

Diagnostic histologique et moléculaire des cancers de l'ovaire – recommandations pour la pratique clinique Saint-Paul 2021

Catherine Genestie¹, Laurence Gladiéff², Marie-Aude Le Frère-Belda³, Alain Lortholary⁴, Dominique Vaur⁵, Isabelle Treilleux⁶, Dominique Stoppa Lyonnet⁷

1. Service de biopathologie, Gustave Roussy, Villejuif, France
2. Département d'oncologie médicale et unité d'oncogénétique, institut Claudius Regaud, IUCT-Oncopole, Toulouse, France
3. Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France
4. Oncologie, Centre Catherine de Sienne, Nantes, France ;
5. Laboratoire de biologie et de génétique du cancer, Centre François-Baclesse, Caen, France
6. Anatomie et cytologie pathologiques, Centre Léon-Bérard, Lyon, France
7. Service de génétique et unité INSERM U830, Institut Curie, Paris ; Université de Paris

Correspondance :

Catherine Genestie, Service de biopathologie, Gustave Roussy, Villejuif, France.
catherine.genestie@gustaveroussy.fr

Mots clés

Tests oncogénétiques
Mutation *BRCA1*/
BRCA2
Déficit de réparation
de l'ADN
par recombinaison
homologue
Cancer de l'ovaire
Préparation
des prélèvements
tumoraux

■ Résumé

Les tests oncogénétiques font partie du standard de la prise en charge des cancers de l'ovaire de haut grade, avec au minimum une recherche de mutation tumorale dans les gènes *BRCA1/BRCA2*. Les tests tumoraux sont suivis si nécessaire de tests constitutionnels visant soit à confirmer le caractère constitutionnel des variants identifiés dans les gènes *BRCA1/2* soit à rechercher des variants dans d'autres gènes de prédisposition. Le circuit incluant la prescription du test tumoral, la récupération du compte rendu de l'analyse et la communication des résultats doivent être formalisés, de même que l'information qui est délivrée sur les conséquences possibles de ces résultats pour la patiente elle-même et pour sa famille. Le matériel tumoral doit respecter des critères de surface et de cellularité pour permettre une analyse de qualité. Ces échantillons sont techniques au cours de la phase pré-analytique avec deux étapes primordiales : le temps d'ischémie froide et la fixation. Seuls les variants pathogènes (Classe V), et les variants probablement pathogènes (Classe IV) mis en évidence dans la tumeur sont rapportés dans le compte rendu. Actuellement, seuls les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont étudiés en routine, mais à l'avenir l'analyse pourra s'étendre à d'autres gènes impliqués dans la recombinaison homologue. Chez les patientes sans mutation *BRCA*, d'autres biomarqueurs témoins de sensibilité aux inhibiteurs de PARP comme les « scores HRD » (*Homologous Recombination Deficiency*) sont apparus récemment et devront être intégrés dans la pratique courante afin de mieux sélectionner les patientes pour ces traitements et prescrire le traitement médical optimal.

Keywords

Oncogenetic testing
BRCA1/BRCA2
mutation
Homologous
recombination repair
deficiency
Ovarian cancer
Processing of tumor
samples

Summary**Histological and molecular diagnosis of ovarian**

Oncogenetic testing is now part of standard management in high grade ovarian cancer, including at least mutational status of BRCA1/BRCA2 genes. If necessary, tumor genetic testing is followed by constitutional testing to either confirm the constitutional origin of variants identified in BRCA1/2 genes or detect variants in other predisposition genes. The whole process including prescription of tumoral testing, retrieval of analysis report and communication of results must be formalized, as well as information on possible consequences of the results for the patient and her family. Tumor material must meet criteria of size and cellularity to allow high-quality analysis. These samples are processed during the preanalytical phase with two major steps : time of cold ischemia and fixation. Only pathogenic (Class V) and likely pathogenic (Class IV) variants shown in tumor tissue are mentioned in the report. Currently, only BRCA1 and BRCA2 genes are routinely studied but, in the future, analysis will be extended to other genes involved in homologous recombination repair. In patients without BRCA mutation, other biomarkers reflecting sensitivity to PARP inhibitors, such as HRD scores (homologous recombination deficiency) that appeared recently, will have to be implemented in routine practice in order to better select patients for these treatments and choose optimal therapy.

