

Giornate **AIEOP**

BOLOGNA

Zanhotel Europa

14-15 Aprile 2025



Sarcomi Ossei

Sebastian D. Asaftei

AO Ospedale Infantile “Regina Margherita” Torino

Bologna, 14 Aprile 2025



Il sottoscritto Sebastian D. Asaftei

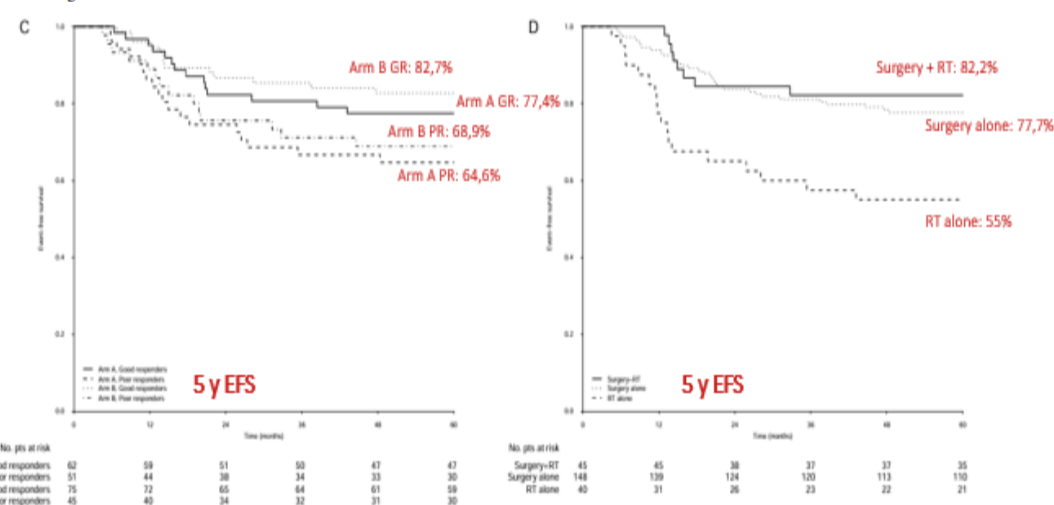
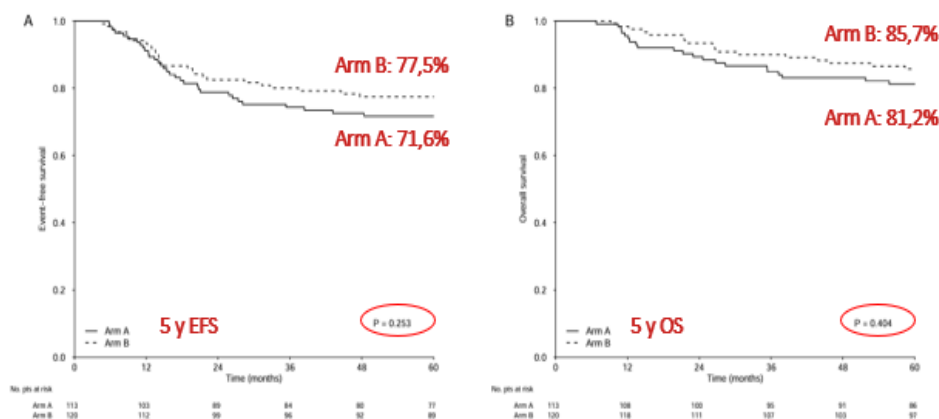
ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

- ☐ *che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

Intensified Induction Therapy for Newly Diagnosed, Localized Skeletal Ewing Sarcoma (ISG/AIEOP EW-1): A Randomized, Open-Label, Phase 3, Non-Inferiority Trial

Roberto Luksch¹ | Emanuela Palmerini² | Giuseppe Maria Milano³ | Anna Paioli² | Sebastian Asaferi⁴ | Francesco Barretta⁵ | Nadia Puma⁶ | Marilena Cesari² | Elisa Tirte^{4,5} | Marta Podda¹ | Marta Pierobon⁶ | Carla Manzitti⁷ | Virginia Ferraresi⁸ | Angela Tamburini⁹ | Rossella Bertulli¹ | Daniela Di Pinto¹⁰ | Maurizio Mascarin¹¹ | Giovanni Grignani¹² | Luca Coccoli¹³ | Marco Rabusin¹⁴ | Francesco De Leonardis¹⁵ | Marco Gambrotti² | Antonina Parafioriti¹⁶ | Silvia Cammelli^{17,18} | Sabina Vennarini¹ | Stefano Ferrari² | Davide Maria Donati^{2,18} | Stefano Bastoni¹⁶ | Maura Massimo¹ | Franca Fagioli⁴ | Toni Ibrahim²



