

Riunione Indetta da: Sebastian D. Asaftei

Moderatore: Sebastian D. Asaftei

Tipo di riunione: Riunione allargata in presenza
Torino

Verbalizzante: Sebastian D. Asaftei

Partecipanti: Franca Fagioli, Roberto Luksch, Toni Ibrahim, Cristina Meazza, Marta Pierobon, Elisa Tirtei, Paolo D'Angelo, Angela Tamburrini, Emanuela Palmerini, Raimondo Piana, Katia Scotlandi, Massimo Serra, Calvani Maura, Mazzanti Chiara Maria, Laura Campanacci, Gasparini Patrizia, Paolo Bonvini, Eric Staals, Mauro Giulio Papotti, Cammelli Silvia, Marco Gambarotti, Sabina Vennarini, Barbara Rombi, Francesco De Leonardis, Maurizio Mascarin, Federico Mercolini, Marco Rabusin, Andrea di Cataldo, Luca Coccoli, Soloni Pietro, Ida Russo, Attinà Giorgio, Banella Cristina, Bartoli Serena, Beccaro Giorgia, Bombaci Sabrina, Cagnazzo Celeste, Cavallo Federica, Cesari Marilena, Chiodoni Claudia, Congiu Giovanna, De Filippo Valeria, Di Giovanni Fabrizia, Di Pasquale Luisa, D'Ippolito Carmelita, Di Vincenzo Federico, Fabbri Elena, Ferrero Ivana, Guarina Angela, Innocente Maria, Lessi Francesca, Mareschi Katia, Mura Rosamaria, Mussano Anna, Novielli Chiara, Onofrillo Daniela, Orietta Bertuna, Pellegrino Pietro, Perruccio Katia, Proto Camilla Francesca, Puma Nadia, Ratto Nicolò, Riccardo Federica, Santoro Federica, Scanferla Roberto, Tarone Lidia, Tolva Alessandra, Zucchetti Giulia, Zucchini Riccardo, Mario Giordano, Maria Grazia Pionelli, Nicoletta Bertorello

Assenti giustificati: Giuseppe Maria Milano, Carla Manzitti

Assenti non giustificati:

Verbale riunione allargata Gruppo di lavoro Sarcomi Ossei

Programma – Giovedì 27 novembre 2025

Ore 11:00 – 12:45

Ricerca preclinica nei sarcomi ossei nella rete AIEOP: stato dell'arte e prospettive (F. Fagioli, T. Ibrahim, R. Luksch)

Katia Scotlandi (IOR Bologna): Il pathway cGAS/STING come regolatore della risposta immuno-mediata ai PARP-inibitori nel Sarcoma di Ewing

Massimo Serra (IOR Bologna): Farmacogenomica e approcci combinati basati su modelli 3D organo-specifici per studi di osteoncologia, sarcomi e terapie bersaglio

Elisa Tirtei/Federica Riccardo (OIRM /UniTo): Immunologia comparata dei tumori: nuove prospettive per la vaccinazione anti-CSPG4 nel trattamento dell'osteosarcoma

Claudia Chiodoni (INT Milano): Leveraging immune-competent mouse models to accelerate discovery of innovative therapies for pediatric bone sarcomas

Mura Calvani (Meyer Firenze): Nuove prospettive nel Sarcoma di Ewing: approccio multiparametrico e ruolo del recettore b3-adrenergico come marcatore prognostico e target terapeutico

Chiara Mazzanti/Francesca Lessi (Pisa): Approcci innovativi per la ricerca sull'osteosarcoma: dall'analisi delle cellule tumorali circolanti al riposizionamento dei farmaci

Giorgia Beccaro (Padova): Valore prognostico della malattia minima disseminata nel Sarcoma di Ewing

Verbale Riunione

Data 27-27/28.11.2025

Ore 12:45 – 13:30

Discussione sulle possibilità di collaborazione

Ore 14:15 – 18:00

Malattia localizzata

ISG Os2 Oss – presentazione + discussione (Asaftei) 45'

FOSTER CabOs – presentazione + discussione (Ibrahim) 20'

ISG Ew Oss - presentazione + discussione (Luksch) 40'

Inter Ewing 1 - presentazione + discussione (Luksch, Cammelli, Vennarini) 30'

