

MITO DIAGNOSTICS - SINOSI DEL PROTOCOLLO

MODELLO DI RADIOGENOMICA SULL'IMMAGINE DI RISONANZA
MAGNETICA O ECOGRAFICA PER IDENTIFICARE L'ATIPIA CELLULARE,
L'ALTA CELLULARITÀ E LA NECROSI COAGULATIVA NEL
DISCRIMINARE TRA I LEIOMIOSARCOMI UTERINI (uLMS) E I MIOMI

R.O.M.U.S STUDY (RadiogenOmic Model to predict Uterine leiomyoSarcoma)

Coordinamento Centrale e responsabile dello studio: Fondazione Policlinico Universitario
Agostino Gemelli IRCCS;

PI: Dott.ssa Francesca Ciccarone;

Co PI: Prof G.Scambia, Prof.ssa G.Ferrandina; Dott.ssa D.Lorusso, Prof.ssa A.C.Testa, Prof.
V.Valentini, Dott.ssa C.Nero; Dott L.Boldrini

Popolazione oggetto dello studio: Pazienti con diagnosi di sarcoma uterino e miomi uterini
sottoposte a valutazione strumentale mediante RM o ecografica preoperatoria.

Razionale dello studio:

I leiomiosarcomi dell'utero sono tumori rari e aggressivi che originano dal muscolo liscio della parete uterina. La diagnosi di sarcoma dell'utero è quasi sempre definita post-operatoriamente con l'esame istologico definitivo, a causa della mancanza di aspetti tipici che li differenzino radiologicamente da altre forme neoplastiche benigne o maligne dell'utero. Uno studio retrospettivo che ha analizzato i database di 13 centri specialistici ha definito le caratteristiche ultrasonografiche preoperatorie di 195 sarcomi uterini di diverso istotipo esaminati tra il 1996 e il 2016. Questi tumori si presentano solitamente come masse solide con ecogenicità disomogenea e con moderata o ricca vascolarizzazione al color-doppler, talvolta con aree cistiche¹. La RM è la modalità di imaging migliore per caratterizzare le masse uterine. Alcune caratteristiche, quali i margini nodulari, l'emorragia intralesionale, le aree scure in T2 e le aree centrali non contrastate sono più comuni del LMS rispetto al normale leiomioma. Purtroppo anche la combinazione di tre o più di queste caratteristiche, pur offrendo utili informazioni, non è comunque in grado di discriminare con buona accuratezza una tumefazione uterina benigna da una maligna²⁻⁵. Anche il prelievo bioptico è difficile da realizzare e non è di sostanziale ausilio nel discriminare una lesione benigna da una maligna. I uLMS presentano inoltre una ampia eterogeneità nell'ambito dello stesso istotipo, sebbene i più frequenti sono i LMS a cellule fusate che devono manifestare almeno due di queste caratteristiche: alto indice mitotico > 10 mitosi/10 HPF, atipie cellulari e necrosi coagulativa⁶. In genere sia l'atipia cellulare che l'alto indice mitotico dovrebbero essere presenti per far diagnosi di leiomiosarcoma, a causa delle difficoltà nella distinzione affidabile tra la necrosi infartuale e la necrosi delle cellule tumorali^{7,8}. La possibilità di coniugare l'analisi quantitativa dei dati con endpoint biologici e clinici come l'espressione genica, ha portato a un nuovo approccio chiamato "radiogenomica". L'acquisizione di informazioni dall'imaging che va oltre le immagini stesse è la grande promessa di questo campo in espansione. L'applicazione dell'analisi radiomica alle immagini di RM o ecografiche sulla formazione miometriale, al fine di discriminare preoperatoriamente tra il sarcoma uterino a cellule fusate e il mioma, di cui al momento non

esistono studi in letteratura, potrebbe coadiuvare la valutazione preoperatoria e l'iter decisionale terapeutico.

Disegno dello studio: Analitico, osservazionale, multicentrico, retrospettivo/prospettico, pilota

Centri implicati nello studio: Tutti i centri del gruppo MITO

Criteri di inclusione: Pazienti con diagnosi di uLMS a cellule fusate e miomi uterini sottoposte a valutazione strumentale mediante RM o ecografica preoperatoria. Pazienti con immagini disponibili su supporto digitale.