A° = adriamycin 90 mg/m²
HDIFO= ifosfamide 3 gr/m²/die, day 1-5

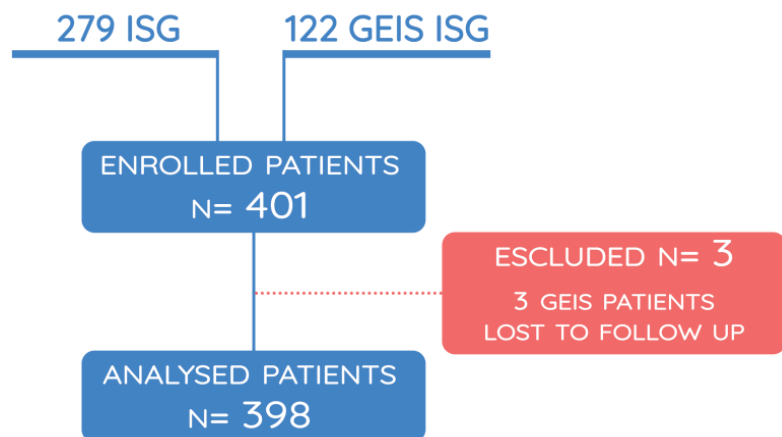
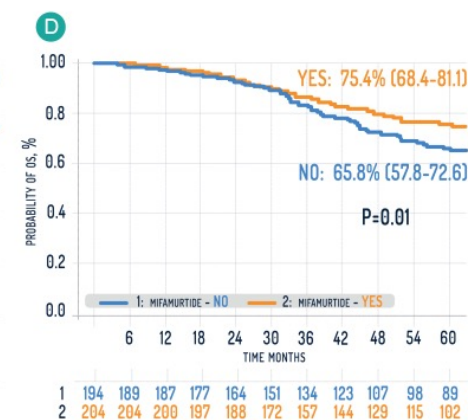
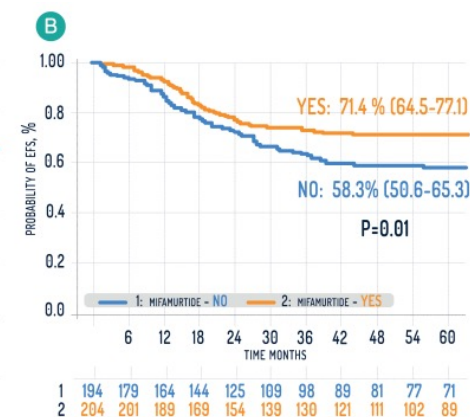
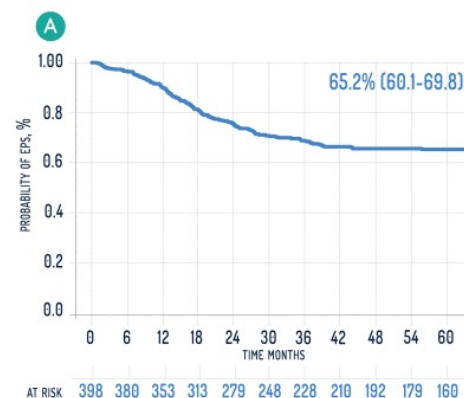


Table 3: Univariate Event-free survival (EFS) according to histological response to induction chemotherapy and mifamurtide.

	n	5-year EFS (95%CI)	P value
Good responder			
MAP+mifamurtide	87	83.5% (73.7-89.9)	0.1238
MAP	77	73.5% (61.5-82.3)	
Poor Responder			
MAP+HDiFO+mifamurtide	115	62.5% (52.7-70.8)	0.0454
MAP	112	47.0% (36.9-56.4)	



**STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE
PER IL TRATTAMENTO DEL SARCOMA DI EWING
SCHELETRICO ALLA DIAGNOSI
(STUDIO EWOss)**



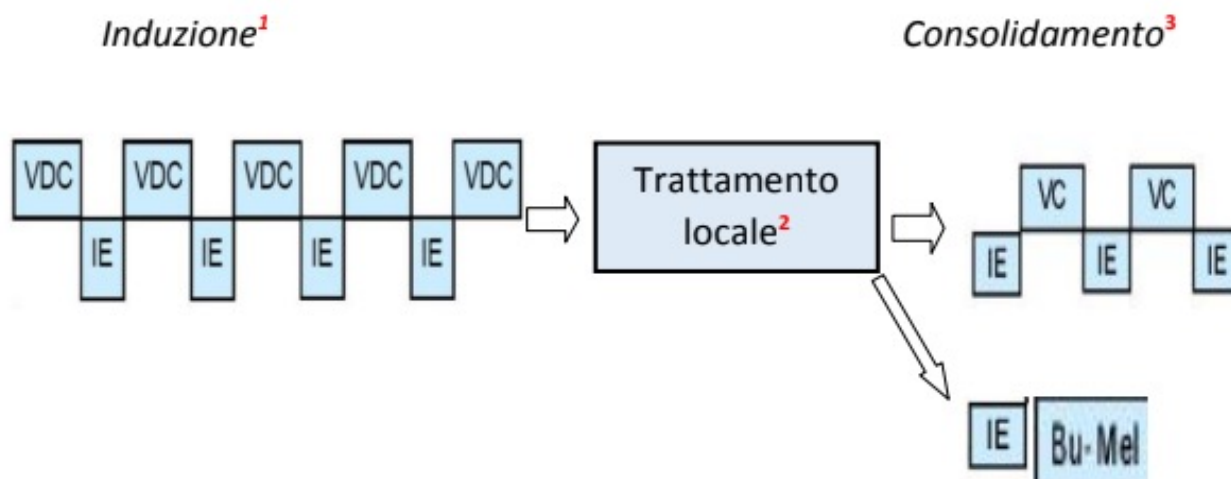
Criteri di inclusione

1. Diagnosi di sarcoma di Ewing dell'osso all'esordio, confermata con esame istologico e molecolare presso Centri di riferimento per i sarcomi AIEOP ed ISG che partecipano allo studio
2. Diagnosi di sarcoma Ewing-like (sarcoma a cellule rotonde con fusione del gene EWSR1 con altri non della famiglia ETS, sarcoma con riarrangiamento di CIC o sarcoma con riarrangiamento di BCOR) per Pazienti non inseriti in altri studi nazionali o internazionali
3. Diagnosi di sarcoma di Ewing extraosseo per Pazienti non inseriti in altri studi nazionali o internazionali
4. Età alla diagnosi < 50 anni
5. Valutazione della estensione di malattia all'esordio in accordo con le linee Guida ESMO
6. Pazienti o genitori/tutori dei minori, che hanno dato il loro consenso informato scritto alla partecipazione allo studio