Introduction

Les progrès thérapeutiques dans le cancer de l'ovaire reposent aujourd'hui sur l'amélioration de la prise en charge chirurgicale et la mise sur le marché de nouvelles thérapies ciblées (PARPinh) dont la prescription est conditionnée par l'identification rapide des altérations moléculaires prédictives de la sensibilité à ces molécules. Les algorithmes qui orientent la décision du clinicien sont construits à partir de plusieurs critères, incluant notamment la détection d'altération des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire identifiés au milieu des années 1990. On sait maintenant que ces gènes, acteurs essentiels de la voie de la recombinaison homologue (HR) pour la réparation des cassures double brin de l'ADN, ne sont pas les seuls en cause et que, plus globalement, le déficit de la voie HR est un mécanisme fréquent d'oncogenèse. En raison de la fréquence particulière de ces anomalies dans le cancer de l'ovaire de haut grade, la recherche de variants pathogènes (autrefois appelées mutations délétères) doit faire partie systématiquement de la prise en charge. L'équipe d'oncogénétique doit être associée au projet thérapeutique de chaque patiente compte tenu de l'impact personnel et familial de l'identification de ces variants au niveau constitutionnel. Les règles encadrant le prélèvement, l'information à la patiente et le rendu des résultats doivent être formalisées selon les recommandations de l'INCA. La fiabilité des résultats dépend largement de la qualité des échantillons, depuis le prélèvement chirurgical jusqu'à l'analyse finale. Il est donc essentiel de respecter les recommandations de bonne pratique dans ce domaine.

Prescription des tests oncogénétiques

Selon les recommandations nationales et internationales, la recherche de mutations tumorales (somatiques) et/ou constitutionnelles (germinales) des gènes *BRCA1/2* doit être effectuée au moment de la prise en charge initiale d'un carcinome de haut grade infiltrant de l'ovaire, quel que soit le type histologique (à l'exception du carcinome mucineux) [1]. Les raisons en sont les suivantes :

- prévalence élevée de variants pathogènes dans ces gènes : 20 à 22 % : 13 à 15 % d'altérations germinales et 7 % d'altérations somatiques ;
- importance de la connaissance du statut mutationnel pour les décisions thérapeutiques, notamment la prescription d'inhibiteurs de poly-(ADP-ribose) polymérase (PARP) ;
- évaluation du risque individuel d'autres cancers et prise en charge adaptée (dépistage et/ou prévention) ;
- information et prise en charge de la famille en oncogénétique.

Cette recommandation est considérée comme forte car validée par 19 études incluant 6 métaanalyses et 11 essais randomisés de qualité moyenne à haute selon les critères des auteurs.

L'examen complet des gènes *BRCA* est effectué dès le primo-diagnostic, et en premier sur la tumeur. Le résultat doit être rendu dans un délai de 6 semaines, compte tenu de l'implication thérapeutique. En parallèle, et selon les organisations, une consultation d'oncogénétique doit être proposée ou au minimum, le dossier discuté avec l'équipe d'oncogénétique correspondante. Si une altération tumorale est identifiée, un test constitutionnel ciblé sera proposé à la patiente lors de la consultation d'oncogénétique. Le résultat sera ensuite rendu par le généticien.

D'autres gènes peuvent être impliqués dans le risque de cancer ovarien, comme par exemple les gènes *RAD51C* et *D*. C'est pourquoi si aucune altération *BRCA1/2* tumorale n'est identifiée, une analyse élargie du panel de gènes pourra être proposée à la patiente lors de la consultation d'oncogénétique, s'il existe un contexte évocateur d'une prédisposition génétique au cancer :

- soit personnel : âge au diagnostic du cancer ovarien < 70 ans et cas isolé, ou antécédent de cancer du sein ;
- soit familial : agrégation de cancers du sein et/ou de l'ovaire dans la même branche parentale, voire de la prostate, du pancréas à des âges précoces...

Il est donc indispensable que les patientes soient interrogées sur leurs antécédents familiaux. Toute équipe clinique prenant en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire doit disposer d'un partenariat formalisé avec une équipe d'oncogénétique. Le test tumoral est prescrit par le clinicien prenant en charge la patiente. Selon les organisations, il peut s'agir soit du chirurgien soit de l'oncologue médical. Il peut également s'agir par délégation de l'anatomopathologiste, qui déclenche la recherche de la mutation du gène *BRCA* dès lors qu'il fait le diagnostic de carcinome ovarien de haut grade.