Criteri di esclusione: Pazienti con immagini non disponibili su supporto digitale o con immagini di bassa qualità che non permettono di definire correttamente la lesione target

Obiettivo primario: Sviluppare una signature radiogenomica in grado di predire l'alta cellularità, l'atipia cellulare e la necrosi coagulativa nel discriminare tra i uLMS a cellule fusate e i miomi, in donne con formazione miometriale che si sottopongono a RM o ecografia pelvica preoperatoria.

Obiettivi secondari: Definire un sistema di supporto decisionale, basato su caratteristiche cliniche, patologiche e radiomiche, per la valutazione delle pazienti con formazione miometriale.

Metodi: Fase 1: Lo studio coinvolgerà i centri di riferimento oncologico facenti parte del gruppo cooperativo italiano MITO. I dati anamnestici, clinici, patologici e di immagini saranno raccolti in un database dedicato condiviso con i centri partecipanti. Le immagini su supporto digitale verranno raccolte secondo precise indicazioni fornite ai centri che aderiranno allo studio e verranno successivamente inviate al Centro coordinatore che provvederà alla segmentazione della lesione target, utilizzando un programma predefinito. Verranno raccolte sia immagini ecografiche che di RM e sulla base del numero complessivo, verrà stabilito l'esame strumentale su cui sarà eseguita l'analisi. Le caratteristiche quantitative della regione contornata di interesse verranno estratte secondo dei biomarcatori di imaging definita tramite un software compatibile con specifiche IBSI⁹. Tali biomarcatori di imaging includono caratteristiche della forma (che descrivono la morfologia della regione di interesse o ROI), caratteristiche statistiche del primo ordine (relative ai valori individuali del voxel), caratteristiche strutturali (misurazione della disposizione spaziale delle intensità del voxel), caratteristiche frattali (misurazione dello spazio riempimento dei voxel ROI) e funzioni statistiche di ordine superiore¹⁰. L'analisi dell'associazione con l'atipia cellulare e l'alto indice mitotico verrà eseguita attraverso una varietà di strategie di selezione. **Fase 2:** La fase 2 prevederà una prima validazione prospettica del modello sviluppato presso il centro coordinatore su un numero limitato di pazienti. Successivamente, la validazione prospettica verrà estesa ai centri che hanno aderito allo studio. L'analisi radiogenomica e complessiva dei dati sarà effettuata, sia per la fase 1 che per la validazione esterna della fase 2, presso Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS.

Campione dello studio: Non essendo disponibili dati in letteratura ed essendo lo studio di natura osservazionale, pilota, non risulta possibile calcolare il campione né elaborare una potenza statistica.

Durata dello studio: Fase 1: raccolta retrospettiva di immagini (RM e ecografie preoperatorie da gennaio 2015 – a marzo 2020) e successiva analisi.
Fase 2: Validazione del modello sviluppato mediante l'analisi prospettica di immagini acquisite in corso di RM e ecografia preoperatoria. Verrà eseguita su un primo campione presso il centro coordinatore (durata 6 mesi) e successivamente estesa ai centri partecipanti (durata 1 anno).

BIBLIOGRAFIA

1. Ludovisi M, Moro F, Pasciuto T, Di Noi S, Giunchi S, Savelli L, et al. Imaging of gynecological disease: clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcomas. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Mar 25;
2. Lakhman Y, Veeraraghavan H, Chaim J et al. Differentiation of uterine leiomyosarcoma from atypical leiomyoma: diagnostic accuracy of qualitative MR imaging features and feasibility of texture analysis. *Eur Radiol*. 2017;27:2903-2915.
3. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol*. 2018; 151: 562-572.
4. DeMulder D, Ascher SM. Uterine leiomyosarcoma: can MRI differentiate leiomyosarcoma from benign leiomyoma before treatment? *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211:1405-1415.
5. Tong A, Kang SK, Huang C, Huang K, Slevin A, Hindman N. MRI screening for uterine leiomyosarcoma. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Jan 13. doi: 10.1002/jmri.26630.
6. R.J.Kurman, M.L.Carangiu, C.S.Herrington, R.H.Young; WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 2014
7. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR (1994). Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18: 535-558.
8. Lim D, Alvarez T, Nucci MR, Gilks B, Longacre T, Soslow RA, Oliva E (2013). Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 37: 650-658.
9. Zwanenburg A, Vallières M, Abdallah M et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping; *Radiology*. 2020 May ;295(2):328-338
10. Dinapoli N, Alitto AR, Vallati M, Gatta R, Autorino R, Boldrini L, Damiani A, Valentini V. Moddicom: a complete and easily accessible library for prognostic evaluations relying on image features. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015 Aug;2015:771-4.