Acronimo	ISG-EWOss
Tipologia	Osservazionale prospettico
Clinicaltrials.gov NCT	NCT04845893
Promotore	ISG
Centro coordinatore	INT Pediatria Milano
PI coordinatore	Roberto Luksch
Data primo pz in studio FPFV	21-lug-21

CONTATTI	
STAFF ISG	PER QUESITI CLINICI
Gianluca Ignazzi Tel: 333 535 9192 Mail: gianluca.ignazzi@italiansarcomagroup.org	Dr.Roberto Luksch roberto.luksch@istitutotumori.mi.it
Viviana Appolloni Tel: 375 607 3789 Mail: viviana.appolloni@italiansarcomagroup.org	





STATUS DELLO STUDIO

- Accrual ongoing
- 17 centri attivi
- 150 pazienti inclusi

¹Cicli ogni 14 giorni se PMN>750/mm³ e PLT > 75.000/mm³; consigliato utilizzo di G-CSF dopo ogni ciclo

²Chirurgia e/o radioterapia secondo i criteri ISG/SSG III - IV ed ISG/AIEOP EW1 -EW2

³In relazione alla risposta alla terapia di induzione

rEECur

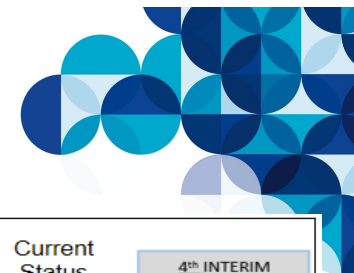
International Randomised Controlled Trial of
Chemotherapy for the Treatment of Recurrent
and Primary Refractory Ewing Sarcoma



• Site	• Number of Patients enrolled
• IOR	• 38
• OPBG	• 15
• INT ped	• 14
• OIRM	• 10
• Meyer	• 3
• IFO	• 2
• Padova	• 2
• Santobono Pausillipon	• 2
• INT adults	• 1
• Total	• 87

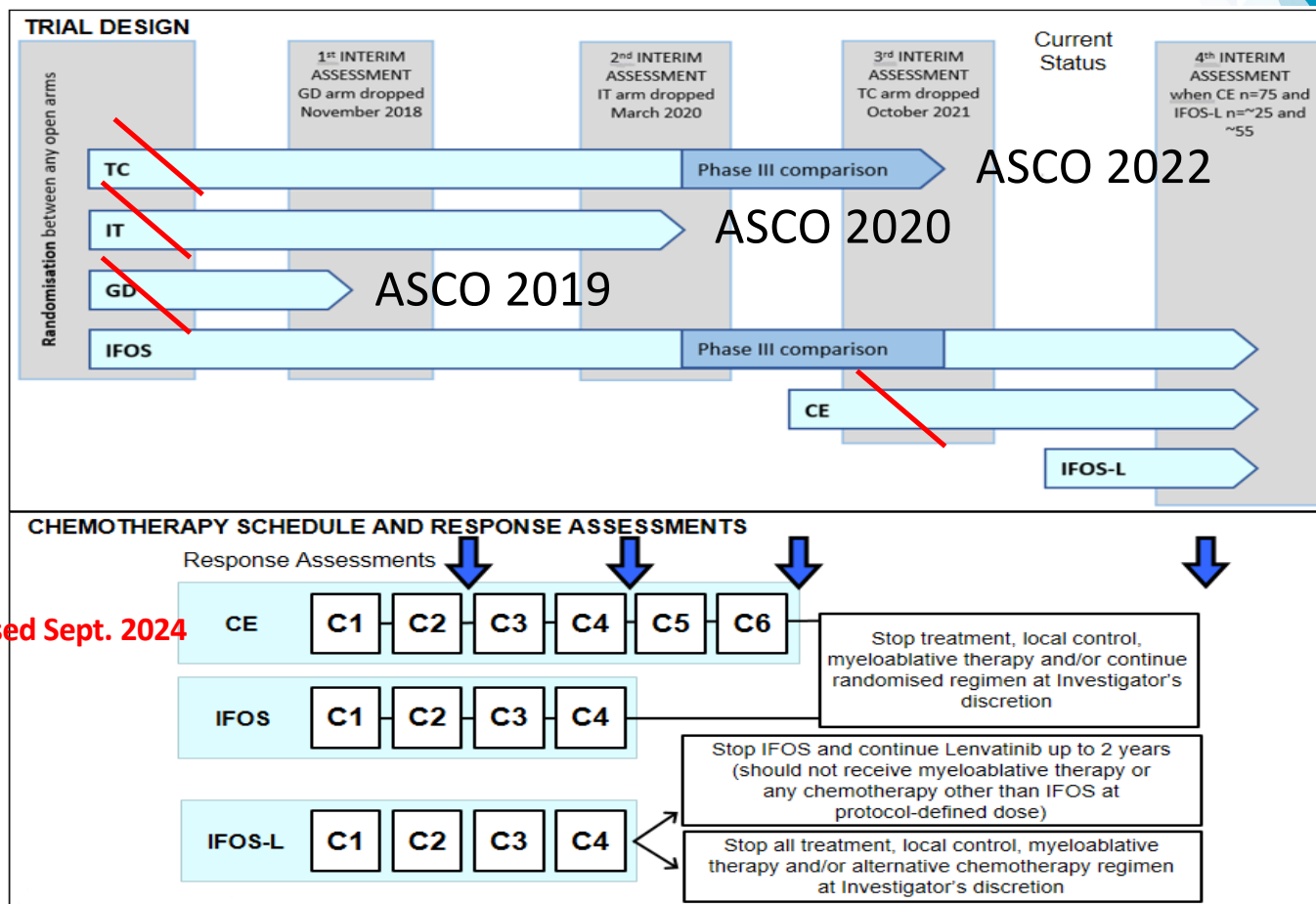
* DATA UPDATED 2024

• Country	• Number of Patients
• United Kingdom	• 167
• Spain	• 128
• Italy	• 87
• France	• 77
• Germany	• 40
• Australia	• 24
• Denmark	• 11
• Hungary	• 8
• Czech Republic	• 7
• Netherlands	• 6
• Switzerland	• 6
• Norway	• 5
• Belgium	• 4
• Finland	• 4
• New Zealand	• 2
• Poland	• 1
• Austria	• 1
• Total	• 578



rEECCur

International Randomised Controlled Trial of
Chemotherapy for the Treatment of Recurrent
and Primary Refractory Ewing Sarcoma



