

MITO DIAGNOSTICS - SINOSI DEL PROTOCOLLO

TITOLO:

MODELLO DI RADIOGENOMICA SULL'IMMAGINE ECOGRAFICA PER IDENTIFICARE L'ALTERAZIONE DELLA P53 NEL DISTINGUERE HGSC DAL LGSC

R.E.O.D.A. STUDY

(Radiogenomic model on Ovarian cancer to Differentiate high grade from low grade serous carcinoma)

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

PI: Dott.ssa Francesca Ciccarone;

Popolazione oggetto dello studio: Pazienti con diagnosi di carcinoma sieroso ovarico sottoposte a valutazione ecografica preoperatoria

Razionale dello studio: Il carcinoma sieroso dell'ovaio rappresenta il 70% delle neoplasie epiteliali dell'ovaio. Il carcinoma sieroso di alto grado (HGSC) rappresenta l'istotipo più comune e nella maggioranza dei casi si presenta in stadio avanzato¹. Il profilo immunoistochimico dei tumori sierosi di alto grado prevede una positività per p53, WT1, p16, BRCA1 e per i recettori estrogenici^{2,3}. Il carcinoma sieroso di basso grado (LGSC) rappresenta meno del 5% dei carcinomi ovarici. Si ritiene che questo carcinoma rappresenti una sorta di progressione neoplastica di un tumore borderline sieroso che spesso è associato a questa neoplasia. A differenza delle forme di alto grado, il carcinoma sieroso di basso grado non si associa a mutazioni di BRCA e di p53, ma, in circa i 2/3 dei casi, presenta mutazioni di BRAF e KRAS e, meno frequentemente mutazioni di ERBB2^{4,5}. Il trattamento chirurgico dell'LGSC non è differente dall'HGSC, ma il carcinoma ovarico di basso grado sembra essere meno chemiosensibile, per cui l'importanza della chirurgia è massima in questa patologia⁶. 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 ecografiche sul carcinoma sieroso ovarico, al fine di distinguere tra HGSC e LGSC, 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 istologica di carcinoma ovarico HGSC o LGSC sottoposte a valutazione ecografica preoperatoria. Pazienti con immagini ecografiche disponibili su supporto digitale.

Criteri di esclusione: Pazienti con immagini ecografiche 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'alterazione della p53 in donne con formazione annessiale sospetta per neoplasia ovarica che si sottopongono ad ecografia pelvica preoperatoria

Obiettivi secondari: Sviluppare una signature radiogenomica combinata per alterazione della p53 e mutazione nota del BRCA1-2, somatica o germline, negli HGSC, mediante confronto con il LGSC. Definire un sistema di supporto decisionale, basato su caratteristiche cliniche, patologiche e radiomiche, per la valutazione prognostica di pazienti affette dal carcinoma sieroso ovarico.

Metodi: Fase 1: Lo studio coinvolgerà i centri di riferimento oncologico facenti parte del gruppo cooperativo italiano MITO. I dati anamnestici, clinici, patologici e ecografici saranno raccolti in un database dedicato condiviso con i centri partecipanti. Le immagini ecografiche 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. Le caratteristiche quantitative della regione contornata di interesse verranno estratte secondo dei biomarcatori di imaging tramite apposito software compatibile con specifiche IBSI⁷. 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 superiore⁸. L'analisi dell'associazione con la mutazione della p53 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 retrospettica di immagini (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 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. Prat, J., E. D'Angelo, and I. Espinosa, Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol*, 2018.
2. Gilks, C.B. and J. Prat, Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol*, 2009. **40**(9): p. 1213-23.
3. Prat, J., Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*, 2012. **460**(3): p. 237-49

4. Tsang, Y.T., et al., KRAS (but not BRAF) mutations in ovarian serous borderline tumour are associated with recurrent low-grade serous carcinoma. *J Pathol*, 2013. **231**(4): p. 449-56.
5. Zuo, T., et al.: KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome. *Mod Pathol*, 2018. **31**(2): p. 350-357.
6. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al: Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009; 114:48-52
7. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah M et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping; *Radiology*. 2020 May ;295(2):328-338
8. 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.