Programma – Venerdì 28 novembre 2025

Ore 09:00 – 12:30

Malattia metastatica e aggiornamento Consortium, RegiSarc Ped

OSM+ - presentazione + discussione (Meazza) 20'

rEECur - presentazione + discussione (Cesari) 30'

RegisarcPED - presentazione + discussione (Campanacci, Piana, Pellegrino) 30'

FOSTER Consortium: stato dell'arte, aggiornamento post Varsavia + discussione (Palmerini, Tirtei, Meazza, Staals) 25'

Euro Ewing Consortium – aggiornamento + discussione (Luksch, Palmerini) 20'

Aggiornamento e discussione protocolli retrospettivi 70'

- Presentazione Regolamento del Gruppo di Lavoro Sarcomi Ossei AIEOP sull'accesso e utilizzo dei dati dei registri/data base nazionali sarcomi ossei (Asaftei)
- Studio osservazionale multicentrico comparativo in pazienti affetti da Sarcoma di Ewing localizzato e metastatico nelle fasce di età 0-18 anni vs 19-39 anni: analisi retrospettiva ISG/AIEOP - Referente scientifico L. Coccoli – PI R. Luksch
- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo sulla valutazione delle differenze cliniche, biologiche e di outcome nei pazienti affetti da osteosarcoma: confronto tra le fasce d'età 0–18 e 19–39 anni nei protocolli ISG/AIEOP OS1, Oss e OS2 - Referente scientifico F. Mercolini – PI T. Ibrahim
- Registro pediatrico sarcomi ossei (Asaftei)
- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo: Sarcomi ultra rari dell'osso dalla presentazione clinica all'outcome (proponente C. Meazza)
- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo: Osteosarcoma e sindromi predisponenti: focus sulla terapia, tossicità ed outcome (proponente C. Meazza)
- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo: Neurotossicità indotta da HD IFO nei pazienti affetti da OS e EW trattati con i protocolli AIEOP-ISG OS2, AIEOP-ISG EW1 ed EW2 (proponente A. Tamburini)
- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo e prospettico: Osteosarcoma in recidiva e Regorafenib (proponente E. Tirtei)
- Studio osservazionale multicentrico prospettico (trasversale GdL Psicologia AIEOP): Analisi dello stato psicologico e delle esigenze dei pazienti pediatrici affetti da sarcoma osseo e dei loro caregiver, dalla diagnosi all'off-therapy (proponente G. Zucchetti)

Verbale Riunione

Data 27-27/28.11.2025

- Ruolo dei polimorfismi genetici nella suscettibilità alla cardiotoxicità indotta da trattamento nei sarcomi dell'osso (M Serra, M Rabusin)
- Studio cardiotoxicità (N Bertorello)

Discussione:

Sono state presentate le seguenti comunicazioni scientifiche:

- **K. Scotlandi (IOR Bologna)**

Il pathway cGAS/STING come regolatore della risposta immuno-mediata ai PARP-inibitori nel Sarcoma di Ewing.

Presentati dati innovativi sul ruolo dell'asse cGAS/STING nella modulazione della risposta immunitaria anti-tumorale e nella sensibilità ai PARP-inibitori, evidenziando implicazioni traslazionali per combinazioni terapeutiche future.

- **M. Serra (IOR Bologna)**

Farmacogenomica e modelli 3D organo-specifici per studi di osteoncologia, sarcomi e terapie bersaglio.

Presentati modelli 3D organo-specifici per studi farmacologici nei sarcomi ossei, con un focus sulle potenzialità farmacogenomiche per individuare nuove combinazioni terapeutiche personalizzate.

- **E. Tirtei / F. Riccardo (OIRM-UniTo)**

Immunologia comparata dei tumori e prospettive vaccinali anti-CSPG4 nell'osteosarcoma.

Illustrati modelli comparativi e potenzialità della vaccinazione anti-CSPG4 nel modulare la risposta immunitaria e migliorare il controllo della malattia.

- **C. Chiodoni (INT Milano)**

Modelli murini immune-competent per accelerare lo sviluppo di terapie innovative nei sarcomi ossei pediatrici

Sono stati illustrati i dati sull'effetto della trabectedina sull'immunità anti-tumorale (aumento infiltrato T CD8, sinergia con anti-PD1), i dati emergenti sul ruolo del gene ZEB1 come orchestratore di aggressività tumorale e immunosoppressione ed i studi preliminari sul target B7-H3 per CAR-T nei sarcomi ossei

- **M. Calvani (Meyer Firenze)**

Sarcoma di Ewing: approccio multiparametrico e ruolo del recettore β 3-adrenergico come target terapeutico e marcatore prognostico.