Inter-Ewing 1 Protocol

INTER-EWING-1

Protocol

Sample Size

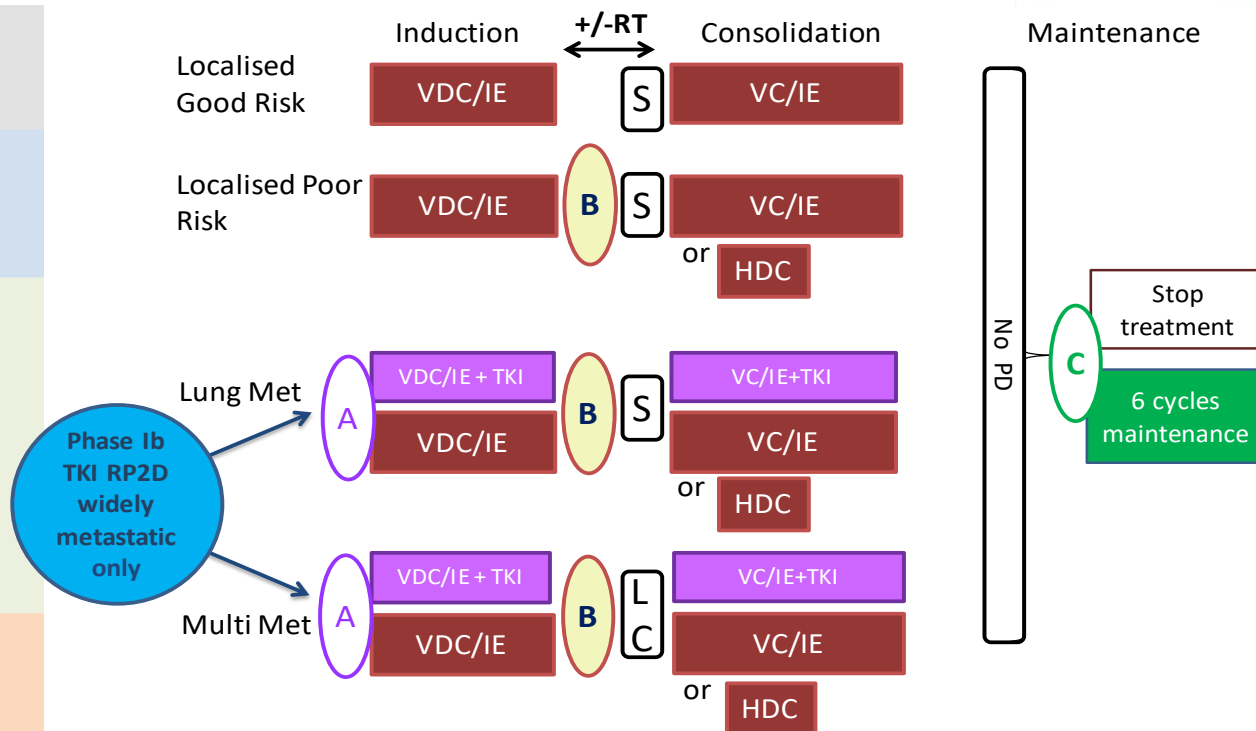
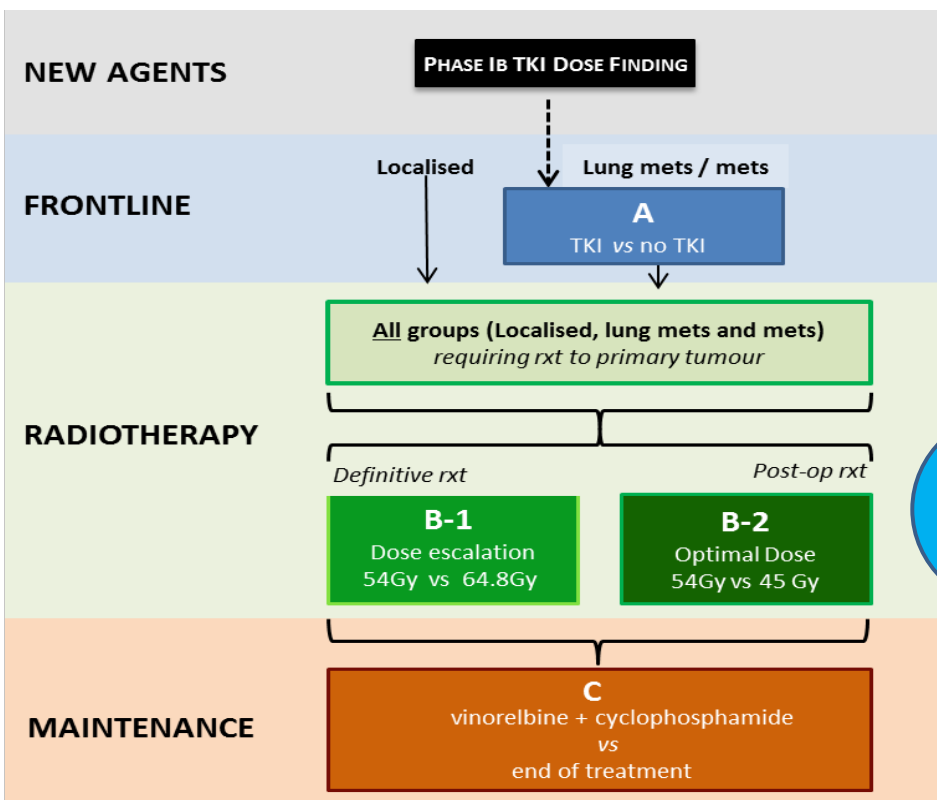
It is anticipated that a minimum of 900 patients with newly diagnosed Ewing sarcoma will be required in the study to enable the evaluation of each randomisation.

