justifiant la subdivision du stade IIIA1 en fonction de la taille des métastases ganglionnaires sont limitées¹¹. En outre, on ignore comment l'étendue de l'atteinte ganglionnaire (≤ 10 mm ou > 10 mm) peut être mesurée si le diagnostic repose uniquement sur l'échantillonnage cytologique. Selon la FIGO (communication personnelle), ce cas doit être considéré comme une maladie de stade IIIA(i).

Les données concernant l'atteinte ganglionnaire dans les tumeurs à la limite de la malignité de l'ovaire se cantonnent en grande partie aux tumeurs de sous-type séreux (SBT), parmi lesquelles près de 25 % des cas recevant une évaluation complète du stade présentent des ganglions positifs^{109,110}. Bien que cette observation ne semble pas influencer la survie globale, les cas comportant des agrégats de tumeur épithéliale nodulaire > 1 mm peuvent avoir une survie sans maladie réduite¹¹¹. Rarement, un carcinome séreux de bas grade semble se développer au sein des ganglions de patientes atteintes de SBT, probablement à partir de foyers d'endosalpingiose¹¹².

 [Retour](#)

Remarque 19 – Pathologies concomitantes (recommandé)

Justification/preuves

Les tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité et les tumeurs malignes endométrioïdes, à cellules claires et séro-mucineuses peuvent découler de l'endométriose. Ainsi, la présence d'endométriose, même si elle n'a pas de valeur pronostique ou thérapeutique, surtout si elle est contiguë à la tumeur, peut aider à déterminer le type histologique dans les cas problématiques. La présence d'endométriose peut également soutenir l'origine ovarienne d'une tumeur primitive, par opposition à une métastase de carcinome primitif de l'utérus du même type cellulaire.

 [Retour](#)

Remarque 20 – Études connexes – Marqueurs immunohistochimiques (recommandé)

Justification/preuves

L'immunohistochimie a de nombreuses applications importantes dans le cancer de l'ovaire¹¹³⁻¹¹⁵. Il y a un certain nombre de situations dans lesquelles les marqueurs immunohistochimiques peuvent s'avérer utiles pour établir un diagnostic de cancer primitif épithélial de l'ovaire ou pour déterminer le sous-type de la tumeur. Une analyse détaillée de chacune de ces situations ne fait pas partie des objectifs de ce document, mais les utilisations principales de l'immunohistochimie sont abordées. En général, il vaut mieux recourir à un panel de marqueurs plutôt qu'à des marqueurs individuels, et il faut garder à l'esprit qu'aucun marqueur n'est parfaitement spécifique ou sensible pour un type de tumeur donné. Les colorations pouvant donner des réactions inattendues, tant positives que négatives, il faut toujours interpréter les résultats des études immunohistochimiques en tenant compte des caractéristiques cliniques, macroscopiques et microscopiques.

Marqueurs utilisés dans la détermination du type des carcinomes de l'ovaire

Pour la plupart des carcinomes de l'ovaire primitifs, le type est simple à déterminer, mais il est parfois difficile de distinguer entre un carcinome séreux de haut grade et un carcinome endométrioïde de haut grade, ou entre un carcinome à cellules claires et des zones à cellules claires au sein d'un carcinome séreux de haut grade ou d'un carcinome endométrioïde. Un panel de marqueurs peut s'avérer utile, et devrait être adapté en fonction du diagnostic différentiel. Environ 80 à 90 % des carcinomes séreux (de bas grade et de haut grade) sont positifs pour WT1, présentant habituellement une immunoréactivité diffuse^{87,116-120}. En revanche, les carcinomes endométrioïdes et à cellules claires sont généralement négatifs, bien qu'on observe un faible pourcentage de carcinomes endométrioïdes positifs¹²¹. Les carcinomes séreux de haut grade présentent une coloration aberrante pour p53, « de type muté » (voir ci-dessous), tandis que les carcinomes séreux de bas grade, les carcinomes à cellules claires et la plupart des carcinomes endométrioïdes affichent une coloration « de type sauvage » (focalisée et hétérogène) ; certains carcinomes endométrioïdes de haut grade présentent une coloration aberrante pour p53. Dans la plupart des carcinomes séreux de haut grade, la coloration pour p16 est positive et diffuse (« de type bloc »), alors que la plupart des carcinomes séreux de bas grade, des carcinomes à cellules claires et des carcinomes endométrioïdes ont une immunoréactivité en plaques¹²². Les carcinomes à cellules claires montrent généralement une forte coloration nucléaire diffuse avec le facteur nucléaire hépatocytaire HNF1-bêta, alors que d'autres tumeurs épithéliales primitives de l'ovaire sont généralement négatives ou focalement positives^{123,124}. La napsine A est aussi un marqueur utile des carcinomes à cellules claires¹²⁵. La plupart des carcinomes séreux de haut grade/de bas grade et des carcinomes endométrioïdes sont positifs pour le récepteur des œstrogènes (ER), tandis que les carcinomes à cellules claires sont généralement négatifs. Certains de ces marqueurs ont permis d'établir que la plupart des néoplasmes malins qui étaient auparavant classés comme mixtes séreux de haut grade et endométrioïdes ou mixtes séreux de haut grade et à cellules claires représentaient des carcinomes séreux de haut grade avec des zones pseudo-endométrioïdes et des zones de clarification du cytoplasme.