Sono mostrati dati che evidenziano il ruolo del recettore β 3-AR nella risposta allo stress ossidativo e la sua capacità di modulare metabolismo cellulare, la risposta all'ipossia (HIF-1 α), ferroptosi e invasività con un focus sulle potenzialità del β 3-AR come marker diagnostico/prognostico e target farmacologico.

- **C. Mazzanti / F. Lessi (Pisa)**

Approcci innovativi su osteosarcoma: CTC, riposizionamento farmaci e prospettive traslazionali.

Sono stati presentati i modelli avanzati basati su CTC, organoidi e colture patient-derived, il progetto TOSCANO per correlare necrosi tumorale e dinamiche delle CTC, l'utilizzo dell'algoritmo CellHit per predire sensibilità farmacologiche e riposizionare farmaci attivi in OS e le validazioni su tessuti derivati da pazienti e le loro potenzialità cliniche.

- **G. Beccaro (Padova)**

Valore prognostico della malattia minima disseminata nel Sarcoma di Ewing.

Sono stati presentati dati che dimostrano che la positività dei trascritti di fusione tramite ddPCR è un fattore prognostico negativo, anche nei pazienti M0. Inoltre è stato sviluppato un pannello di geni (CAV1, CAV2, GLCE, TMEM47, TNC) per stratificare i pazienti fusion-negative.

Ore 12:45 – 13:30 | Discussione Collaborazioni

Si è sviluppato un ampio dibattito orientato al rafforzamento delle sinergie tra i diversi centri della rete AIEOP, con particolare attenzione alla necessità di armonizzare i modelli preclinici e sviluppare linee progettuali comuni.

È stato ribadito il ruolo fondamentale dell'uniformità nella processazione del materiale biologico destinato a studi genomici, trascrittomici, proteomici e multimodali, in conformità con le recenti linee guida internazionali pubblicate in ambito europeo e statunitense. Tale uniformità è considerata essenziale per garantire qualità, confrontabilità e riproducibilità dei risultati delle ricerche collaborative.

Nel corso della discussione è stato concordato di costituire un gruppo di lavoro dedicato, con il compito di definire procedure condivise e implementare le indicazioni emerse. Come primo passo operativo, si procederà alla creazione di una mailing list comprendente tutti i partecipanti presenti alla sessione, così da avviare la pianificazione delle attività e la definizione delle priorità progettuali.

Inoltre sulla presentazione della dott.ssa Beccaro è stato inoltre ribadito durante la discussione che la valutazione midollare alla diagnosi non è più considerata un elemento vincolante per la definizione diagnostica del Sarcoma di Ewing. Studi recenti hanno infatti evidenziato una superiorità della PET-TC nella valutazione dell'estensione di malattia rispetto all'esame midollare tradizionale. La sola positività midollare minima alla diagnosi non modifica la stadiazione né l'outcome, e non comporta la classificazione del paziente come metastatico qualora rappresenti l'unico riscontro di malattia secondaria. Nei futuri protocolli europei, la valutazione midollare non sarà più prevista obbligatoriamente alla diagnosi, venendo generalmente riservata ai casi in cui sia prevista l'apertura di studi ancillari specifici.

Ore 14:15 – 18:00

Malattia localizzata

ISG Os2 Oss – presentazione + discussione (Asaftei)

Nel corso della sessione sono stati presentati gli aggiornamenti relativi allo studio AIEOP/ISG OS2-Oss, che attualmente vede 16 centri attivi su 18, con un accrual significativamente inferiore rispetto al potenziale reale di arruolamento. Dai dati presentati emerge:

- 30% di dati mancanti nelle CRF
- una criticità rilevante nel rapporto tra pazienti Poor Responder (PR) e Good Responder (GR), con una percentuale di PR non comparabile ai dati storici degli studi ISG OS2 ed EURAMOS;
- la presenza di numerose modulazioni di terapia non adeguatamente documentate o non chiaramente riportate, che compromettono l'analisi dell'aderenza ai protocolli e la valutazione dell'outcome;
- dati preliminari di outcome che mostrano risultati peggiori nei PR rispetto ai benchmark storici, rendendo essenziale migliorare la completezza e la qualità dei dati raccolti.