Phase III, **Randomisation A**: minimum of 300 metastatic patients (multi-metastatic and lung metastases)

Phase III, **Randomisation B1**: minimum of 180 patients

Phase III, **Randomisation B2**: minimum of 230 patients

Phase III, **Randomisation C**: minimum of 450 patients



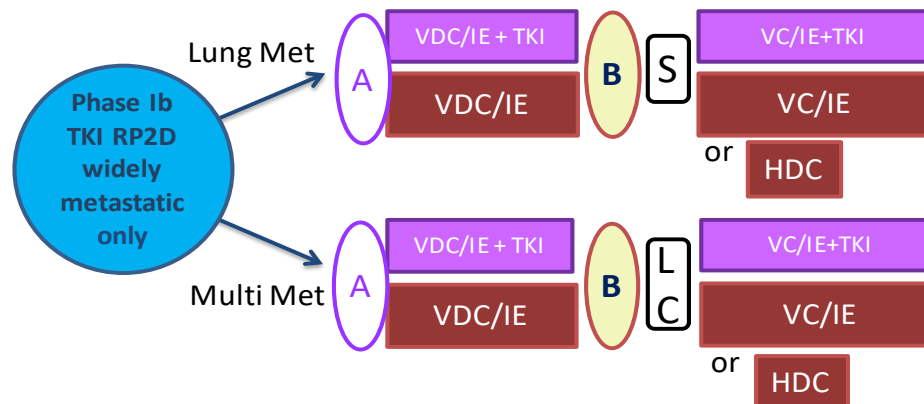
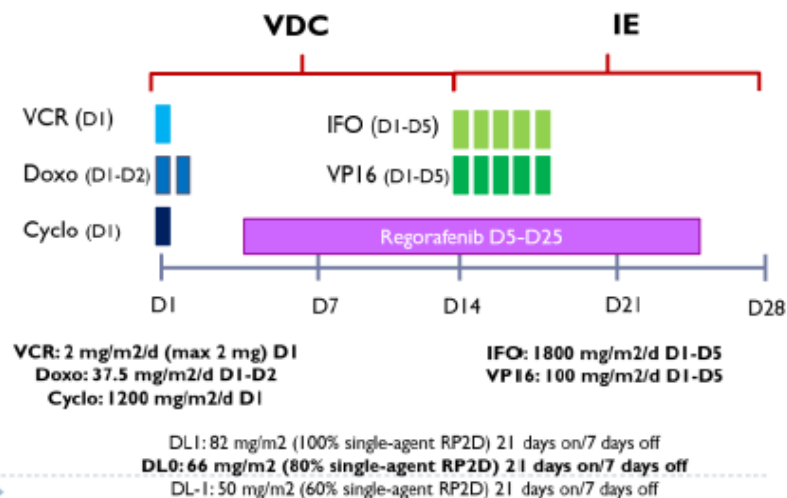
REGO-INTER-EWING-1 ITCC-097

Phase Ib study of the combination of regorafenib with conventional chemotherapy for the treatment of newly diagnosed patients with multimetastatic Ewing sarcoma



Pablo Berlanga, Nathalie Gaspar, Bernadette Brennan, Roberto Luksch, Claudia Valverde, Lianne Haveman, Sandra Strauss, Hans Merks, Dan Chaltiel, Gwenael Leteuff, Karten Nysom, Line Claude, Beatrice Seddon

22nd April 2022



AIEOP/ISG OS2 Oss



7. Selezione dei pazienti

Criteri di inclusione:

- Diagnosi, istologicamente confermata, di osteosarcoma ad alto grado dell'estremità
- Eta ≤ 40 anni al momento della diagnosi
- Malattia localizzata o eventuale presenza di skip metastasis
- Normale funzionalità d'organo secondo le Raccomandazioni AIEOP/ISG OS 2021
- Sottoscrizione del modulo di consenso alla partecipazione allo studio da parte del soggetto interessato e da chi esercita la potestà.

Studio osservazionale multicentrico sul trattamento di
pazienti affetti da osteosarcoma localizzato
AIEOP/ISG OS2 Oss



Acronimo	AIEOP/ISG OS2 Oss
Tipologia	Osservazionale prospettico
Clinicaltrials.gov NCT	NCT04890067
Promotore	ISG
Centro coordinatore	OIRM Torino
PI coordinatore	Franca Fagioli
Riferimento e contatto DEL COORDINATORE	Sebastian Dorin Asaftei

Per richieste di natura gestionale:

Celeste Cagnazzo
celeste.cagnazzo@unito.it

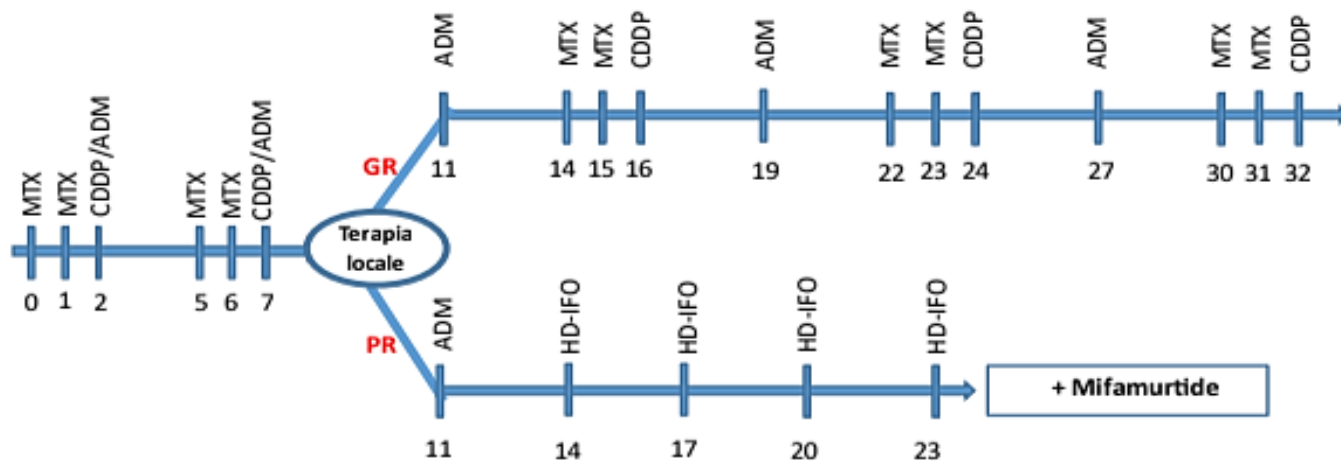
Per richieste di natura regolatoria:

Gianluca Ignazzi
gianluca.ignazzi@italiansarcomagroup.org

AIEOP/ISG OS2 Oss



AIEOP/ISG OS 2021



MTX 12gr/m²
CDDP/ADM: CDDP= 120mg/m² / ADM 75mg/m²
ADM 90 mg/m²
CDDP 120mg/m²
HD IFO 15gr/m²
Mifamurtide 2mg/m²/dose

GR ≥90%
PR < 90%

Status dello studio:

- 17 centri attivi
- 85 pazienti inclusi



Italian Sarcoma Group

Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in aperto con regime MAP +/- denosumab per il trattamento dei pazienti con osteosarcoma metastatico
(AIEOP-ISG-OSM+)



Criteri di inclusione

- Osteosarcoma di alto grado **M+ alla diagnosi**
- OSM+ a partenza da **tutte le sedi**

Età alla diagnosi ≥ 12 e ≤ 40 anni

Obiettivo primario:

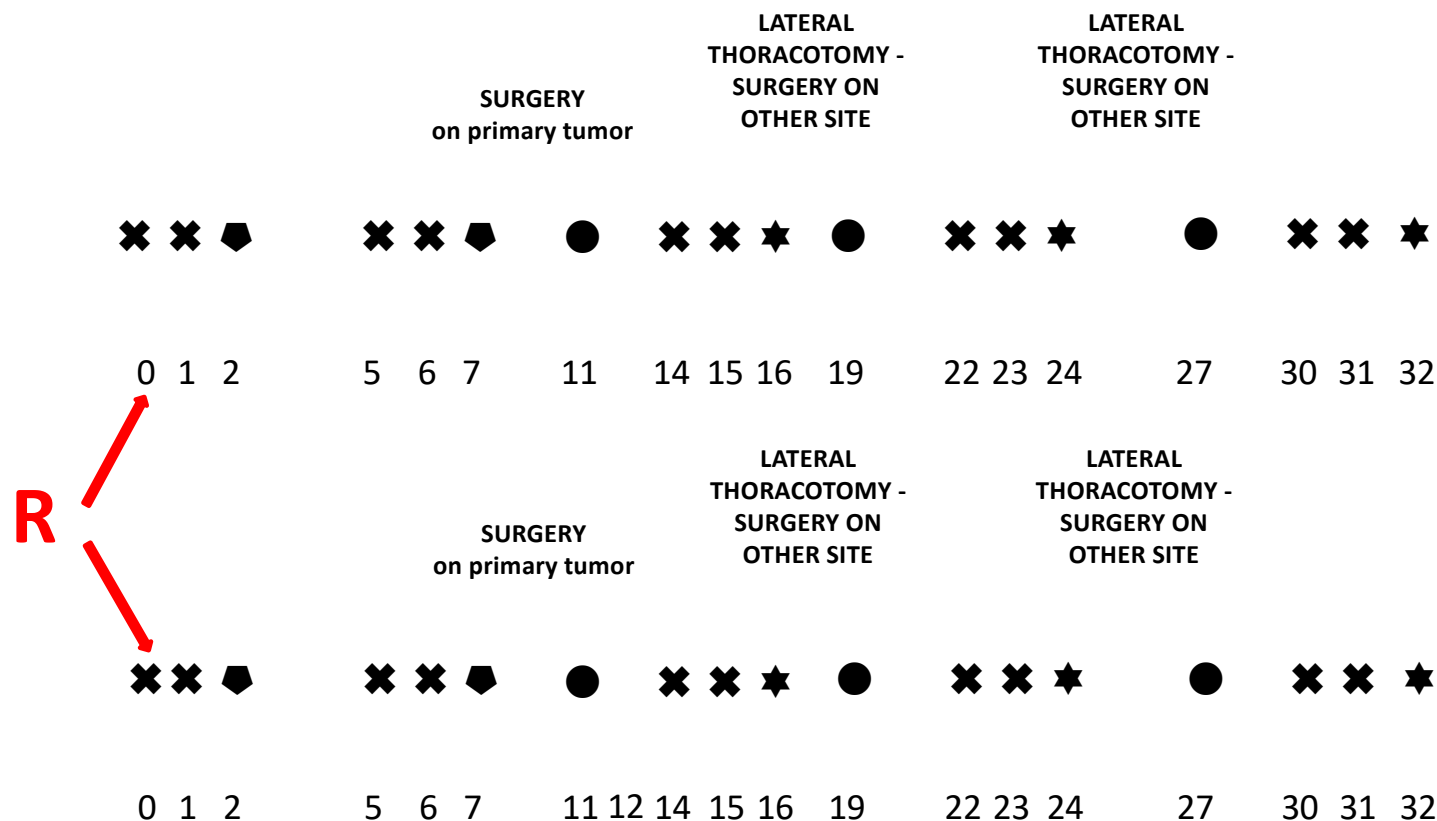
- Valutazione **dell'efficacia di denosumab**, in associazione a CT standard nei pazienti con OS metastatico.
- End-point primario: **5-year EFS**, intendendosi come evento la recidiva sistemica nei pazienti resi chirurgicamente liberi da malattia (NED) o la progressione nei pazienti non operati e quindi non resi chirurgicamente liberi da malattia (ED).