À l'occasion, notamment dans un spécimen de biopsie, il peut être difficile de faire la différence entre un petit carcinome séreux de bas grade et de haut grade. Dans ce cas, le marqueur le plus utile est p53 (coloration « de type muté » dans le carcinome séreux de haut grade ; coloration « de type sauvage » dans le carcinome séreux de bas grade).

Distinction entre les adénocarcinomes de l'ovaire primitifs et secondaires

Il peut être difficile de faire la distinction entre un adénocarcinome ovarien primitif et un adénocarcinome métastatique provenant de divers sites¹²⁶. Les adénocarcinomes colorectaux métastatiques peuvent ressembler à un carcinome endométrioïde ou à une tumeur mucineuse de type intestinal, soit à la limite de la malignité, soit maligne. Pour faire la distinction entre un adénocarcinome

endométriøide de l'ovaire et un adénocarcinome colorectal métastatique d'aspect pseudo-endométriøide, un panel de marqueurs peut être utile. Bien qu'il puisse y avoir chevauchement immunophénotypique des marqueurs individuels, les carcinomes endométriøides primitifs de l'ovaire sont généralement positifs pour CK7, ER, CA125 et PAX8 et négatifs pour CK20, CEA et CDX2, tandis que l'immunophénotype inverse est la règle dans les adénocarcinomes colorectaux métastatiques¹¹³⁻¹¹⁵. L'immunohistochimie est moins apte à faire la distinction entre un adénocarcinome mucineux primitif de l'ovaire et un adénocarcinome colorectal métastatique. En effet, de nombreuses tumeurs mucineuses primitives de l'ovaire sont positives pour CK20, avec une coloration généralement focalisée mais parfois répandue. En outre, elles sont souvent positives, parfois de façon diffuse, pour CEA, CDX2 et CA 19-9. L'expression de ces marqueurs entériques reflète la différenciation intestinale dans les tumeurs mucineuses primitives de l'ovaire. Toutefois, le mode d'expression de CK7 par rapport à CK20 peut aider à distinguer entre une tumeur mucineuse primitive de l'ovaire et un adénocarcinome colorectal métastatique d'aspect mucineux. Bien que chacun de ces marqueurs puisse être positif dans les deux types de cancers, les tumeurs mucineuses primitives de l'ovaire sont souvent positives de façon diffuse pour CK7, tandis que CK20 est variable ; à l'inverse, les adénocarcinomes du côlon métastatique sont généralement positifs de façon diffuse pour CK20 et focalement positifs pour CK7, lorsque ce marqueur est exprimé. Ainsi, l'immunopositivité pour CK7 est généralement plus étendue que celle de CK20 dans les tumeurs mucineuses primitives de l'ovaire et la coloration pour CK20 est plus étendue que celle de CK7 dans l'adénocarcinome du côlon métastatique¹²⁷.

L'adénocarcinome métastatique du pancréas ou des voies biliaires peut ressembler à un néoplasme mucineux de l'ovaire de type intestinal, soit à la limite de la malignité, soit malin, et l'immunohistochimie est d'utilité limitée. Dans la plupart des cas, ces types de tumeurs sont positifs de façon diffuse pour CK7, tandis que la coloration pour CK20 est variable, pouvant être négative, focalisée ou diffuse. CEA, CA19-9 et CDX2 peuvent être positifs. L'absence de coloration pour DPC4 (DPC = supprimé dans le cancer du pancréas) peut orienter le diagnostic vers un adénocarcinome pancréatique, car ce facteur de transcription nucléaire est inactivé dans environ 50 % des adénocarcinomes pancréatiques, de sorte qu'environ la moitié d'entre eux sont négatifs¹²⁸. Par contre, DPC4 est exprimé dans pratiquement toutes les tumeurs mucineuses primitives de l'ovaire.

Les carcinomes du sein métastatiques de type canalaire peuvent ressembler à un carcinome séreux de haut grade ou à un carcinome endométriøide. Il n'est pas rare qu'une patiente ayant des antécédents de cancer du sein présente une masse pelvienne ou un cancer péritonéal disséminé. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un nouveau carcinome séreux tubo-ovarien de haut grade ; ces patientes peuvent présenter ou non une mutation sous-jacente de *BRCA1/2*. Pour faire la distinction entre un carcinome du sein métastatique et un carcinome séreux tubo-ovarien de haut grade, les marqueurs potentiellement intéressants sont PAX8, CA125 et WT1 (généralement positifs dans les carcinomes séreux de haut grade et négatifs dans les carcinomes du sein invasifs, bien que ces derniers soient parfois positifs pour CA125 ou WT1) et GCDPF15, mammoglobine et GATA3 (généralement négatifs dans les carcinomes séreux de haut grade et positifs dans les carcinomes du sein invasifs)¹²⁹⁻¹³¹. Un panel de marqueurs similaire est utile dans la distinction entre un carcinome endométriøide et un carcinome du sein métastatique, bien que WT1 soit négatif dans les carcinomes endométriøides et qu'une certaine proportion de ceux-ci soient positifs pour la mammoglobine¹³².

Dans de rares cas, un adénocarcinome cervical métastatique de type habituel (associé au VPH) situé dans l'ovaire peut ressembler à une tumeur primitive mucineuse ou endométriøide de l'ovaire¹³³. L'immunoréactivité diffuse pour p16 dans de tels cas peut suggérer qu'il s'agit d'un adénocarcinome cervical métastatique.