Durante la discussione è stata ribadita con forza la necessità di una compilazione accurata, completa e tempestiva delle CRF, al fine di migliorare la qualità del dataset e consentire analisi statistiche affidabili. Sono inoltre emerse osservazioni relative all'esigenza di migliorare la qualità delle CRF cartacee, che attualmente presentano alcune criticità strutturali. Il dott. Asaftei si è assunto l'impegno di rivedere e correggere tali strumenti nel più breve tempo possibile, così da facilitare la raccolta dei dati e ridurre il rischio di errori di compilazione.

Nota post-riunione: la revisione delle CRF è attualmente in corso e le nuove versioni saranno disponibili a partire dalla prossima settimana. Per questo motivo verrà richiesto ai centri di utilizzare esclusivamente i modelli aggiornati per tutte le future compilazioni e per eventuali integrazioni dei dati già trasmessi.

Il prossimo aggiornamento sui dati è previsto nell'arco di 4–6 mesi.

FOSTER-CabOs – Presentazione + discussione (Ibrahim)

Presentato lo studio internazionale FOSTER-CabOs, trial randomizzato di fase III, in doppio cieco, che confronta cabozantinib vs placebo come trattamento di mantenimento per 12 mesi nei pazienti con osteosarcoma dopo terapia standard.

Criteri di inclusione: osteosarcoma ad alto grado confermato, completamento del trattamento di prima linea, malattia in remissione completa o stabile, adeguate condizioni cliniche e funzionali.

Stato regolatorio: Parte 1 sottomessa; Parte 2 in preparazione. In attesa di feedback CTIS, autorizzazioni previste tra dicembre

Verbale Riunione

Data 27-27/28.11.2025

2025 e gennaio 2026.

Criticità aperte: finanziamento limitato per l'Italia, necessità di SOP per G1/G2, costi elevati per assicurazione/monitoraggio/distribuzione farmaco, obbligo che i WP-leaders risiedano in specifici paesi UE.

Il Rizzoli si è reso disponibile a coprire alcune attività cruciali (assicurazione, coordinamento, monitoraggio, logistica farmaco).

Coinvolti 9 centri italiani, con una previsione di 52 pazienti arruolabili nella fase nazionale del progetto.

ISG Ew Oss - presentazione + discussione (Luksch)

E' stato presentato l'aggiornamento dello studio ISG Ew-Oss, basato sull'analisi delle CRF pervenute fino al 7 novembre 2025. È stato evidenziato che l'arruolamento procede in modo eterogeneo tra i centri, con una significativa variabilità annuale. La coorte presenta un'età mediana di 15 anni (range 4 mesi-72 anni), con un'ampia distribuzione delle sedi primitive e delle caratteristiche molecolari alla diagnosi.

È stato illustrato lo schema di induzione VDC/IE compresso, applicato con una mediana di 145 giorni per completare i 9 cicli previsti, con tempi leggermente inferiori nei pazienti pediatrici rispetto ai giovani adulti. Sono state riportate le modalità di consolidamento, gli approcci locali (chirurgia e radioterapia, inclusa la protonterapia in otto pazienti) e le valutazioni di necrosi post-induzione.

Sono stati presentati anche i dati di tossicità di particolare rilievo; come nel protocollo ISG OS2 Oss anche in questo protocollo ci sono delle percentuali importanti di dati mancanti di tossicità.

Nelle conclusioni, sono state sottolineate criticità importanti: la probabile incompletezza del dataset, l'invio parziale delle CRF da parte di alcuni centri e la necessità urgente di completare le informazioni mancanti. È stato ribadito che lo schema compresso appare fattibile anche nei giovani adulti, ma che l'interpretazione degli outcome richiede un set di dati completo e uniforme da tutti i centri partecipanti.

Sono inoltre emerse osservazioni sulla necessità di migliorare la qualità delle CRF cartacee.

Inter Ewing 1 - presentazione + discussione (Luksch, Cammelli, Vennarini)

Il Dott. Luksch ha delineato l'architettura complessiva del protocollo Inter-Ewing 1, che prevede tre randomizzazioni indipendenti focalizzate su elementi distintivi del trattamento: Random A ($\pm$ regorafenib nella malattia metastatica), Random B (diverse dosi di radioterapia locale) e Random C ($\pm$ terapia metronomica di mantenimento). L'endpoint primario è l'EFS. Sono stati inoltre discussi gli aspetti chemioterapici, il confronto tra l'esperienza EE2012 e quella ISG/AIEOP/SSG sulla terapia locale, e lo stato degli studi ancillari, incluso il trial REGO-INTER-EWING 1, che ha confermato la buona tollerabilità della combinazione regorafenib + VDC/IE con MTD a 82 mg/m².