Obiettivi secondari:

- valutazione della sopravvivenza globale (OS) a 5 anni
- valutazione della fattibilità della somministrazione di denosumab durante la chemioterapia
- valutazione della sicurezza del trattamento di combinazione
- Valutazione dell'espressione di RANK/RANKL, dell'infiltrato infiammatorio tumorale, sia nel tumore primitivo e sia nelle sedi metastatiche resecate, alla diagnosi e dopo terapia, correlandolo con il trattamento e la risposta al trattamento ricevuto

Reclutamento:

- 5 anni + 3 anni di osservazione (**56 pazienti per gruppo**, per un totale di **112 pazienti**)



Status dello studio:

- 9 pazienti arruolati

Denosumab 1 fiala ogni 28 giorni (1° ciclo anche giorni 8-15) per 12 mesi

- × (methotrexate)
- ◆ (platino/adriamicina)
- ★ (platino)
- (adriamicina)

- *Revisione centralizzata immagini*
- *Studio traslazionale su T ed M*



FOSTER-CabOs

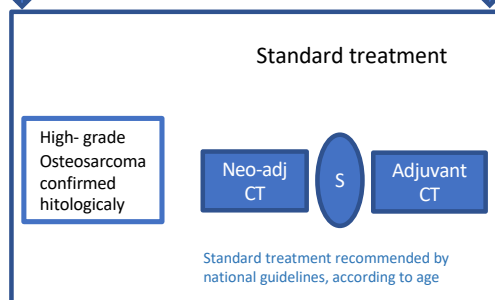
European based comprehensive research programme for in newly diagnosed osteosarcoma patients whatever the age and localisation, from diagnosis to first relapse



Part1 study entry/registration

Study Entry
Consent N°1

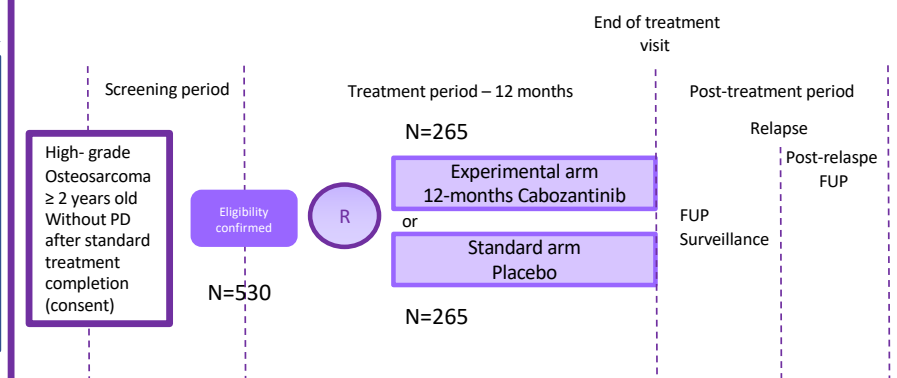
Period to allow study entry



Randomisation
Consent N°2

Part2 maintenance randomised trial

FOSTER-CabOS Randomised double blinded Phase-3 trial



First Relapse

Relapse trial
Randomised
Based on biology
Work in progress

Long term question
Work in progress

Long term survivors
>5years from diagnosis

Induction
Randomised questions
Work in progress

- Best standard: comparison EURAMOS/OS2006
- Biomarkers for stratification/adapted therapies ?

BIOLOGY questions

RADIOLOGY questions

Italian Genomic Profiling Program for children, adolescents and young adults with bone sarcoma (SAR-GEN_ITA)



Sponsor: AIEOP (Italian Pediatric Onco-hematology Association)
Principal Investigator: Prof Franca Fagioli - Coordinator Center: Turin
Trial ID: NCT04621201

- 10 AIEOP Centers
- Pilot Project started on 2017 - National Project started on 2018
- Inclusion Criteria:
 - Histological confirmation of Osteosarcoma, Ewing's Sarcoma and Synovial Sarcoma (1st diagnosis and/or relapse)
 - Age: 0 -24 years
 - Fresh or paraffine tumour sample + peripheral blood (10 ml EDTA)
 - Signed Inform Consent