Distinction entre les carcinomes endométriøides de l'ovaire et les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique

Certains carcinomes primitifs de l'ovaire, surtout de type endométriøide, peuvent ressembler de près à une tumeur des cordons sexuels et du stroma gonadique ovarienne, soit une tumeur des cellules de

la granulosa, soit une tumeur des cellules de Sertoli. À l'inverse, certaines tumeurs des cellules de Sertoli-Leydig ont un aspect pseudo-endométrioïde et peuvent imiter une tumeur endométrioïde¹³⁴. Les marqueurs permettant de distinguer entre une tumeur endométrioïde et une tumeur des cordons sexuels et du stroma gonadique incluent l'inhibine, la calrétinine et le facteur stéroïdogène-1 (SF-1 ; positifs dans les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique) et l'antigène de membrane épithélial et CK7 (positifs dans les tumeurs épithéliales)^{113-115,134-136}.

Diagnostic du carcinome séreux tubaire in situ (STIC)

Les biomarqueurs ne sont pas nécessaires si les caractéristiques de la tumeur indiquent clairement un STIC, mais si le diagnostic est incertain, une coloration pour p53 et MIB1 doit être effectuée¹³⁷. Les cellules doivent présenter une coloration aberrante pour p53 (voir la définition ci-dessous). L'index de prolifération MIB1 est accru, typiquement de l'ordre de 40 % à près de 100 %, la plupart des cas présentant des zones focales dépassant 70 %. Cependant, certains cas de STIC présentent un index de prolifération MIB1 plus bas, et il a été suggéré qu'au moins 10 % des noyaux doivent être positifs pour établir un diagnostic de STIC dans les cas où l'immunohistochimie est entreprise (les caractéristiques morphologiques et une coloration aberrante pour p53 sont également nécessaires)¹³⁷.

Deux schémas de coloration aberrante pour p53

Il existe une grande variabilité dans l'interprétation de la coloration pour p53 entre les pathologistes. Ceux-ci semblent souvent ignorer que de nombreux tissus normaux et de nombreuses tumeurs non associées aux anomalies du gène *TP53* expriment la protéine p53. Cette coloration est généralement faible et focalisée, ainsi que variable d'une région à l'autre (c'est ce qu'on appelle un schéma de coloration pour p53 « de type sauvage »), mais dans de rares cas, un grand nombre de noyaux sont positifs, bien que l'intensité soit variable. Le degré de coloration positive peut dépendre de la concentration d'anticorps utilisée¹³⁸. Ce schéma de coloration est présent dans de nombreux tissus normaux (épithélium non néoplasique, stroma et cellules lymphoïdes, qui peuvent servir de témoins internes positifs) et dans les tumeurs non liées aux mutations de *TP53*. Plutôt que cette coloration « de type sauvage », c'est le schéma d'immunoréactivité nucléaire diffuse et intense qui doit être interprétée comme « positive » et qui est en corrélation avec les mutations faux-sens de *TP53*. Généralement plus de 75 % des noyaux sont intensément positifs, et parfois presque tous. Il convient également de souligner qu'une absence totale de coloration pour p53 (comme mentionné, il y a habituellement un témoin interne positif de coloration « de type sauvage » des tissus non néoplasiques) est également révélatrice d'une immunoréactivité aberrante pour p53^{139,140}. Ce schéma d'immunoréactivité découle d'une mutation nulle du gène *TP53* (notamment une mutation non-sens, un décalage du cadre de lecture ou une mutation de site d'épissage) qui induit l'absence complète de protéine détectable. En résumé, ce qui importe, ce n'est pas simplement une coloration positive ou négative, mais plutôt les schémas d'immunoréactivité pour p53. L'immunoréactivité nucléaire intense diffuse et l'absence totale de coloration (« tout ou rien ») sont des schémas de coloration aberrants (« de type muté ») et peuvent s'expliquer par une mutation sous-jacente de *TP53*, contrairement à la coloration « de type sauvage ».

Distinction entre le carcinome de l'ovaire et de l'utérus

Il n'est pas rare d'observer une atteinte simultanée du corps de l'utérus et d'un des ovaires ou les deux par un adénocarcinome. Le plus souvent, les adénocarcinomes sont de type endométrioïde, mais ils sont parfois séreux^{141,142}. Dans le cas des adénocarcinomes endométrioïdes touchant l'utérus et un ou deux ovaires, l'immunohistochimie n'aide pas vraiment à déterminer la relation entre les tumeurs, car l'immunophénotype d'un adénocarcinome primaire de l'ovaire et d'un adénocarcinome endométrioïde de l'utérus est essentiellement identique.

Dans le cas d'un carcinome séreux touchant l'utérus et un ou deux ovaires, la coloration pour WT1 peut être d'une certaine utilité pour distinguer entre un carcinome séreux de l'utérus avec une métastase à l'ovaire et une tumeur de l'ovaire ou des trompes de Fallope avec une métastase à l'endomètre (« drop metastasis »), ou encore la présence de tumeurs primitives synchrones indépendantes, ce dernier cas

étant peu probable^{87,116-120,143}. La plupart des carcinomes séreux tubo-ovariens présentent une positivité nucléaire diffuse pour WT1, alors que la plupart des carcinomes séreux de l'utérus sont négatifs. Cependant, il y a un certain chevauchement, car une partie des carcinomes séreux de l'utérus sont WT1 positifs (le pourcentage varie entre les études) et un faible pourcentage des carcinomes tubo-ovariens séreux de haut grade sont WT1 négatifs^{87,116-120}. En bref, bien qu'il y ait un certain chevauchement, une positivité diffuse pour WT1 dans une tumeur séreuse favorise une origine tubo-ovarienne. En revanche, une coloration négative oriente plutôt vers une tumeur primitive de l'utérus.

