



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Adult Cancers
(ERN EURACAN)



Osteoncology Center

Padova, November 14th, 2017

Toni Ibrahim, BSc,MD,PhD
Osteoncology and Rare Tumors Center
IRCCS-IRST, Meldola, Italy



VI CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI OSTEONCOLOGIA (ISO)

Padova, 14-15 Novembre 2017
PALAZZO ZACCO

Presidenti: D. Santini, V. Zagonel

Comitato Scientifico ISO: A. Berruti, F. Bertoldo, N. Calipari, R. Casadei, T. Ibrahim, G. Lanzetta

Responsabili Scientifici: A. Brunello, S. Zavato

NATIONAL PROJECT: MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO PATIENTS WITH BONE METASTASES

D Amadori- PF Conte- S Cascinu

2000

2017

National training courses

2002 Bologna, Rome 2003 Naples, Bologna 2004 Naples, Florence

Publications: 3 books

2003 - 2011

National training and practical courses in Osteoncology
(Modena – Forlì- Roma- Verona- others)

Course
in Osteoncology

2003 - 2005

II level University Masters in Osteoncology
(Modena/Bologna/Forlì)

Masters/PhD
in Osteoncology

2009-2017

PhD in Osteoncology (Campus Roma)

Establishment of Osteoncology Center

Establishment of Osteoncology field



**Italian Bone
Metastases
Data Base
2014**

**Multidisciplinary
Osteoncology
School 2016**

Oncologist

**Dedicated
Nurse**

Radiotherapist

**Palliative Care
Expert**

**Orthopedic
Specialist**

**Neurological
surgeon**

Radiologist

Physiatrist

**Nuclear Medicine
Physician**

Psychologist

Endocrinologist

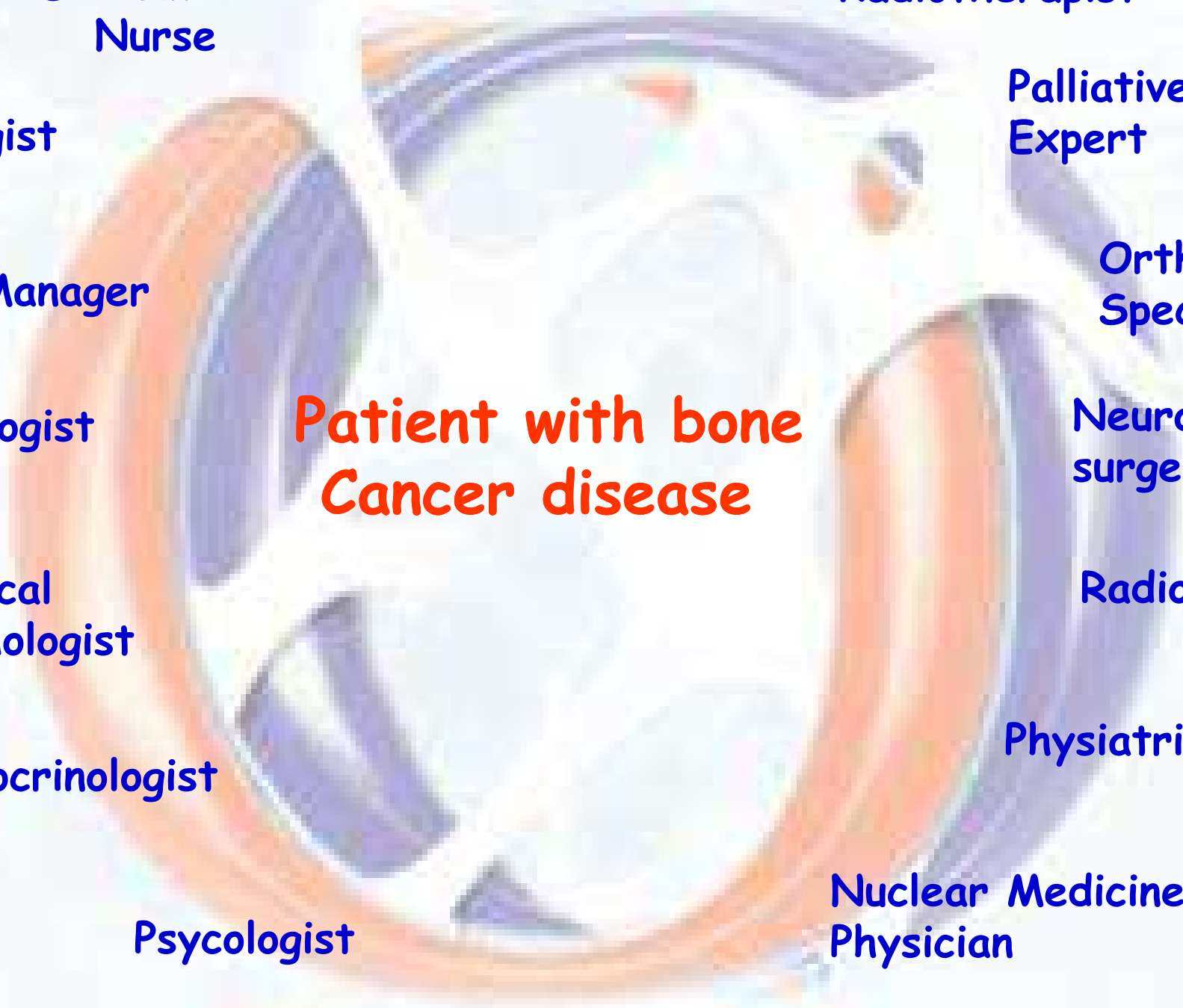
**Clinical
Pathologist**

Pathologist

Data Manager

Biologist

**Patient with bone
Cancer disease**







SSD Centro di Osteoncologia, Tumori Rari e Testa Collo

Osteoncologia:

- ❖ Tumori primitivi
- ❖ metastasi ossee
- ❖ mantenimento della salute dell'osso in pazienti oncologici in trattamento

20 gennaio 2005

Tumori rari:

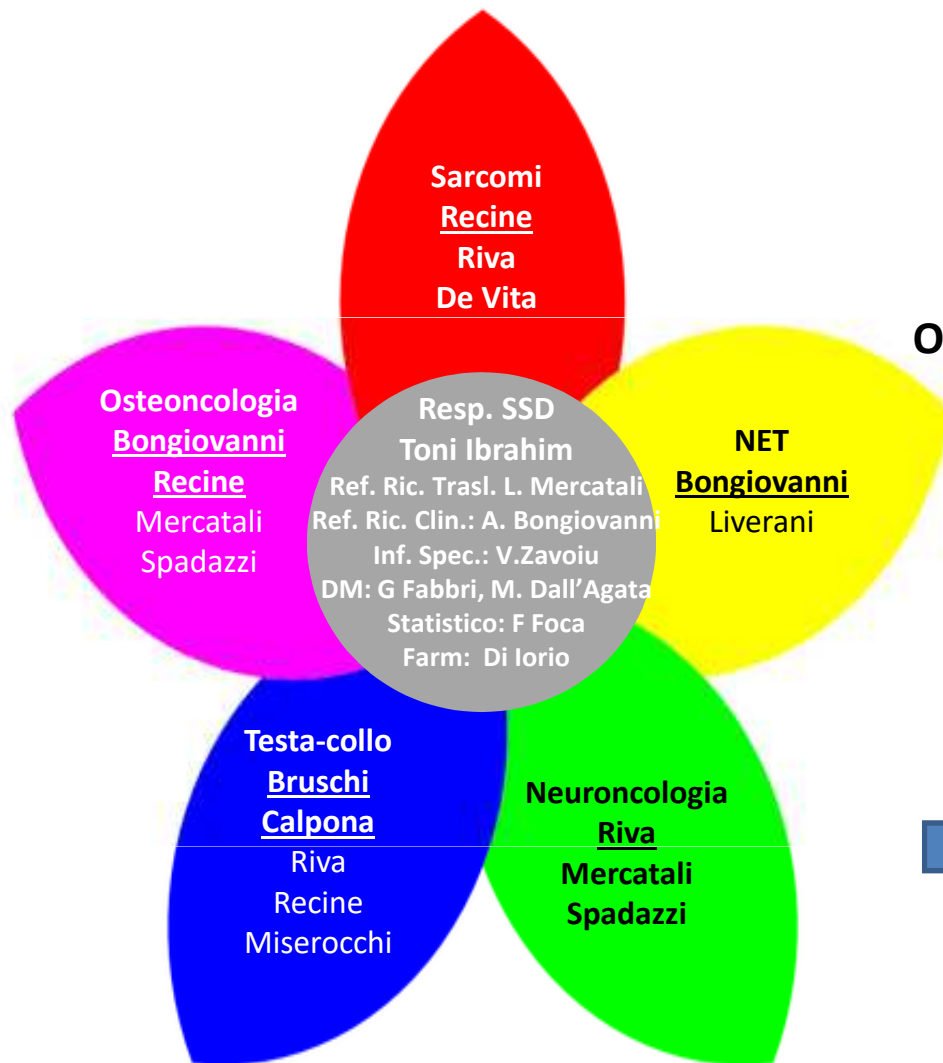
- ❖ Sarcomi
- ❖ Tumori neuroendocrini e delle ghiandole endocrine
- ❖ Tumori della testa e del collo
- ❖ Tumori cerebrali