L'élément important est que le circuit soit bien identifié au sein de l'équipe pluridisciplinaire. La patiente doit être informée par le médecin prescripteur de la réalisation de cette recherche génétique tumorale et des répercussions possibles des résultats, non seulement pour elle-même mais également pour sa famille. Cette information doit être tracée dans le dossier médical. Le prescripteur peut s'appuyer sur une note d'information à remettre à la patiente. Le résultat du test tumoral est rendu soit par le prescripteur lui-même, soit par un autre clinicien prenant en charge la patiente. Le circuit (c'est-à-dire prescription du test tumoral, récupération du compte rendu de l'analyse, rendu des résultats à la patiente) doit être formalisé au sein d'un même établissement et/ou entre établissements partenaires (figure 1).

Anatomopathologie

Alors que la recherche d'altérations constitutionnelle s'effectue à partir des leucocytes circulants, rendant les analyses aisées du fait du grand nombre de cellules et de leur qualité, l'analyse tumorale est plus délicate du fait du matériel prélevé [2]. Le prélèvement tissulaire peut être plus ou moins abondant, parfois altéré par des artefacts de prélèvement (écrasement, électrocoagulation) ou par de la nécrose. La qualité d'un échantillon tumoral dépend aussi de son conditionnement et des traitements qui lui sont appliqués pour le conserver, c'est-à-dire de la phase pré-analytique. Ainsi, des recommandations sont proposées à l'intention des « préleveurs », que sont les chirurgiens, plus rarement les radiologues interventionnels, et des pathologistes qui reçoivent et traitent les tissus avant les analyses moléculaires.

Nombre et taille des échantillons tumoraux

La quantité de tumeur prélevée au moment du diagnostic est cruciale pour la prise en charge ultérieure des patientes ayant un cancer de l'ovaire. En effet, ces tumeurs sont fréquemment

découvertes à un stade avancé, principalement sous la forme d'une carcinose péritonéale. Le tableau clinique initial conduit le plus souvent à la réalisation d'une coelioscopie exploratrice à visée diagnostique lors de laquelle des biopsies sont effectuées. Plus rarement, il s'agit de biopsies interventionnelles. Les biopsies peuvent être faites indifféremment au niveau de l'ovaire, de la trompe, ou du péritoine. Ces prélèvements seront parfois les seuls disponibles au cours de la maladie. Les patientes ne répondant pas à la chimiothérapie néoadjuvante n'auront pas de chirurgie et le matériel tumoral prélevé lors d'une chirurgie d'intervalle ou de clôture sera altéré et raréfié, donc de qualité médiocre et parfois insuffisante, pour les analyses moléculaires. Pour toutes ces raisons, il est recommandé lors de la chirurgie initiale qu'au moins 4 à 6 biopsies (figure 2) de belle taille (minimum 5 à 10 mm de côté) soient réalisées en sélectionnant des territoires non nécrotiques et en essayant d'éviter l'électrocoagulation, et que ces biopsies soient réparties en 3 à 4 pots différents pour faciliter la prise en charge pour les examens en biologie moléculaire ultérieurs. Ces recommandations alourdissent indiscutablement le geste coelioscopique. Mais elles sont indispensables à mettre en œuvre pour assurer une quantité et une qualité d'échantillon tumoral suffisantes pour permettre les analyses moléculaires qu'on ne doit pas réaliser sur du liquide d'ascite. Si la coelioscopie diagnostique est contre-indiquée ou en cas de rechute, souvent seules des aiguilles de faible calibre (16 ou 18G) sont utilisées pour des prélèvements guidés par l'imagerie, de telle sorte que la quantité de matériel tumoral ramenée est souvent insuffisante. Dans tous les cas, on essaiera pour réaliser les analyses moléculaires de privilégier les échantillons tumoraux prélevés avant traitement afin de disposer d'un matériel plus abondant et non altéré par les traitements.

Traitement des prélèvements

L'analyse mutationnelle tumorale est réalisée sur du tissu tumoral *Formalin Fixed Paraffin Embedded* (FFPE), « tissu fixé et inclus en paraffine », ou éventuellement sur du tissu congelé [3], dont la disponibilité est plus rare. L'échantillon tumoral doit respecter des critères qui permettront d'obtenir après extraction un ADN peu ou pas dégradé, afin que le séquençage par séquençage nouvelle génération (NGS) soit fiable. Au sein de la phase préanalytique, deux étapes sont primordiales : le temps d'ischémie froide, c'est-à-dire le délai entre la dévascularisation et la fixation, ainsi que la fixation dans du formol neutre tamponné à 10 % [4,5].