Distinction entre la prolifération séreuse et mésothéliale

Il est parfois difficile de distinguer entre une prolifération séreuse (à la limite de la malignité ou maligne) et une prolifération mésothéliale (réactive ou néoplasique). Une prolifération mésothéliale réactive abondante peut se produire en association avec l'endométriome et ressembler à un carcinome endométriome¹⁴⁴. Un panel de marqueurs suggéré dans cette situation inclurait BerEP4, ER et PAX8 (généralement positifs dans les proliférations séreuses et les carcinomes endométriomes) et calrétinine et CK5/6 (généralement positifs dans les proliférations mésothéliales). WT1 est généralement positif dans les deux types de prolifération (séreuse et mésothéliale).

 [Retour](#)

Remarque 21 – Études connexes – Données moléculaires 145-150 (recommandé)

Justification/preuves

Les carcinomes de l'ovaire représentent un groupe de tumeurs hétérogène. Au cours des dernières années, la pathologie moléculaire a permis de démontrer que les carcinomes de l'ovaire ne sont pas une entité unique, mais un groupe de tumeurs diverses du point de vue de la morphologie, de l'histoire naturelle et de la pathogenèse¹⁵¹. Même si les analyses moléculaires ne jouent pas à l'heure actuelle un rôle important dans le diagnostic, la prédiction du pronostic ou la détermination du traitement des carcinomes de l'ovaire, de la trompe et du péritoine, cela pourrait changer à l'avenir.

Les carcinomes séreux de haut grade sont des tumeurs instables au niveau des chromosomes, et les mutations de *TP53* y sont omniprésentes. Des altérations génétiques ou épigénétiques des gènes *BRCA1* et *BRCA2* se produisent également de façon sporadique ou dans les cellules germinales. Un modèle de pathogenèse a été proposé, commençant par une altération précoce de *TP53*, suivie de la perte du gène *BRCA1*, conduisant à une déficience dans la réparation par recombinaison homologue des cassures double-brin, déclenchant l'instabilité chromosomique accompagnée d'une variation du nombre de copies de gènes. L'Atlas du génome du cancer (TCGA) a procédé à une analyse génomique intégrée de 489 carcinomes séreux de l'ovaire de haut grade¹⁴⁷. Des mutations de *TP53* ont été observées dans 96 % des cas. Il y avait une faible prévalence de mutations somatiques, mais elles étaient statistiquement récurrentes, dans neuf autres gènes, y compris *NF1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *RB1* et *CDK12*. Des événements d'altération du nombre de copies et d'hyperméthylation du promoteur ont été détectés pour 168 gènes. Les amplifications les plus courantes ont été détectées dans les gènes *CCNE1*, *MYC* et *MECOM*. Des délétions ont été identifiées dans les gènes *RB1*, *NF1* et *PTEN*. Des analyses de regroupement hiérarchique ont identifié quatre sous-types transcriptionnels, trois sous-types de micro-ARN, quatre sous-types de méthylation du promoteur, et une signature transcriptionnelle associés à la survie. Il a été constaté que 33 % des tumeurs présentaient des altérations des gènes *BRCA*, sous forme de mutations somatiques ou des cellules germinales, ou d'une hyperméthylation du promoteur.

Les carcinomes séreux de bas grade sont étroitement apparentés aux tumeurs séreuses à la limite de la malignité, et ont des mutations fréquentes des gènes *KRAS* (19 %) et *BRAF* (38 %), qui sont mutuellement exclusives.

Les événements moléculaires recensés dans l'**adénocarcinome endométrioïde** sont similaires à ceux de leur homologue utérin. Les altérations moléculaires principales sont l'instabilité microsatellitaire (12 à 20 %) et les mutations des gènes *PTEN* (20 %), *KRAS* et *PIK3CA*. Des mutations dans l'exon 3 de *CTNNB1* avec accumulation nucléaire de bêta-caténine se produisent dans 38 à 50 % des cas. Des mutations du gène *ARID1A* ont récemment été décrites¹⁴⁹.

Le carcinome à cellules claires présente de fréquentes mutations du gène *PIK3CA*, ainsi que l'inactivation de *PTEN*. Les altérations dans les gènes *KRAS* et *TP53* sont inhabituelles. Une mutation du gène *ARID1A* accompagnée de la perte de la protéine correspondante BAF250a a récemment été décrite ; elle se produit dans 50 % des tumeurs. Celles-ci affichent également une régulation à la hausse de *HNF-1-bêta*.

Les carcinomes mucineux contiennent fréquemment des mutations de *KRAS*¹⁵⁰. Dans les tumeurs mucineuses comportant des zones de carcinome entremêlées de foyers de tumeurs mucineuses bénignes ou à la limite de la malignité, des mutations de *KRAS* ont été démontrées dans toutes les composantes, ce qui suggère qu'il s'agit d'un événement précoce au cours de la tumorigenèse. Cependant, les mutations du gène *KRAS* sont en général plus fréquentes dans les carcinomes mucineux par rapport aux tumeurs bénignes. L'amplification de *c-erbB2* est parfois détectée dans les carcinomes mucineux.

