

Riunione Indetta da: Sebastian D. Asaftei

Tipo di riunione: Riunione interna

Moderatore: Sebastian D. Asaftei

Verbalizzante: Sebastian D. Asaftei

Partecipanti: Cristina Meazza, Marta Pierobon, Elisa Tirtei, Paolo D'Angelo, Angela Tamburrini, Giuseppe M. Milano, Alessandro Di Gangi, Emanuela Palmerini, Francesco De Leonardis, Maurizio Mascarin, Federico Mercolini, Marco Rabusin, Luca Coccoli, Carla Manzitti, Soloni Pietro, Abate Massimo Eraldo

Assenti giustificati: Anna Paioli, Roberto Luksch, Andrea Di Cataldo

Assenti non giustificati: Davide Chicco

Verbale riunione Gruppo di lavoro Sarcomi Ossei

Punto/i all'ordine del giorno:

- **Sarcoma di Ewing**
 - Presentazione dati protocollo ISG/AIEOP EW1**
 - Discussione stato avanzamento protocollo ISG-EwOss**
 - Discussione stato avanzamento protocollo rECCur**
 - Aggiornamento protocollo Inter Ewing 1**
- **Osteosarcoma**
 - Presentazione dati protocollo ISG/AIEOP OS2 con integrazione dati studio GEIS 33**
 - Presentazione dati pazienti ISG OS2 recidivati**
 - Discussione stato avanzamento protocollo AIEOP/ISG-OS2 Oss e AIEOP/ISG-OsM+**
 - Aggiornamento protocollo FOSTER Cabos**
 - Aggiornamento studio SARGEN-ITA**
- **Discussione varie proposte studi clinici**

Discussione:

Punto 1: Sarcoma di Ewing

Presentazione dati protocollo ISG/AIEOP EW1:

Sono stati presentati i dati conclusivi del protocollo ISG/AIEOP EW1. Sono stati arruolati 233 pazienti nel periodo 2009-2018 (113 pazienti braccio A; 120 pazienti braccio B) con un follow-up mediano di 91,4 mesi. La percentuale di good responders è stata di 54,4% nel br. A e del 63% nel br. B. EFS a 5 anni è stato del 71.6% (63.8-80.5%) in br. A e del 77.5% (70.3-85.3%) nel br. B. Nell'analisi statistica univariata e multivariata la risposta istologica dopo la terapia neoadjuvante correla con migliore EFS e OS. E' stato segnalato un profilo di tossicità maggiore nel br. B (tossicità ematologica, gastrointestinale e cardiovascolare).

Conclusione: La terapia intensiva di induzione del braccio-B ha mostrato una non inferiorità nell'EFS a 5 anni rispetto al braccio A standard. Una maggiore tossicità è stata segnalata nel braccio B, controbalanciato, nei GR, da un esito simile con un piano di trattamento più breve. Attualmente lo studio è in fase di pubblicazione.

Verbale Riunione **Discussione stato avanzamento protocollo ISG-EwOss:**

Attualmente il protocollo osservazionale è stato approvato dal CEI di 18 centri su 19. Sono stati segnalati 68 pazienti. Casi registrati di cui ci sono informazioni sul regime di induzione: 28. Casi sottoposti a schema compresso VDC/IE: 27. Casi sottoposti a schema VDC/IE che hanno concluso l'induzione con dati disponibili: 18.

Conclusione: Prendendo in considerazione lo scarso arruolamento in associazione alla mancanza delle schede inviate si ribadisce l'importanza di inviare i dati richiesti per poterli valutare dal punto di vista clinico (compliance tempistica cicli di terapia, tossicità etc) anche in previsione dell'imminente apertura del protocollo internazionale INTER EWING 1.

Discussione stato avanzamento protocollo rEECur:

Attualmente, in Italia, lo studio prevede la randomizzazione tra HD IFO e Carboplatino/Etoposide. In fase di apertura il terzo braccio di terapia con Lenvatinib/Ifosfamide.

Aggiornamento protocollo Inter Ewing 1

Apertura protocollo InterEwing prevista per la seconda metà 2024. Previste 3 randomizzazioni:

- associazione del TKI (Regorafenib) alla chemioterapia nella malattia ultrametastatica (fase Ib) – saranno coinvolti 17 centri in 6 paesi EEC/ITCC per un numero totale di 24 pazienti. In valutazione l'ampliamento a più centri per un maggior arruolamento.

- differenti dosi di Radioterapia

- aggiunta di una terapia metronomica di mantenimento

E' stato discusso la difficoltà della gestione radioterapica secondo le indicazioni QUARTET previste dal protocollo.