Temps d'ischémie froide

Le temps d'ischémie froide dépend du chirurgien et du pathologiste et de leur capacité à collaborer pour réduire ce délai à moins de 20 minutes pour une biopsie chirurgicale et à moins de 2 heures à température ambiante pour une pièce opératoire. Plus l'échantillon tumoral est petit, plus il est impératif de le fixer rapidement et de mettre en place les circuits adéquats. Dans certains cas, il sera préférable de fixer directement l'échantillon au bloc opératoire. Afin de contrôler le temps d'ischémie froide, l'heure de dévascularisation doit être indiquée par le chirurgien sur le bon d'envoi avec le prélèvement. L'heure de réception du prélèvement et de mise en fixation par le pathologiste sera

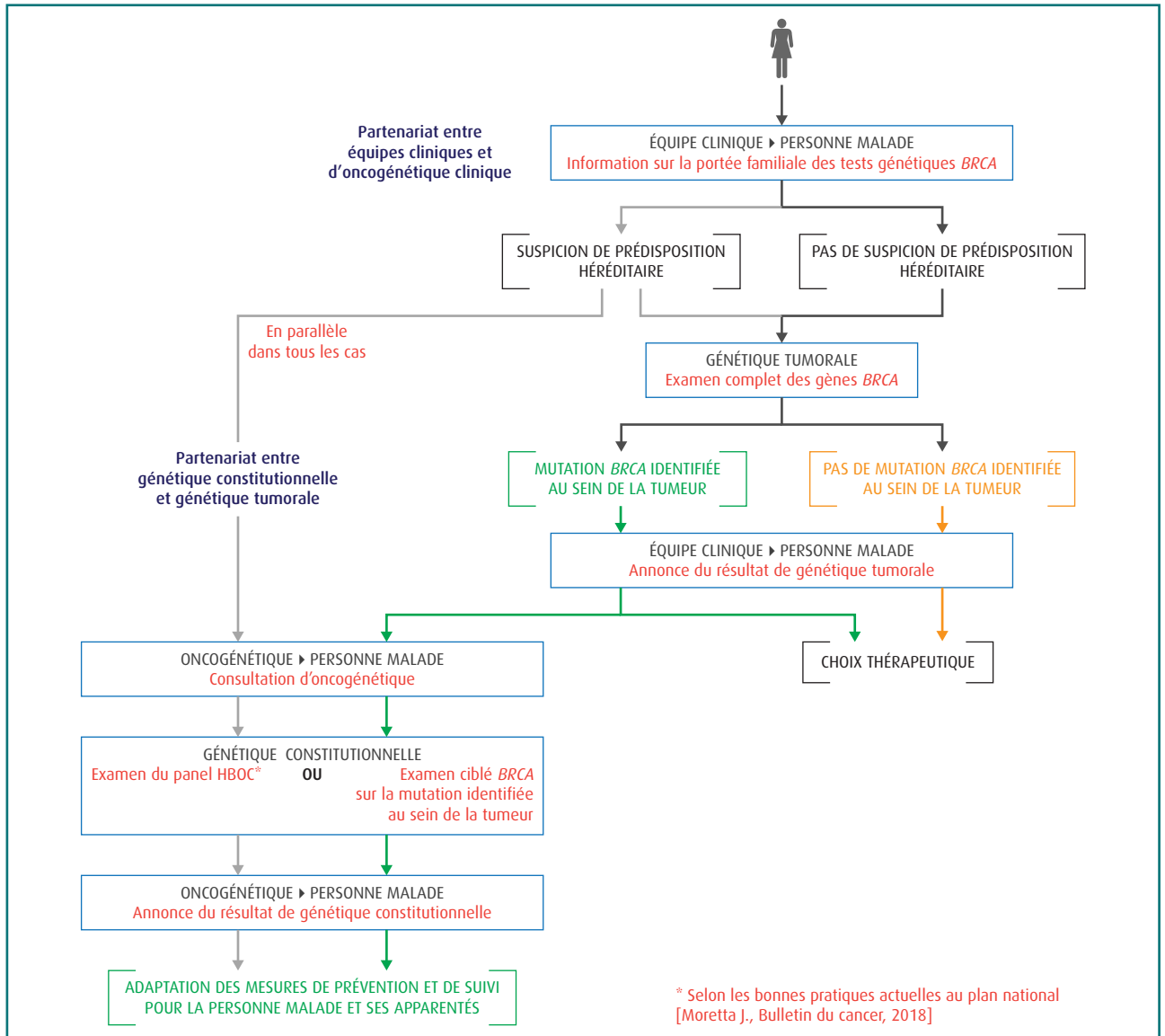


FIGURE 1 Proposition de parcours intégrant objectifs thérapeutiques et prise en charge génétique selon l'INCA [8].