La Dott.ssa Cammelli ha illustrato l'attività del Radiotherapy Working Group di Inter-Ewing 1, che ha svolto sette incontri online finalizzati all'armonizzazione dei criteri di randomizzazione radioterapica, alla definizione dei volumi bersaglio, dei principi dosimetrici, dei vincoli agli organi a rischio e delle indicazioni al trattamento. Sono state riepilogate le indicazioni alla radioterapia definitiva, post-operatoria e pre-operatoria, con particolare attenzione ai casi inoperabili, alle resezioni marginali e ai volumi tumorali pelvici o spinali superiori a 200 ml.

È stato inoltre sottolineato che la decisione di includere un paziente nella randomizzazione radioterapica rimane affidata alla valutazione multidisciplinare del centro, tenendo conto della risposta alla chemioterapia e della morbidità attesa.

La Dott.ssa Vennarini ha quindi presentato gli aspetti organizzativi e qualitativi del trattamento radiante, inclusa la rete nazionale di protonterapia. È stata ribadita l'obbligatorietà del processo di RTQA per tutti i centri e per tutti i pazienti arruolati nelle randomizzazioni radioterapiche, con revisione centralizzata da parte del team QUARTET. Sono state discusse le raccomandazioni preliminari per l'uso dei protoni e i criteri da considerare (età, sede, dimensioni, operabilità, need di dose escalation).

Infine, sono stati illustrati i due progetti ancillari in sviluppo: valutazione precoce della risposta tramite modificazioni MR-ADC in pazienti inoperabili e studio delle modificazioni del microambiente tumorale e della risposta immunitaria attraverso biopsie pre- e post-RT.

Nel corso della discussione, è stata sollevata una criticità rilevante riguardante l'implementazione del programma QUARTET per la radioterapia, alla luce delle difficoltà già riscontrate in altre patologie. In particolare, è stato evidenziato come la centralizzazione dei processi di revisione e RTQA possa risultare complessa e rallentare l'operatività dei centri partecipanti. Per questo motivo è stata proposta la possibilità di valutare la creazione di un gruppo italiano di revisione centralizzata, garantendo maggiore tempestività, omogeneità di valutazione e una più efficace integrazione dei centri nazionali nel protocollo.

Venerdì 28 novembre 2025

Ore 09:00 – 12:30

Malattia metastatica e aggiornamento Consortium, RegiSarc Ped

OSM+ - presentazione + discussione (Meazza)

La Dott.ssa Cristina Meazza ha presentato l'aggiornamento sullo studio di fase II OSM+, trial multicentrico e randomizzato che valuta l'aggiunta di denosumab al regime MAP nei pazienti con osteosarcoma metastatico di nuova diagnosi. È stato ricordato che lo studio prevede l'arruolamento di 112 pazienti (56 per braccio), con endpoint primario rappresentato dalla EFS a 3 anni, e obiettivi secondari riguardanti OS, sicurezza e fattibilità del trattamento combinato.

Sono stati illustrati i criteri di inclusione ed esclusione, insieme alle procedure di trattamento e al programma di somministrazione di denosumab per 12 mesi. Particolare attenzione è stata dedicata alle attività di revisione centralizzata, che includono l'analisi anatomopatologica, la valutazione dell'espressione di RANK/RANKL nel tumore primitivo e nelle metastasi, e la revisione radiologica delle immagini toraciche e delle sedi metastatiche.

Inoltre sono state riportate le criticità emerse durante lo svolgimento dello studio, in particolare lo sbilanciamento nella randomizzazione rilevato nel febbraio 2025, che ha comportato la sospensione immediata dell'arruolamento, la sostituzione del modulo IRT, e il passaggio della gestione eCRF da CINECA a DataRiver. È stato sottolineato che i nove pazienti già inclusi restano validi e che una nuova lista di randomizzazione permetterà il riequilibrio del rapporto 1:1 nei successivi arruolamenti.

