

Titre/Acronyme (sera rendu public)	Construction d'un modèle de classification diagnostique des cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du péritoine et/ou des trompes de Fallope par spectrométrie de masse SPIDERMASS-ov-rétro
Présentation de l'équipe projet	Pôle Chirurgie / Comité de gynécologie - Centre Oscar Lambret : Dr Fabrice NARDUCCI, Dr Delphine HUDRY, Dr Carlos MARTINEZ GOMEZ Pôle Biologie Pathologie - Centre Oscar Lambret : Dr Camille PASQUESOONE, Dr Yves-Marie ROBIN Laboratoire PRISM, U1192, Protéomique réponse inflammatoire Spectrométrie de masse, Univ Lille-Inserm-CHU Lille, 59000 LILLE : Pr Isabelle FOURNIER, Pr Michel SALZET, Lucas ROUSSEL
OBJECTIFS ET FINALITÉS	
Contexte de l'étude et objectifs	Les cancers de l'ovaire, du péritoine et de la trompe sont diagnostiqués chez près de 7 000 femmes en France chaque année. Ils sont classés au 8e rang en France en termes d'incidence, et au 5e rang pour la mortalité. Le taux de survie à 5 ans est estimé à 46% tous stades confondus (Lheureux et al., 2019, PMID: 30910306), à 26% pour les stades IV (Siegel et al., 2021, PMID: 33433946). Pour les stades avancés, les recommandations américaines et européennes s'accordent, pour le traitement de première ligne, sur l'articulation d'une chirurgie et d'une chimiothérapie (Armstrong et al., 2019, PMID: 31390583 ; Colombo et al., 2019, PMID: 31048403). Le traitement systémique de référence correspond à 6 cycles de chimiothérapie avec carboplatine AUC cible de 6 mg/mL et paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines (Blagden et al., 2020, PMID: 32615110). La séquence thérapeutique est déterminée par une évaluation multidisciplinaire avec une estimation de la charge tumorale et l'obtention d'un diagnostic histologique au décours d'une coelioscopie (van de Vrie et al., 2019, PMID: 30907434). Des recommandations françaises récentes confirment les recommandations européennes (Colombo & Ledermann, 2021, PMID: 34293462) et invitent à réaliser la chirurgie de cette pathologie dans des centres experts. Les compétences techniques pour réaliser l'acte chirurgical nécessitent un chirurgien et une équipe au bloc opératoire entraînée, mais également des soins péri-opératoires adaptés. En effet, une revue récente a montré qu'une gestion pré-opératoire adaptée diminuait la morbidité post-opératoire (Fotopoulou et al., 2021, PMID: 34407962), une approche multidisciplinaire est recommandée pour planifier la chirurgie. L'étape chirurgicale est cruciale et en particulier la chirurgie complète, qui a un rôle pronostic important (du Bois et al., 2009, PMID: 19189349). En effet, la survie sans récurrence est fortement corrélée au résidu tumoral (évalué par le chirurgien lui-même, chirurgie complète/non complète) : 22,2 mois après une chirurgie classée CC-0, contre 12,3 mois et 6,3 mois après les chirurgies classées CC-1 (résidu de moins de 1 cm) et CC-2 (résidu supérieur à 1 cm) respectivement (Brennan & Moran, 2021, PMID: 34304313). De plus l'extension du geste chirurgical s'adapte au sous-type histologique. L'ablation des ganglions n'est pas recommandée pour les carcinomes séreux de bas grade et l'ablation de l'appendice est recommandée pour les carcinomes mucineux essentiellement (Hacker et al., 2016, PMID: 27587627).