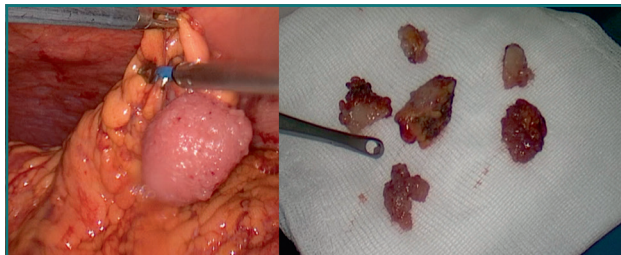


FIGURE 2 Cœlioscopie, 4 à 6 biopsies.

aussi répertoriée dans le département de biopathologie. Les prélèvements microbiopsiques effectués en radiologie interventionnelle, étant de taille encore plus petite, doivent être plongés dans le formol dès leur obtention par le radiologue. Pour les pièces opératoires volumineuses (pelvectomie postérieure par exemple), lorsqu'il n'est pas possible de respecter les conditions optimales, des mesures dégradées peuvent être mises en place qui consistent à conserver le prélèvement au frais avant la fixation à +4 °C, soit tel quel pendant quelques heures (6 à 12 heures), soit sous vide (système TissueSAFE®) pendant 48 à 72 heures. Ces procédures ne constituent pas des

recommandations mais peuvent éventuellement être utilisées en cas de force majeure.

Fixation

La fixation est sous la responsabilité du pathologiste qui conditionne le ou les prélèvements afin d'obtenir une fixation la plus rapide possible. Pour cela, il doit fixer immédiatement sans ouvrir les prélèvements de moins de 1 cm, entailler les prélèvements de plus grande taille en tranches de 1 à 2 cm et vider le liquide des kystes avant fixation. La fixation doit s'effectuer dans un grand volume de formol neutre tamponné à 10 % (1 volume de pièce pour 10 volumes de fixation) afin que la réaction chimique qui consiste en un pontage méthylinique des protéines puisse se dérouler. Elle doit durer au moins 6 heures pour une biopsie à l'aiguille mais 24 à 72 heures pour une pièce opératoire. Cette étape est primordiale car elle préserve les protéines et les acides nucléiques de la dégradation immédiate et dans les automates d'inclusion. Elle nécessite parfois de changer le fixateur et de prolonger le temps de fixation, la surfixation étant toujours moins délétère que la sous-fixation. Dans le contrôle de la phase préanalytique, le pathologiste doit aussi s'assurer que la température de la paraffine dans laquelle est enrobé l'échantillon ne dépasse pas 56 °C [6,7]. Une fois les blocs tumoraux obtenus, le pathologiste sélectionnera celui qui est le plus riche en tumeur, en précisant la surface et la cellularité. La surface tumorale, exprimée en mm, est notée, en évitant les zones de nécrose, et c'est au sein de cette surface qu'est calculée la cellularité. La cellularité est définie par le rapport du nombre de cellules tumorales viables sur le nombre total de cellules (tous types confondus) : il ne faut pas confondre surface et cellularité. L'analyse doit porter uniquement sur des cellules viables, il faut faire attention aux lymphocytes et à la nécrose. Le seuil en deçà duquel le diagnostic moléculaire devient difficile est une surface tumorale inférieure à 5 mm [2] et une cellularité de moins de 20 %. Le matériel communiqué à la plateforme est variable en fonction de la technique ou des habitudes de cette dernière, et comprend copeaux, lames blanches, macrodissection..., et doit être accompagné de renseignements cliniques.