Punto 2: Osteosarcoma

Presentazione dati protocollo ISG/AIEOP OS2 con integrazione dati studio GEIS

La dott.ssa Palmerini ha presentato i dati completi della coorte dei pazienti arruolati nel protocollo prospettico di fase 2 del gruppo GEIS in associazione ai dati dei pazienti arruolati nel nostro protocollo ISG OS2. I dati erano stati richiesti durante il GdL precedente per avere una numerosità maggiore per discutere le opzioni terapeutiche derivanti dal nostro precedente protocollo. Sono stati arruolati 122 pazienti.

Conclusione: Si conferma la non correlazione tra l'espressione del PGP e la risposta istologica post terapia neoadiuvante. Permane il vantaggio in termini di OS ed EFS del gruppo PR trattato con Ifosfamide e Mifamurtide rispetto al gruppo PR trattato con MAP, soprattutto nella fascia VPR (il limite permane la numerosità del campione).

Presentazione dati pazienti ISG OS2 recidivati

La dott.ssa Meazza ha presentato i dati dei pazienti recidivati post protocollo ISG OS2. 78 pazienti identificati. Le sedi di recidiva più frequenti sono polmone e osso. Sono stati individuati i seguenti parametri che correlano con la sopravvivenza: necrosi, tempo trascorso fra fine trattamento e recidiva, fosfatasi alcalina alla diagnosi, pattern di recidiva. I pazienti sottoposti al Mifamurtide nella prima linea di terapia non hanno avuto una sopravvivenza migliore.

Conclusione: E' stato richiesto un ampliamento della casistica in previsione di una futura pubblicazione.

Discussione stato avanzamento protocollo AIEOP/ISG-OS2 Oss e AIEOP/ISG-OsM+

È stato presentato un aggiornamento sullo stato attuale di attivazione dei Centri dello studio osservazionale AIEOP/ISG-OS2 Oss (15 su 18 centri attivi). Pazienti segnalati fino adesso 16. Alla luce dei dati GEIS sono state discusse le attuali raccomandazioni di terapia nell'osteosarcoma localizzato alla diagnosi (AIEOP/ISG OS2 Oss 2021) che prevedono cicli MAP nei GR ed Ifosfamide + Mifamurtide nei PR.

Conclusione: Prendendo in considerazione la scarsissima raccolta delle schede si ribadisce l'importanza di avere dati per una conferma statisticamente superiore dell'efficacia braccio IFO+Mifamurtide confrontandolo con i dati di letteratura. Si concorda di proseguire il trattamento dei pazienti in prima linea secondo le Raccomandazioni ISG AIEOP 2021 v.2. si concorda di eseguire una valutazione ad interim dopo i primi 100 casi.

La dott.ssa Meazza ha aggiornato il GdL sullo stato d'avanzamento del protocollo AIEOP/ISG-OsM+. E' stato arruolato solo 1 paziente nonostante l'apertura del protocollo in 13/16 centri. Anche in questo caso si sollecita una maggior collaborazione nell'inserimento dei pazienti.

Aggiornamento protocollo FOSTER ATTRACT

Il 29 gennaio 2024 è stato approvato il grant del protocollo ATTRACT. Il protocollo di fase 3 prevede una randomizzazione in mantenimento dopo la terapia standard di prima linea eseguita secondo le raccomandazioni nazionali con Cabozantinib per 12 mesi versus placebo. E' previsto un arruolamento di 530 pazienti (265 pazienti per braccio). Attualmente sono in discussione i dettagli tecnici ed economici correlati con la procedura di approvazione da parte di ogni paese coinvolto.

10 centri AIEOP coinvolti. Sono stati ricevuti 104 campioni di 100 pazienti di cui 90 campioni sono stati sequenziati (86 pazienti). 30 pazienti (34%) hanno presentato un'alterazione genomica, la maggior parte a carico dei geni che codificano TKIs e CDK4/6. Ci sono pazienti in recidiva che a seguito della valutazione genomica sono stati sottoposti ad una terapia target.

Anche in questo caso si ribadisce l'importanza della numerosità campionaria prendendo in considerazione anche le collaborazioni internazionali all'interno del FOSTER Consortium.