 [Retour](#)

Remarque 22 – Détermination provisoire du stade pathologique avant réunion de l'équipe de prise en charge multidisciplinaire (requis)

Justification/preuves

Le stade des tumeurs figure parmi les facteurs pronostiques les plus robustes dans le carcinome ovarien¹⁵² et les patientes atteintes de maladie localisée, régionale et à distance ont des taux de survie relative à 5 ans de 92 %, 72 % et 27 %, respectivement, selon les données recueillies aux États-Unis en 2014¹⁵³.

Le stade de tous les carcinomes et tumeurs à la limite de la malignité de l'ovaire, ainsi que des carcinomes de la trompe de Fallope et du péritoine, doit être déterminé selon le système FIGO de 2014¹¹. Le stade provisoire, tenant compte de toutes les observations réalisées dans le ou les spécimens soumis, doit être documenté dans le rapport de pathologie. Toutefois, il est reconnu que la détermination du stade final de FIGO doit être réalisée lors de la réunion de l'équipe multidisciplinaire/du comité des thérapies du cancer, une fois que les résultats de toutes les analyses, notamment radiologiques, sont disponibles. Les stades TNM et AJCC sont facultatifs. Au moment de la rédaction de cet ensemble de données, ni la classification TNM ni celle de l'AJCC n'ont été mises à jour pour tenir compte de la version révisée du système de FIGO.

 [Retour](#)

Références

- 1 Folkins AK, Longacre TA (2013). Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology* 62:2-30.
- 2 Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al (2012). BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 26:2654-2663.
- 3 Soslow RA, Han G, Park KJ et al (2012). Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 25:625-636.
- 4 Fujiwara M, McGuire VA, Felberg A, Sieh W, Whittemore AS, Longacre TA (2012). Prediction of BRCA1 germline mutation status in women with ovarian cancer using morphology-based criteria. Identification of a BRCA1 ovarian cancer phenotype. *Am J Surg Pathol* 36:1170-1177.
- 5 Dean E, El-Helw L, Hasan J (2010). Targeted therapies in epithelial ovarian cancer. *Cancers* 2:88-113; doi:110.3390/cancers2010088.
- 6 Chui MH, Gilks B, Cooper K, Clarke BA (2013). Identifying Lynch syndrome in patients with ovarian carcinoma: the significance of tumor type. *Adv Anat Pathol* 20:378-386.
- 7 Singh N (2010). Synchronous tumours of the female genital tract. *Histopathology* 56:277-285.
- 8 Garg K, Soslow RA (2009). Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 62:679-684.
- 9 Suh DH, Kim JW, Kim K, Kim HJ, Lee KH (2013). Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2012. *J Gynecol Oncol* 24:66-82.
- 10 Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP, Kim YB (2013). Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 39:279-289.
- 11 Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 124:1-5.
- 12 Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG (2001). Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet.* 357:176-182.
- 13 Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, O'Malley DM, Cliby WA (2009). Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I

- epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 113:11-17.
- 14 Seidman JD, Yemelyanova AV, Khedmati F, Bidus MA, Dainty L, Boice CR, Cosin JA (2010). Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 29:1-7.
- 15 Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K (1990). Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 75:263-273.
- 16 Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, Fisher C, Gore ME (1996). Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14:2968-2975.
- 17 Timmers PJ, Zwinderman AH, Teodorovic I, Vergote I, Trimbos JB (2009). Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 19:88-93.
- 18 Higashi M, Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Mizuno K, Hosono S, Kawai M, Nakanishi T, Nagasaka T, Kikkawa F (2011). Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. *Gynecol Oncol* 123:474-478.
- 19 Gottheil S, McGee J (2013). Endometrioid ovarian carcinoma during pregnancy presenting with acute rupture. *J Obstet Gynaecol Can* 35:1020-1022.
- 20 Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B (2001). Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 25:1283-1289.
- 21 Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP et al (2001). Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 195:451-456.
- 22 Kindelberger DW, Lee Y, Miron A et al (2007). Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 31:161-169.
- 23 Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih IeM (2010). Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 34:829-836.
- 24 Kuhn E, Bahadirli-Talbot A, Kurman R, Sehdev AS, Wang T-L, Shih I-M (2013). CCNE1 amplification may precede centrosome number abnormality in progression from serous tubal intraepithelial carcinoma to high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 26:283A.
- 25 Garg K, Rabban J (2013). Practical value of systematic and complete examination of fallopian tubes in unselected women undergoing salpingectomy for benign indications: results of a prospective study. *Mod Pathol* 26:276A.
- 26 Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IeM, Vang R (2010). Are all pelvic (nonuterine)

serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 34:1407-1416.