La presentazione si è conclusa con un richiamo all'importanza della centralizzazione prevista e del completamento dei dati

rEECur - presentazione + discussione (Cesari)

È stato presentato l'aggiornamento sul trial internazionale rEECur, uno studio randomizzato di confronto tra diversi regimi chemioterapici per il trattamento del Sarcoma di Ewing recidivato oppure refrattario. È stato ricordato che lo studio è attivo dal 2014 e che, sulla base delle analisi comparative, vari regimi sono stati progressivamente chiusi perché risultati meno efficaci, lasciando come braccio attualmente più performante HD IFO vs HD IFO-L.

È stato presentato l'andamento dell'arruolamento internazionale e nazionale aggiornato a ottobre 2025, con evidenza delle diverse velocità di attivazione dei centri italiani. Da segnalare alcune criticità operative: in particolare, la mancata adesione dell'INT adulti all'emendamento IFO vs IFO-L, che ha comportato la chiusura del centro, e l'assenza di una copertura economica per l'assicurazione dei pazienti.

RegisarcPED - presentazione + discussione (Campanacci, Piana, Pellegrino)

È stato presentato un aggiornamento del registro REGi-SARC-PED, un archivio multimediale multicentrico dedicato alla chirurgia ricostruttiva nei pazienti pediatrici affetti da sarcomi dell'apparato muscolo-scheletrico.

L'obiettivo primario dello studio è la creazione di un database strutturato, in grado di raccogliere informazioni cliniche, pianificazioni pre-operatorie, dettagli chirurgici, eventi avversi ed esito delle ricostruzioni effettuate dal 2000 in poi nei pazienti pediatrici. Tra gli obiettivi secondari, sono stati richiamati la standardizzazione della gestione dei dati, il supporto alla pianificazione chirurgica tramite consultazione dell'archivio e la possibilità di sviluppare analisi comparative e valutazioni dei costi delle diverse tecniche ricostruttive.

È stato inoltre sottolineata l'importanza della condivisione tra centri di riferimento, evidenziando come la rarità dei casi renda essenziale unire le esperienze per favorire scelte chirurgiche informate, migliorare la continuità di cura nei pazienti che necessitano revisioni e offrire memoria storica ai giovani chirurghi in formazione. È stato riportato che il numero complessivo dei casi potenzialmente inseribili supera le 1400 ricostruzioni.

Sono state infine discusse le principali criticità operative: necessità di data manager dedicati, standardizzazione dei consensi e delle procedure, continuità nell'inserimento dei dati e coordinamento tra i centri per garantire una reale integrazione dell'archivio. Inoltre è stato ribadito il valore strategico del progetto per lo sviluppo di conoscenze condivise e per il miglioramento a lungo termine degli esiti chirurgici nei pazienti pediatrici con sarcoma osseo.

FOSTER Consortium: stato dell'arte, aggiornamento post Varsavia + discussione (Palmerini, Tirtei, Meazza, Staals)

È stato presentato un aggiornamento sulle attività del FOSTER Consortium, con particolare attenzione all'avanzamento del WP3 dedicato ai trial per la recidiva dell'osteosarcoma. È stata illustrata la revisione sistematica dei fattori prognostici alla

Verbale Riunione

Data 27-27/28.11.2025

recidiva, che ha identificato nove parametri di rilievo, tra cui l'intervallo libero da malattia, sede, numero e dimensioni delle lesioni, resecabilità, età, sesso, fosfatasi alcalina e risposta alla chemioterapia. La metanalisi ha confermato che le metastasi polmonari bilaterali sono associate a prognosi peggiore, mentre un intervallo libero da malattia superiore a 24 mesi e la resezione completa rappresentano elementi prognostici favorevoli.

È stato ribadito che tali fattori devono orientare la progettazione dei futuri studi clinici, in particolare per quanto riguarda la stratificazione per resecabilità, carico metastatico e intervallo libero da malattia. È emersa inoltre la necessità di standardizzare i regimi chemioterapici utilizzati, data la significativa eterogeneità riscontrata negli studi retrospettivi, che limita la comparabilità degli outcomes.

Sono state quindi presentate le proposte preliminari per un trial internazionale sulla prima recidiva di osteosarcoma. Il modello discusso prevede la distinzione dei pazienti in base alla completezza del trattamento locale (CR vs non-CR) e la loro allocazione in diversi bracci terapeutici, comprensivi di nuovi farmaci e combinazioni sperimentali. Sono state valutate anche varianti che includono fasi neoadiuvanti, periodi di osservazione in sottogruppi favorevoli e l'integrazione di coorti non randomizzate come potenziali controlli basati su real-world data.