Punto 3: Discussione varie proposte studi clinici

- Osteosarcoma in recidiva - proposta studio FOSTER - L. Coccoli
- Sarcomi di Ewing con età di insorgenza < 4 aa - Angela Tamburini/ Elisa Tirtei/ Marta Pierobon
- Osteosarcoma pz 0-14 aa vs AYA (15-39 aa) - studio proposto insieme GdL AYA
- Identificazione di caratteristiche cliniche prognostiche su dati di registri clinici di pazienti con osteosarcoma tramite metodi di intelligenza computazionale - Davide Chicco
- Sarcoma di Ewing pz 0-14 aa vs AYA (15-39 aa) - studio proposto insieme GdL AYA
- Sarcoma di Ewing Osseo con compressione midollare - P. Soloni, G. Bisogno
- Correlazione tra risposta della FDG-PET/CT e della RMN con istologico intervento di resezione (necrosi – Picci)- F. Mercolini
- Raccolta cellule staminali emopoietiche nel sarcoma di Ewing: timing, difficoltà di raccolta, necessità di utilizzo di plerixafor o di espianto, in relazione al regime di chemioterapia ricevuto - F. Mercolini
- Ruolo della FDG-PET/CT nella valutazione del coinvolgimento midollare nella stadiazione del sarcoma di Ewing - F. Mercolini

Durante la riunione è stata avviata una lunga discussione e per ogni progetto è stata valutata l'originalità (assenza in letteratura di studi simili sulla stessa patologia), la fattibilità e la disponibilità di facile reperimento dei dati retrospettivi.

Proposte studi che hanno ricevuto il parere positivo:

- Valutazione della presentazione clinica, trattamento, outcome, tossicità, biologia nell'Osteosarcoma nei pz 0-14 aa vs AYA (15-39 aa) - studio proposto insieme GdL AYA (ricevuto parere positivo anche da parte dell'ISG vista l'età degli pazienti, da discutere con i PI degli studi presi in considerazione)
- Valutazione della presentazione clinica, trattamento, outcome, tossicità, biologia nel Sarcoma di Ewing pz 0-14 aa vs AYA (15-39 aa) - studio proposto insieme GdL AYA (ricevuto parere positivo anche da parte dell'ISG vista l'età degli pazienti, da discutere con i PI degli studi presi in considerazione)
- Sarcoma di Ewing Osseo con compressione midollare - P. Soloni, G. Bisogno, G. M. Milano

Proposte studi che hanno ricevuto il parere positivo con riserva:

- Sarcomi di Ewing con età di insorgenza < 4 aa - Angela Tamburini/ Elisa Tirtei/ Marta Pierobon – visti i dati in letteratura e la precedente pubblicazione AIEOP (Ewing sarcoma of the bone in children under 6 years of age, PloS One. 2013;8(1):e53223.) si consiglia di discutere la proposta con dott. Luksch per valutare la fattibilità dello studio (valutare eventualmente un aggiornamento sui dati già pubblicati?)
- Osteosarcoma in recidiva - proposta studio FOSTER - L. Coccoli – vista la complessità della proposta si discute a lungo sulla fattibilità. Si decide di ampliare la casistica nazionale sulla terapia di seconda linea con HD IFO in elastomero (studio in pubblicazione, Dott.ssa E. Tirtei) per avere dati più robusti dal punto di vista statistico finalizzati a formulare una proposta italiana per un futuro studio FOSTER nei pazienti recidivati.

Proposte studi che hanno ricevuto il parere negativo:

- Correlazione tra risposta della FDG-PET/CT e della RMN con istologico intervento di resezione (necrosi – Picci)- F. Mercolini
- Raccolta cellule staminali emopoietiche nel sarcoma di Ewing: timing, difficoltà di raccolta, necessità di utilizzo di plerixafor o di espianto, in relazione al regime di chemioterapia ricevuto - F. Mercolini
- Ruolo della FDG-PET/CT nella valutazione del coinvolgimento midollare nella stadiazione del sarcoma di Ewing - F. Mercolini

Proposte studi non presentate per assenza:

- Identificazione di caratteristiche cliniche prognostiche su dati di registri clinici di pazienti con osteosarcoma tramite metodi di intelligenza computazionale - Davide Chicco

A.I.E.O.P.

ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

c/o IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Via Massarenti 11 – 40138 Bologna (Italia)

Segreteria: tel. 051 2144667 – fax 051 345759; e-mail: segreteria@aieop.org; sito: <http://www.aieop.org>

CF: 95003350105 P.I. 02314541208

A.I.E.O.P.

ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

c/o IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Via Massarenti 11 – 40138 Bologna (Italia)

Segreteria: tel. 051 2144667 – fax 051 345759; e-mail: segreteria@aieop.org; sito: <http://www.aieop.org>

CF: 95003350105 P.I. 02314541208