	La spectrométrie de masse est une technologie qui se révèle particulièrement intéressante pour étudier l'hétérogénéité tumorale. En particulier, l'imagerie par spectrométrie de masse (MSI) permet de cartographier moléculairement les tissus par une analyse sans marquage spécifique et sans a priori. Cette technique offre donc la possibilité d'avoir une visualisation de la distribution spatiale du profil moléculaire du tissu analyse (Neumann et al., 2020, PMID : 32886506). Depuis 2013, le laboratoire PRISM travaille sur le développement d'une technologie d'analyse <i>in vivo</i> basée sur une source laser mini-invasive : le SpiderMass. Cette technologie est basée sur le principe du MALDI (Matrix-Assisted Laser Ablation Ionisation) (Fatou, Saudemont, et al., 2018, PMID : 29908205; Fatou, Ziskind, et al., 2018, PMID : 29653959). Elle utilise l'eau comme matrice endogène permettant la désorption/ionisation des molécules endogènes au tissu, sous l'action d'un laser infrarouge émettant à 2,94µm, rendant ainsi l'analyse <i>in vivo</i> possible en un temps très court (nanoseconde). L'excitation des molécules d'eau va générer un effet WALDI (Water-Assisted Laser Desorption/Ionization) (Ogrinc et al., 2019, PMID : 31597965). Les molécules désorbées/ionisées vont être analysées par spectrométrie de masse. Le profil moléculaire lipidique obtenu enrichira une banque de données spectrales SpiderMass. Il a été montré la faisabilité de la technologie SpiderMass et de la possible classification histologique des sarcomes par cette technologie chez le chien atteint d'un sarcome (Saudemont et al., 2018, PMID : 30344004). Plus récemment, plusieurs études montrent l'importance des macrophages infiltrants (TAM) sur la survie des patients notamment sur le cancer de l'ovaire. En effet, le recrutement de macrophages M2 (pro-tumoraux et immunosuppresseur) semble avoir un impact négatif sur à la fois la récurrence du patient mais également la mortalité liée à la pathologie (Macciò et al., 2020, PMID : 32269279 ; Mantovani et al., 2006, PMID : 16967326; Zhang et al., 2014, PMID : 24507759). Il a été déterminé par SpiderMass un profil lipidique tissulaire caractéristique des macrophages primaires sanguins (thèse en cours). Il est donc possible de déterminer qualitativement dans un tissu la quantité de macrophages M1 (pro-inflammatoire) ou M2 (Anti-inflammatoire). Dans l'objectif futur d'assister le chirurgien dans ces marges chirurgicales (détection de résidu tumoral), le présent projet vise à évaluer la faisabilité d'utilisation de la spectrométrie de masse via l'outil SpiderMass pour identifier les cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du péritoine et/ou des trompes de Fallope. Objectif principal : Construire un modèle de classification histologique des cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du péritoine et/ou des trompes de Fallope (spectres obtenus par SpiderMass, caractéristiques moléculaires et microenvironnemental de la tumeur). Objectifs secondaires : - Corréler les profils de spectrométrie de masse obtenus par le système SpiderMass des tissus congelés avec les tissus en paraffine (faisabilité), - Corréler les profils de spectrométrie de masse obtenus par le système SpiderMass représentatif de l'infiltrat macrophagique du tissu avec l'évolution de la maladie, - Corréler le modèle pronostique à la survie des patientes.
Respect de l'Éthique	-La prise en charge thérapeutique des patients ne sera pas modifiée par l'étude (étude rétrospective). -Conformément à la réglementation en vigueur, les patients ont été informés et ont acceptées de participer (consentement générique de non opposition).

Justification de l'Intérêt public	Dans l'objectif futur d'assister le chirurgien dans ces marges chirurgicales (détection de résidu tumoral), le présent projet vise à : - Construire un modèle de classification histologique des cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du péritoine et/ou des trompes de Fallope, - Etablir la faisabilité de la technologie SpiderMass sur des tissus inclus en paraffine dans le cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du péritoine et/ou des trompes de Fallope chez l'Homme, - Corréler les profils spectraux des tissus à l'infiltrat macrophagique avec l'évolution de la maladie, - Corréler le modèle pronostique à la survie des patientes.
Publication des résultats et valorisation	Les résultats de cette étude seront publiés dans des journaux internationaux à comité de lecture, mais aussi de manière vulgarisée aux patients.
MÉTHODOLOGIE	
Données requises	☒ Dossiers médicaux ☐ PMSI seul ☐ Extraction SNDS ☐ Registre ☐ Enquête / Cohorte ☒ Autre(s) : Echantillons biologiques congelés et en paraffine
Description de la cohorte étudiée	- Patient de sexe féminin, - Agée de 18 ans ou plus, - Atteint d'un cancer de l'ovaire et/ou péritonéal primitif et/ou des trompes de Fallope de type séreux de haut grade, - Suivi clinique du patient connu : récurrence précoce (< 6 mois), récurrence tardive (> 12 mois), ou sans récurrence (suivi > 12 mois), - Ayant été informée et ayant donné sa non-opposition à la réutilisation de ces échantillons prélevés au cours de son parcours de soin, pour leur réutilisation pour des activités de recherche, - Diagnostic histologique d'un cancer de l'ovaire confirmé par l'anatomopathologiste de référence, - Disponibilité des échantillons (ovaire, endomètre, péritoine, trompes de Fallope) congelés et/ou en paraffine.
Méthodes, traitements et analyses des données	L'étude inclut des patients prises en charge pour un cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du péritoine et/ou des trompes de Fallope entre 2014 et 2022 au centre Oscar Lambret (n=125). Les échantillons seront analysés par la technologie SpiderMass (sonde laser couplé à un spectromètre de masse). Les profils lipidomiques enrichiront une bibliothèque spectrale à laquelle sera associée les données cliniques des patients correspondant. Les données spectrales et cliniques seront analysées statistiquement (analyses univariées et multivariées, modèles de classification et de cox).
Circulation des données et appariement	Les données cliniques seront colligées à partir du dossier patient informatisé. Les données biologiques issues des expérimentations par spectrométrie de masse seront associées aux données cliniques colligées.
Calendrier prévisionnel et faisabilité	Début du projet : 10/2021 Début de débanning des échantillons : 2021 Fin de débanning des échantillons : 2023 Durée des analyses : 3 ans Analyses statistiques : 3 mois
PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE, SÉCURITÉ ET CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES	

Information des patients et protection des droits	☐ Information individuelle des patients, des usagers, ... ☒ Information collective ☐ Support des données et sécurité ☐ Demande de dérogation à l'information individuelle des personnes à justifier :
---	--