- 27 Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG (2014). Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. *Histopathology* 65:149-154.
- 28 Wethington SL, Park KJ, Soslow RA et al (2013). Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer* 23:1603-1611.
- 29 Bloss JD, Liao S, Buller RE et al (1993). Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case- control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 50:347- 351.
- 30 Miettinen M (2010). Overview of soft tissue tumors. In: *Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions*, Miettinen M (ed), Cambridge University Press, New York, 1-10.
- 31 Gramlich T, Austin RM, Lutz M (1990). Histologic sampling requirements in ovarian carcinoma: a review of 51 tumors. *Gynecol Oncol* 38:249-256.
- 32 Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM et al (2004). Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 35:910-917.
- 33 Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM (2003). Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 27:985-993.
- 34 Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W, Settakorn J, Siriaunkgul S (2006). Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol* 101:152-157.
- 35 Doig T, Monaghan H (2006). Sampling the omentum in ovarian neoplasia: when one block is enough. *Int J Gynecol Cancer* 16:36-40.
- 36 Usubütün A, Ozseker HS, Himmetoglu C et al (2007). Omentectomy for gynecologic cancer: how much sampling is adequate for microscopic examination? *Arch Pathol Lab Med* 131:1578-1581.
- 37 Seidman JD, Soslow RA, Vang R et al (2004). Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 35:918-933.
- 38 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (2014). *WHO classification of tumours of the female reproductive organs*. WHO classification of tumours. IARC press, Lyon.

- 39 McCluggage WG (2008). My approach to and thoughts on typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol* 61:152-163.
- 40 Shih IM, Kurman RJ (2004). Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 164:1511-1518.
- 41 Gilks CB (2004). Subclassification of ovarian surface epithelial tumors based on correlation of histologic and molecular pathologic data. *Int J Gynecol Pathol* 23:200-205.
- 42 Soslow RA (2008). Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 27:161-174.
- 43 McCluggage WG (2002). Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 55:321-325.
- 44 Downes MR, Allo G, McCluggage WG, Sy K, Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, Gallinger S, Bilbily E, Shaw P, Clarke BA (2014). Review of findings in prophylactic gynaecologic specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing. *Histopathology* 65:228-239.
- 45 Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM (2004). The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 23:41-44.
- 46 Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG et al (2010). Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 29:203-211.
- 47 Rodríguez IM, Prat J (2002). Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 26:139-152.
- 48 Lee KR, Scully RE (2000). Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 24:1447-1446.
- 49 Nomura K, Aizawa S (2000). Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 89:1541-1546.
- 50 Chen S, Leitao MM, Tornos C, Soslow RA (2005). Invasion patterns in stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinomas: a clinicopathologic analysis emphasizing favorable outcomes in carcinomas without destructive stromal invasion and the occasional malignant course of carcinomas with limited destructive stromal invasion. *Mod Pathol* 18:903-911.
- 51 Ludwick C, Gilks CB, Miller D, Yaziji H, Clement PB (2005). Aggressive behavior of stage I ovarian mucinous tumors lacking extensive infiltrative invasion: a report of four cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 24:205-217.

- 52 Tabrizi AD, Kalloger SE, Köbel M, Cipollone J, Roskelley CD, Mehl E, Gilks CB (2010). Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 29:99-10.
- 53 Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M (2000). Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology* 37:427-436.
- 54 Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, Mutch DG, Johnson GA, Walker JL, Mannel RS (2006). Carcinosarcoma of the ovary-a case series. *Gynecol Oncol* 100:128-132.
- 55 Lu CH, Chen IH, Chen YJ, Wang KL, Qiu JT, Lin H, Lin WC, Liou WS, Huang YF, Lin YS, Tee YT, Hung YC (2014). Primary treatment and prognostic factors of carcinosarcoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 24:506-512.
- 56 Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, Young RC (2008). Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 112:2202-2210.
- 57 Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG (1998). 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* 82:893-901.
- 58 Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Cosin JA, Ryu HS, Haiba M, Boice CR, Yemelyanova AV (2006). Testing of two binary grading systems for FIGO stage III serous carcinoma of the ovary and peritoneum. *Gynecol Oncol* 103:703-708.
- 59 Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG (2004). Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 28:496-504.
- 60 Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Birrer MJ, Ozols R, Baergen R, Emerson RE, Steinhoff M, Behmaram B, Rasty G, Gershenson DM (2012). Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 118:3087-3094.
- 61 Zaino RJ, Kurgan RJ, Diana KL et al (1995). The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading system. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 75:81-86.
- 62 Taylor RR, Zeller J, Lieberman RW et al (1999). An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 92:119-123.
- 63 Takeshima N, Hirai Y, Hasumi K (1998). Prognostic validity of neoplastic cells with notable

nuclear atypia in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 92:119-123.

- 64 Lax SF, Kurgan RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM (2000). A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 24:1201-1208
- 65 Scholten AN, Smit VT, Beerman H et al (2004). Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading system for endometrial carcinoma. *Cancer* 100:764-772.
- 66 Alkushi A, Abdul-Rahman ZH, Lim P et al (2005). Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol* 29:295-304.
- 67 Yamamoto S, Kasajima A, Takano M, Yaegashi N, Fujiwara H, Kuzuya K, Kigawa J, Tsuda H, Kurachi H, Kikuchi Y, Sugiyama T, Tsuda H, Moriya T (2011). Validation of the histologic grading for ovarian clear cell adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study by the Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. *Int J Gynecol Pathol* 30:129-138.
- 68 Bell DA, Longacre TA, Prat J et al (2004). Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 35:934-948.
- 69 Seidman JD, Bell DA, Crum CP et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours -Serous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Lyon, France.
- 70 Ellenson LH, Carinelli SG, Cho KR et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Endometrioid and endometrioid stromal tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 71 Gilks CB, Bell DA, Huntsman D et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours- Clear cell tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 72 Gilks CB, Carinelli SG, Lawrence WD et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Brenner tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 73 Köbel M, Bell DA, Carcangiu ML et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours- Seromucinous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.