È stato inoltre sottolineato il ruolo centrale della componente biologica: per tutti i pazienti saranno richiesti campioni di sangue e tessuto, con l'obiettivo di definire firme molecolari, come G1/G2, e identificare biomarcatori prognostici e predittivi utili alla personalizzazione del trattamento.

Euro Ewing Consortium – aggiornamento + discussione (Luksch, Palmerini)

Nelle presentazioni dedicate all'Euro Ewing Consortium (EEC) è stato illustrato il ruolo crescente della rete europea nel coordinamento degli studi clinici, traslazionali e preclinici sul Sarcoma di Ewing. È stato ricordato che l'EEC rappresenta oggi un'infrastruttura condivisa per protocolli clinici, attività educative, networking internazionale e informazione ai pazienti.

Un'attenzione particolare è stata rivolta alla costituzione e organizzazione dell'EEC Biology Group. Il gruppo si articola in un comitato esecutivo e in Project-Driven Groups (PDG), con l'obiettivo di sviluppare iniziative collaborative, presentare candidature a bandi competitivi e costruire un'interazione più stretta tra ricerca di base, biomarcatori, immunoterapia, liquid biopsies e modelli preclinici.

È stato inoltre illustrato il collegamento tra il Biology Group e il nuovo gruppo strategico "NEWTS – New Ewing Therapeutic Strategy", che mira a integrare linee guida, revisione sistematica delle evidenze, armonizzazione dei processi, sviluppo di biomarcatori, strategie industriali e collaborazioni transatlantiche, con l'obiettivo di definire percorsi condivisi per l'avanzamento di nuovi trattamenti verso la sperimentazione clinica.

Il gruppo ha già avviato la programmazione dei primi incontri tematici, in particolare sulle liquid biopsies, e sta sviluppando un framework per facilitare lo scambio di dati, la valutazione dei progetti e il supporto tecnico-scientifico alle proposte di grant dei membri EEC. È stata sottolineata l'importanza di criteri preclinici comuni per il passaggio alle fasi cliniche, in coordinamento con il NEWTS e con altri gruppi internazionali dedicati al Sarcoma di Ewing (FOSTER, COG).

Aggiornamento e discussione protocolli retrospettivi (con sentito ringraziamento alla dott.ssa Giulia Stabile e alla dott.ssa Celeste Cagnazzo per il prezioso contributo offerto alla discussione e per il supporto scientifico e organizzativo)

È stato presentato il Regolamento del GdL Sarcomi Ossei AIEOP relativo all'accesso e all'utilizzo dei dati provenienti dai registri e dai database nazionali. Sono stati illustrati i requisiti necessari per la presentazione delle richieste, le procedure di approvazione e le norme di authorship, ribadendo che l'accesso è consentito esclusivamente ai ricercatori e ai centri che hanno contribuito alla generazione dei dati, e che ogni pubblicazione richiede l'autorizzazione preventiva del GdL.

Successivamente sono stati illustrati due studi osservazionali multicentrici comparativi: il progetto Coccoli-Luksch sul Sarcoma di Ewing, che analizzerà 744 pazienti arruolati nei protocolli ISG/SSG III-IV ed EW1-EW2; e lo studio Micolini-Ibrahim sull'osteosarcoma, che esaminerà 696 pazienti dei protocolli OS1, OS2 e Oss per valutare differenze cliniche e prognostiche tra le fasce d'età 0-18 e 19-39 anni. È stato ribadito che, data la difficoltà di reperire dati dettagliati, sarà opportuno concentrarsi sulle variabili più rilevanti e facilmente recuperabili, anche alla luce della letteratura esistente. Entrambi gli studi saranno condotti come iniziative congiunte AIEOP/ISG, con ulteriore confronto necessario sulla fattibilità regolatoria. È stata inoltre avanzata la proposta, ritenuta interessante, di configurare le analisi come rielaborazione di dati già pubblicati (confronto storico), evitando così la necessità di nuove valutazioni etiche, proposta che richiederà un confronto con le segreterie competenti.