Diagnostic moléculaire

La recherche de variants pathogènes des gènes *BRCA1/BRCA2* dans la tumeur est réalisée sur les plateformes de génétique moléculaire du cancer par des biologistes médicaux, des pathologistes habilités à la pathologie moléculaire ou des généticiens habilités à la biologie médicale. Au niveau constitutionnel, elle est réalisée dans des laboratoires de biologie médicale autorisés par les agences régionales de santé (ARS) par des biologistes ou des généticiens agréés par l'Agence de la biomédecine (ABM).

Ces recherches sont réalisées à l'aide de techniques de séquençage à haut débit (NGS) permettant de séquencer l'ensemble des parties codantes (exons), ainsi que les jonctions introns-exons de plusieurs gènes en une seule analyse (analyses en panel).

Ces techniques innovantes, apparues à partir des années 2010, nécessitent des compétences et des équipements spécifiques (séquenceur, bio-informatique). Le séquençage de la tumeur est indispensable à l'identification des variants acquis (somatiques) ; mais, s'il permet également d'identifier des variants constitutionnels, seule la recherche à partir d'ADN extrait du sang permet d'affirmer le caractère constitutionnel d'un variant.

Il est important de connaître les différences de performance des différentes approches.

Le séquençage tumoral est réalisé à partir de l'ADN extrait de tumeurs incluses en paraffine fragmenté et souvent dégradé. Le pourcentage de cellules tumorales parfois faible et l'existence de sous-clones tumoraux nécessitent de disposer d'une technique de sensibilité élevée permettant de mettre en évidence des variants peu représentés (à faible fraction allélique). Cette sensibilité est obtenue grâce à une profondeur de couverture plus importante et s'appuie sur des analyses bio-informatiques (pipelines) spécifiques. Au niveau tumoral la mise en évidence des variations du nombre de copies (CNV ou réarrangements de grande taille) y est plus délicate que par l'approche constitutionnelle et est très difficile pour les délétions et duplication n'impliquant qu'un ou quelques exons.

Seuls les variants pathogènes (classe V) et les variants probablement pathogènes (classe IV) mis en évidence dans la tumeur sont rapportés dans le compte rendu car seuls utilisables en thérapeutique. Les variants de classe III (variants de signification inconnue [ou incertaine]), représentant une majorité des variants identifiés dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (tableau I) ne sont rapportés que sur le compte rendu d'oncogénétique constitutionnelle dans un contexte de prédisposition aux cancers, par des biologistes experts à des généticiens experts (oncogénéticiens).

Des études récentes ont montré que des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade pouvaient bénéficier d'un traitement par inhibiteurs de PARP même en l'absence dans leur tumeur ou au niveau constitutionnel de variant pathogène ou probablement pathogène des gènes *BRCA1/BRCA2*.

Cette « sensibilité » est liée à un défaut de la capacité des cellules tumorales à réparer les cassures double brin de l'ADN par le mécanisme de la recombinaison homologue.

La mise en évidence de ce défaut de réparation (HRD) passe par l'implémentation d'autres approches moléculaires.

TABLEAU I
Répartition des variants des gènes *BRCA1/BRCA2*.

Classe	Description
5	Pathogène
4	Probablement pathogène
3	Variant de signification inconnue
2	Probablement non pathogène
1	Non pathogène

La première consiste à rechercher des variants pathogènes dans d'autres gènes impliqués dans ces mécanismes de réparation (panels *Homologous Recombination Repair* [HRR]) (le séquençage d'une quinzaine de ces gènes est réalisé actuellement dans le cadre de l'étude GREAT, étude de cohorte visant à évaluer les caractéristiques cliniques des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire en fonction de la présence dans la tumeur d'une mutation *BRCA* ou d'anomalies génomiques et moléculaires au-delà de *BRCA*). Une autre approche vise non pas à rechercher des variants dans des gènes mais à identifier une signature indirecte de ce défaut de réparation. Ces signatures parfois appelées cicatrices (*scars*) sont le reflet d'une instabilité génomique induite par l'incapacité de la tumeur à mettre en œuvre les mécanismes de réparation adéquats. Cette instabilité secondaire à un défaut de la recombinaison homologue est caractérisée par de grands réarrangements chromosomiques mis en évidence par l'analyse de pertes d'hétérozygotie (LOH), de déséquilibre allélique (télomère déséquilibre allélique [TAI]) au niveau des télomères ou des cassures de grande taille (*Low Stress Training* [LST]). Le score HRD développé par Myriad Genetics et inclus dans le test MyChoice inclut les trois paramètres ; le test Foundation One de Foudation Medicine comprend la seule approche LOH.