- 74 Longacre T, Bell D, Malpica A et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Mucinous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 75 Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB et al (2004). Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 35:949-960.
- 76 McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA (2006). Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *Am J Surg Pathol* 30:1209-1221.
- 77 Bell DA, Weinstock MA, Scully RE (1988). Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 62:2212-2222.
- 78 Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ (2001). Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 25:419-432.
- 79 Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD et al (2005). Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 29:707-723.
- 80 Ardighieri L, Zeppernick F, Hannibal CG et al (2014). Mutational analysis of BRAF and KRAS in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumours and associated peritoneal implants. *J Pathol*. 232:16-22.
- 81 Carlson JW, Jarboe EA, Kindelberger D et al (2010). Serous tubal intraepithelial carcinoma: diagnostic reproducibility and its implications. *Int J Gynecol Pathol* 29:310-314.
- 82 Visvanathan K, Vang R, Shaw P et al (2011). Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) based on morphologic and immunohistochemical features. A reproducibility study. *Am J Surg Pathol* 35:1766-1775.
- 83 Vang R, Visvanathan K, Gross A et al (2012). Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 31:243-253.
- 84 Tang S, Onuma K, Deb P et al (2012). Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma in various gynecologic malignancies: a study of 300 consecutive cases. *Int J Gynecol Pathol* 31:103-110.
- 85 Jarboe EA, Miron A, Carlson JW, Hirsch MS, Kindelberger D, Mutter GL, Crum CP, Nucci MR (2009). Coexisting intraepithelial serous carcinomas of the endometrium and fallopian tube: frequency and potential significance. *Int J. Gynecol Pathology* 28:308-315.

- 86 Rabban JT, Vohra P, Zaloudek C (2014). Intramucosal growth in fallopian tube fimbriae by tumors of non-gynecologic origin may mimic serous tubal intraepithelial carcinoma and tubal mucinous metaplasia. *Mod Pathol* 27:302A.
- 87 McCluggage WG (2004). WT1 is of value in ascertaining the site of origin of serous carcinomas within the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 23:97-99.
- 88 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al (1998). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685.
- 89 Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R et al (2005). Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23:8688-8696.
- 90 Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M et al (2002). Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 236:75-81.
- 91 Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B (2001). Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:96-102.
- 92 Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM et al (2005). Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48:1851-1857.
- 93 Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I et al (2003). A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 12:320-327.
- 94 Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z (1995). Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 180:297-306.
- 95 Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC et al (2013). Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med* 137:1074-1082.
- 96 Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al (1994). Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlation. *Cancer* 73:2680-2686.
- 97 Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997). Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12:19-23.

- 98 Chetty R, Gill P, Govender D, Bateman A, Chang HJ, Deshpande V et al (2012). International study group on rectal cancer regression grading: interobserver variability with commonly used regression grading systems. *Hum Pathol* 43:1917-1923.
- 99 Chetty R, Gill P, Bateman AC, Driman DK, Govender D, Bateman AR et al (2012). Pathological grading of regression: an International Study Group perspective. *J Clin Pathol* 65:865-866.
- 100 Chetty R, Gill P, Govender D, Bateman A, Chang HJ, Driman D et al (2012). A multi-centre pathologist survey on pathological processing and regression grading of colorectal cancer resection specimens treated by neoadjuvant chemoradiation. *Virchows Arch.* 460:151-155.
- 101 Thies S, Langer R (2013). Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol* 3:262.
- 102 Sassen S, Schmalfeldt B, Avril N, Kuhn W, Busch R, Hofler H et al (2007). Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol* 38:926-934.
- 103 Le T, Williams K, Senterman M, Hopkins L, Faught W, Fung-Kee-Fung M (2007). Histopathologic assessment of chemotherapy effects in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol* 106:160-163.
- 104 Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, Ueno S, Wakahashi S, Yamaguchi S, Fujiwara K, Nishimura R (2013). Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol* 131:531-534.
- 105 Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutari V, Ercoli A, Margariti PA, Scambia G, Fagotti A (2014). Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 211:632.e631-638.
- 106 Boehm S, Said I, Faruqi A, Gilks CB, Singh N (2014). Development of a response scoring system to quantify the effect of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer - ovarian cancer response scoring (OCRS) study. *Mod Pathol* 27:276A.
- 107 Berek JS. (2009). Lymph node-positive stage IIIC ovarian cancer. A separate entity? *Int J Gynecol Cancer* 19:S18-20.
- 108 Bakker R, Gershenson D, Fox P, Vu K, Zenali M, Silva E (2014). Stage IIIC ovarian/ peritoneal serous carcinoma: a heterogenous group of patients with different prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 33:302- 308.
- 109 Fadare O (2009). Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer* 19:103-108.