È stato quindi presentato il Registro Pediatrico Sarcomi Ossei (PltBoS Reg), studio osservazionale ambispettico no-profit dedicato alla raccolta standardizzata dei dati clinici, terapeutici, genomici e di follow-up dei pazienti pediatrici diagnosticati in Italia dal 1989. Il registro, attualmente in fase di revisione da parte del GdL ristretto, avrà come sponsor AIEOP e come centro coordinatore Torino, e costituirà la base per analisi longitudinali e collaborazioni internazionali.

La dott.ssa Meazza ha presentato due studi osservazionali retrospettivi: uno dedicato ai sarcomi dell'osso ultra rari (UPS, LMS, FS), finalizzato a descrivere istologie, trattamenti e outcomes; e uno rivolto ai pazienti con osteosarcoma associato a sindromi predisponenti, con particolare attenzione a tossicità e gestione terapeutica. È stata inoltre discussa una survey di fattibilità condotta su 14 centri AIEOP. Entrambi gli studi avranno sponsor AIEOP e la proposta condivisa è di svilupparli come

Verbale Riunione

Data 27-27/28.11.2025

studi di registro, sfruttando le CRF del nuovo registro nazionale per ridurre l'onere burocratico e completare i dati mancanti.

La proposta della dott.ssa Tamburini sulla neurotossicità indotta da ifosfamide ad alte dosi (HD-IFO), non presentata direttamente per motivi organizzativi, è stata comunque discussa. Lo studio retrospettivo multicentrico prevede l'analisi di frequenza, modalità di insorgenza, fattori predisponenti, associazioni farmacologiche e impatto clinico nei pazienti trattati dal 2010 al 2025. È stata avanzata la proposta, da parte della dott.ssa Cagnazzo, di valutare la trasformazione del progetto in uno studio di tipo farmacologico, così da snellire gli aspetti regolatori.

La dott.ssa Tirtei ha illustrato lo studio retrospettivo-prospettico sull'uso del regorafenib nell'osteosarcoma avanzato, che integra valutazioni cliniche con analisi trascrittomiche, studio dei miRNA contenuti nelle EVs e analisi dei polimorfismi genetici correlati a tossicità e risposta. Lo studio sarà sponsorizzato da AIEOP, con centro coordinatore Torino. Anche in questo caso

si consiglia la predisposizione della documentazione come studio osservazionale farmacologico.

Il gruppo di psicologia AIEOP, coordinato dalla dott.ssa Zucchetti e con presentazione del dott. Giordano, ha introdotto lo studio prospettico multicentrico dedicato alla valutazione longitudinale dello stato psicologico dei pazienti pediatrici e dei loro caregiver dalla diagnosi al follow-up a tre anni. Il progetto prevede questionari e interviste in quattro momenti temporali e ha già raccolto l'adesione preliminare di numerosi centri AIEOP. Lo studio sarà sponsorizzato da AIEOP e costituisce un'attività trasversale tra GdL Psicologia e GdL Sarcomi Ossei.

I dott. Rabusin e Serra hanno presentato una proposta di studio dedicata al ruolo dei polimorfismi genetici nella suscettibilità alla cardiotossicità indotta da antracicline nei pazienti affetti da sarcoma osseo. La progettualità prevede la selezione degli SNPs più rilevanti sulla base della letteratura internazionale e dell'esperienza maturata negli studi ematologici, con l'obiettivo di definire un approccio metodologico condiviso tra i centri, anche attraverso l'utilizzo dei campioni biologici già raccolti in iniziative precedenti, come SargenIta (proposta dott.ssa Tirtei). È stata inoltre avanzata la possibilità di implementare un modello di genotyping decentralizzato, supportato da SOP uniformi, così da garantire standard analitici omogenei e favorire una raccolta organica dei dati su scala nazionale.

La dott.ssa Bertorello, in collaborazione con la dott.ssa Mura, ha quindi presentato l'analisi della survey sulla cardiotossicità, dalla quale sono emerse le principali priorità cliniche e organizzative indicate dai centri AIEOP. Sulla base delle risposte raccolte, è stato definito un percorso di lavoro strutturato per aree tematiche, finalizzato alla produzione di raccomandazioni nazionali condivise riguardo alla valutazione cardiologica dalla diagnosi fino al follow-up a lungo termine nei pazienti con sarcoma osseo. Considerata l'elevata partecipazione, ogni gruppo tematico sarà composto dai membri che hanno espresso la volontà di contribuire, così da garantire rappresentatività multidisciplinare e una costruzione condivisa dei documenti finali.

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