Enfin d'autres approches sont en cours de validation comme la mise en évidence des foci de *RAD51* ou les signatures mutationnelles (signature 3 d'Alexandrov). À ce jour, en pratique en l'absence d'anomalie du gène *BRCA*, il est recommandé de faire la recherche du score HRD afin de sélectionner la population qui va bénéficier le plus des PARPi. Chez les patientes chez qui il est envisagé une chimiothérapie associée à du bévacizumab, la recherche d'HRD dès le diagnostic (actuellement conditionnée par la recherche avec le test Myriad selon les critères d'une autorisation temporaire d'utilisation [ATU] de cohorte) permet ainsi de rajouter de l'olaparib.

La demande de ces tests doit suivre le même circuit que celui de la recherche des gènes pathogènes.

Conclusion

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade doit inclure impérativement les analyses moléculaires nécessaires à l'identification des cibles thérapeutiques et/ou à l'existence d'un syndrome de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire. Elle doit s'organiser avec les équipes d'oncogénétique qui pourront prendre en charge le risque personnel et familial de cancer et être de bon conseil pour élaborer les documents d'information à fournir aux patientes. À ce jour, il est proposé dès le diagnostic et en première intention la recherche de variants pathogènes des gènes *BRCA1/BRCA2* dans la tumeur. La recherche de score HRD permet en cas d'absence de variants pathogènes de mieux orienter le traitement optimal médical. La contribution de pathologistes aguerris aux étapes préanalytiques et de biologistes compétents pour la réalisation du séquençage et surtout experts pour l'interprétation des variants génétiques identifiés est aujourd'hui indispensable à cette prise en charge.

Liens d'intérêts

C. Genestie déclare des liens pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec AstraZeneca, GSK et MSD.

L. Gladieff déclare des liens pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec AstraZeneca et MSD ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec AstraZeneca, Roche et MSD.

MA Le Frère-Belda déclare ne pas avoir de liens d'intérêts

A. Lortholary déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal, ou en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec Roche, Novartis, MSD, Clovis, AstraZeneca, GSK ; des interventions ponctuelles (rapports d'expertise) avec Novartis, Roche, AstraZeneca, Clovis ; des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec Clovis.

D. Vaur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts.

I. Treilleux déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts

D. Stoppa Lyonnet déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec Covar (non institutionnel) ; des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec AstraZeneca ; des conférences (invitation en qualité d'intervenant) avec AstraZeneca, Tesaro ; versements substantiels au budget d'une institution par AstraZeneca : proches parents salariés avec juriste HAS et directeur IHU Institut Imagine.

Références

- [1] Konstantinopoulos PA NB, Lacchetti C, Armstrong D, Norquist B, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1222-45.
- [2] Devouassoux-Shisheboran M, Le Frère-Belda MA, Leary A. Biopathology of ovarian carcinomas early and advanced-stages: Article drafted from the French guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa. *Gynecol Obstet Fertilit Senol* 2019;47(2):155-67.
- [3] Capoluongo E EG, López-Guerrero JA, Penault-Llorca F, et al. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients. *Semin Oncol* 2017;44(3):187-97.
- [4] Arreaza G, Qiu P, Pang L, Albright A, Hong LZ, Marton MJ, et al. Pre-Analytical Considerations for Successful Next-Generation Sequencing (NGS): Challenges and Opportunities for Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded Tumor Tissue (FFPE) Samples. *Int J Mol Sci* 2016;17(9):1579.
- [5] Compton CC RJ, Anderson MW, Berry AB, Berry AB, Birdsong GC, Bloom KJ, et al. Preanalytics and Precision Pathology: Pathology Practices to Ensure Molecular Integrity of Cancer Patient Biospecimens for Precision Medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(11):1346-63.
- [6] Einaga N YA, Noda H, Suemitsu M, Suemitsu M, Nakayama Y, Sakurada A, et al. Assessment of the quality of DNA from various formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues and the use of this DNA for next-generation sequencing (NGS) with no artifactual mutation. *PLoS One* 2017;12(5):e0176280.
- [7] von Ahlfen S MA, Bendrat K, Schlumpberger M. Determinants of RNA Quality from FFPE Samples. *PLoS ONE* 2007;2(12):e1261.
- [8] Institut National du cancer. Inhibiteurs de PARP: préconisations pour un parcours en génétique oncologique. 2019.