- 110 Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E (2012). Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 13:e103-115.
- 111 McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA (2006). Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 30:614-624.
- 112 Djordjevic B, Malpica A (2012). Ovarian serous tumors of low malignant potential with nodal low- grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 36:955-963.
- 113 McCluggage WG (2000). Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol* 53:558-560.
- 114 McCluggage WG (2002). Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Histopathology* 46:309-326.
- 115 McCluggage WG, Young RH (2005). Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 22:3-32.
- 116 Shimizu M, Toki T, Takagi Y, Konishi I, Fujii S (2000). Immunohistochemical detection of the Wilms' tumor gene (WT1) in epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 19:158-163.
- 117 Al-Hussaini M, Stockman A, Foster H, McCluggage WG (2004). WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. *Histopathology* 44:109-115.
- 118 Goldstein NS, Uzieblo A (2002). WT1 immunoreactivity in uterine papillary serous carcinomas is different from ovarian serous carcinomas. *Am J Clin Pathol* 117:541-545.
- 119 Acs G, Pasha T, Zhang PJ (2004). WT1 is expressed in serous, but not in endometrioid, clear cell or mucinous carcinoma of the peritoneum, fallopian tube, ovaries and endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 23:110-118.
- 120 Hashi A, Yuminamochi T, Murata S et al (2003). Wilms' tumor gene immunoreactivity in primary serous carcinomas of the fallopian tube, ovary, endometrium, and peritoneum. *Int J Gynecol Pathol* 22:374-377.
- 121 Stewart CJ, Brennan BA, Chan T, Natreba J (2008). WT1 expression in endometrioid ovarian carcinoma with and without associated endometriosis. *Pathology* 40:592-599.
- 122 O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE et al (2007). High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumour. *Histopathology* 50:773-779.

- 123 DeLair D, Han G, Irving JA, Leung S, Ewanowich CA, Longacre TA, Gilks CB, Soslow RA (2013). HNF-1 β in ovarian carcinomas with serous and clear cell change. *Int J Gynecol Pathol* 32:541-546.
- 124 DeLair D, Oliva E, Koble M et al (2011). Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol* 35:36-44.
- 125 Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, Sato S, Suzuki S, Toyokuni S, Ito M, Takahashi S (2015). Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mod Pathol* 28:111-117.
- 126 McCluggage WG, Wilkinson N (2005). Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathology* 47:231-247.
- 127 Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD et al (2006). Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1130-1139.
- 128 Ji H, Isacson C, Seidman JD et al (2002). Cytokeratins 7 and 20, Dpc4 and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous carcinomas: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 21:391-400.
- 129 Nonaka D, Chiriboga L, Soslow RA (2008). Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 32:1566-1571.
- 130 Tornos C, Soslow R, Chen S et al (2005). Expression of WT1, CA125, and GCDP-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary. *Am J Surg Pathol* 29:1482-1489.
- 131 Liu H, Shi J, Wilkerson ML, Lin F (2012). Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 138:57-64.
- 132 Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ (2007). Mammaglobin vs GCDP-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 127:103-113.
- 133 Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R et al (2008). Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 32:1835-1853.

- 134 McCluggage WG, Young RH (2007). Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). *Am J Surg Pathol* 31:592-597.
- 135 Zhao C, Barner R, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Vang R (2008). SF-1 is a diagnostically useful immunohistochemical marker and comparable to other sex cord-stromal tumor markers for the differential diagnosis of ovarian Sertoli cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 27:507-514.
- 136 Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R (2009). Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 33:354-366.
- 137 Vang R, Shih IM, Kurman RJ (2013). Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 62:44-58.
- 138 McCluggage WG, Connolly LE, McGregor G, Hyland PL, Hall PA (2005). A strategy for defining biologically relevant levels of p53 protein expression in clinical samples with reference to endometrial neoplasia. *Int J. Gynecol Pathology* 24:307-312.
- 139 Kobel M, Reuss A, Du Bois A et al (2010). The biological and clinical value of p53 expression in pelvic high-grade serous carcinomas. *J Pathol* 222:191-198.
- 140 McCluggage WG, Soslow RA, Gilks CB (2011). Patterns of p53 immunoreactivity in endometrial carcinomas: "all or nothing" staining is of importance. *Histopathology* 59:786-788.
- 141 Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE (2001). Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinoma: A prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 83:355-362.
- 142 Ayhan A, Yalcin OT, Tuncer ZS, Gurgan T, Kucukali T (1992). Synchronous primary malignancies of the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 45:63-66.
- 143 Hirschowitz L, Ganesan R, McCluggage WG (2009). WT1, p53 and hormone receptor expression in uterine serous carcinoma. *Histopathology* 55:478-482.
- 144 Oparka R, McCluggage WG, Herrington CS (2011). Peritoneal mesothelial hyperplasia associated with gynaecological disease: a potential diagnostic pitfall that is commonly associated with endometriosis. *J Clin Pathol* 64:313-318.
- 145 Prat J (2012). Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 460:237-249.
- 146 Kurman RJ, Shih IM (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 34:433-443.

- 147 The Cancer Genome Atlas Research Network (2011). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474:609-615.
- 148 Gilks CB (2010). Molecular abnormalities in ovarian cancer subtypes other than high-grade serous carcinoma. *J Oncol*:2010:740968. doi: 740910.741155/742010/740968. Epub 742009 Dec 740930.
- 149 Maeda D, Shih IeM (2013). Pathogenesis and the Role of ARID1A Mutation in Endometriosis-related Ovarian Neoplasms. *Adv Anat Pathol* 20:45-52.
- 150 Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J (1997). K-ras mutations in mucinous ovarian tumors. *Cancer* 79:1581-1586.
- 151 Matias-Guiu X, Prat J (2013). Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* 62:111- 123.
- 152 Hennessy BT, Coleman RL, Markman M (2009). Ovarian cancer. *Lancet* 374:1371-1382.
- 153 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A (2014). Cancer statistics,2014. *CA Cancer J Clin* 64:9-29.