SAR-GEN_ITA project: Bone Sarcoma Cohort



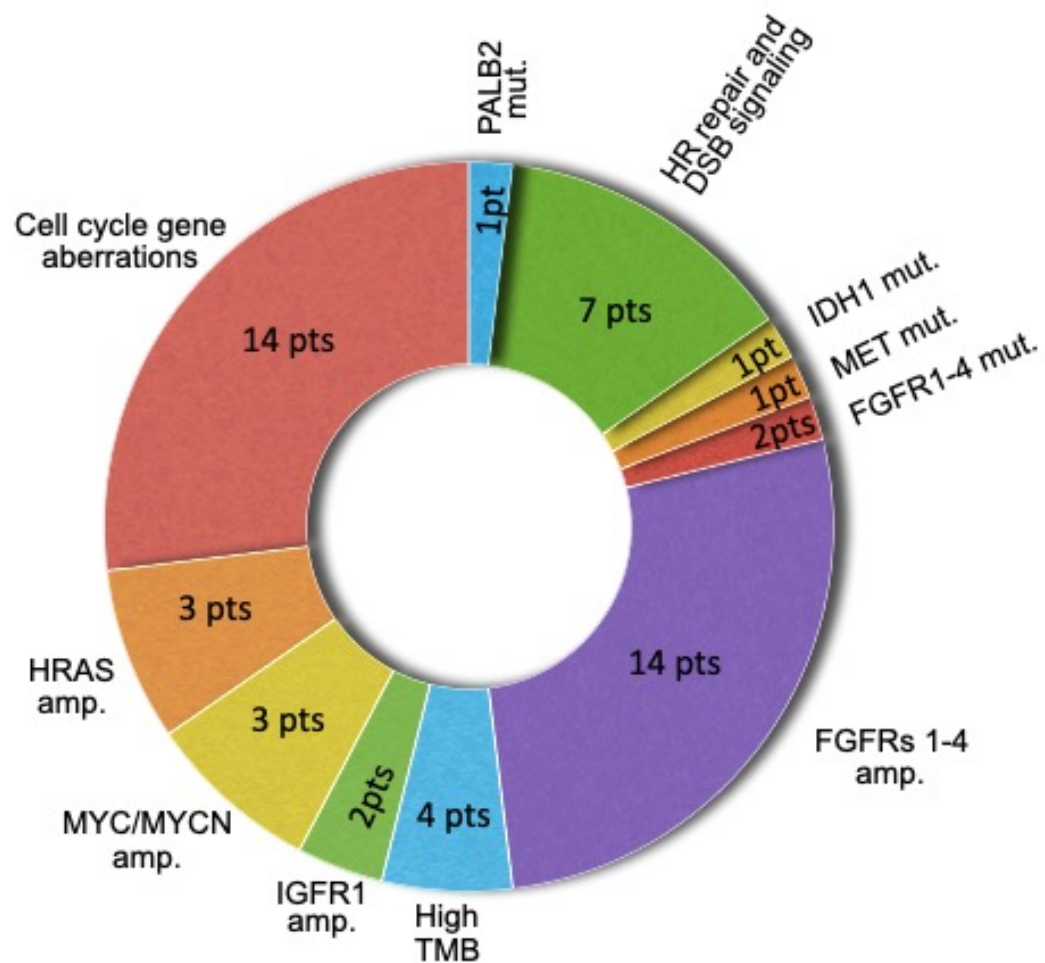
104 samples (100 patients)

**Genom Act Study from
2024**

90 samples sequenced (86 patients):
- 89 WES+RNA-Seq
- 1 RNA-Seq only



30 patients (~34%) with at least
one genomic alteration
“potentially actionable”



- Cell cycle gene aberrations (CDK4-6 amp;CDKN2a/2B del) (n=14) } CDK4/6i
- Deficiency in HR repair/DSB signaling (BRCA1-2, ATM, PALB2, CHEK2, PTENdel) (n=7) } PARPi
- PALB2: p.Q343X (germline) (n=1) } PARPi
- FGFRs 1-4 amp. (n=14) } FGFRi/TKIs
- FGFR3: p.P136L (n=1) } FGFRi/TKIs
- FGFR2: p.A511T (n=1) } FGFRi/TKIs
- High-TMB (n=4) } Immunotherapy
- MYC/MYCN amp. (n=3) } mTORi, BETi, AURKai, PARPi
- MET: p.N375S (n=1) } METi
- IGFR1 amp. (n=2) } IGFRi
- HRAS amp. (n=3) } MEKi
- IDH1:p.R132C (n=1) } IDHi



Ordina per Vista Paziente (ASC)

Righe per pagina

« < 1 2 > »

Vista Paziente	Codice Centro ^v	Codice Paziente ^v	Cognome ^v	Nome ^v	REGISTRAZIONE	Primo Accesso	Ulteriori Accessi	Follow-up	Archivio Immagini
	0101	1025095			✓	✓			
	0101	1028882			✓	✓			
	0101	1030601			✓	✓	✓		
	0101	1031556			✓	✓			



Collaborazioni



Italian Sarcoma Group



**FIGHT
OSTEO-
SARCOMA
THROUGH
EUROPEAN
RESEARCH**



Discussione casi clinici complessi Tumori Ossei



Grazie!!!





GdL allargato
20-21 Nov 2025
Torino



Prospettive future

- Collaborazione con i gruppi di ricerca EuroEwing e FOSTER
- Registro italiano prospettico dei tumori ossei pediatrici

Grazie !!!



Gruppo di Lavoro:

Dr.ssa Cristina Meazza, Milano – Istituto Nazionale Tumori

Dr.ssa Marilena Cesari, Bologna – Istituto Ortopedico Rizzoli

Dr. Giuseppe Maria Milano, Roma – Ospedale Bambino Gesù

Dr.ssa Marta Pierobon, Padova – Azienda Ospedaliera

Dr. Paolo D'Angelo, Palermo – ARNAS Civico

Dr.ssa Angela Tamburini, Firenze – Ospedale Meyer

Consulenti:

Ortopedia - Dr. Raimondo Piana, Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza Ospedale Regina Margherita

Radioterapia - Prof.ssa Silvia Cammelli, Bologna – IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria

Anatomia Patologica – Prof.ssa Antonina Parafioriti, Milano – Istituto Ortopedico G. Pini

Genomica – Dr.ssa Elisa Tirtei, Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza Ospedale Regina Margherita

sebastiandorin.asaftei@unito.it