**Centro di
Eccellenza
2017/2019**

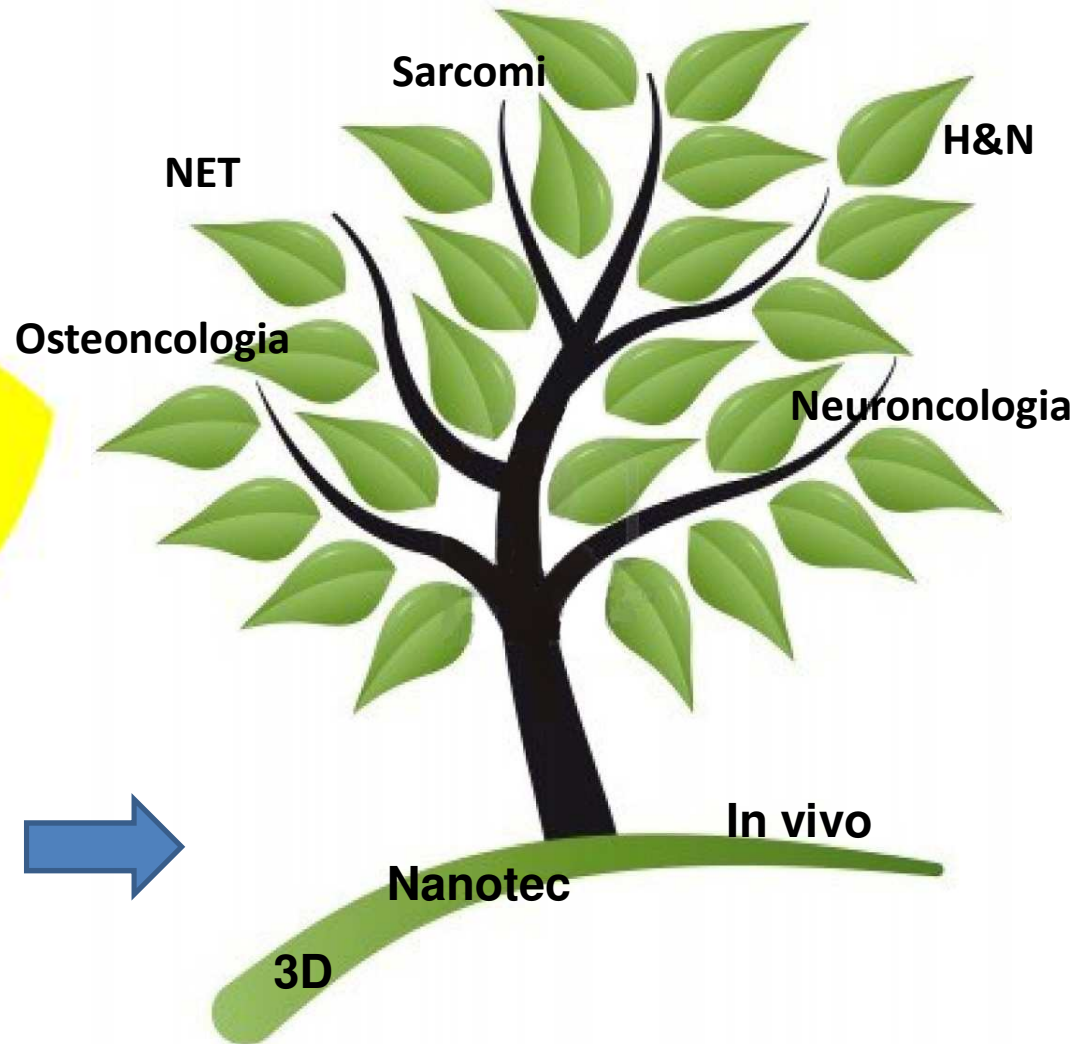
Centro di Osteoncologia, Tumori Rari e Testa Collo (CDO-TR)

Radici più robuste.... Pronti per la seconda fase



I fase 2012-2017:

- Missioni ricercatori di lab presso partner europei ed internazionali per acquisire expertise e tecnologia
- Organizzazione del gruppo CDO-TR

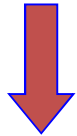


II fase 2018-2022:

Programma promozione Assistenza,
Ricerca e Formazione in Osteoncologia,
Tumori Rari e Testa Collo

Osteoncology Center

Assistance



- **Osteoncology**
primitive tumors
bone mets
CTIBL

(Mono and Multidisciplinary)

Research



- **Translational**
- **Clinical**

Training

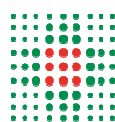


- **Professionists**
- **Population**



**Centro di
Eccellenza
2017/2019**

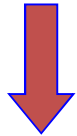
***CDO 12 years of activity
Jan 20th 2005- Jan 20th 2017***



Centro di Osteoncologia, Tumori Rari e Testa Collo (CDO-TR)	2011	2012	2013	2014	2015	2016/2017
Pazienti Osteoncologia	593	851	1007	1056	1357	1184/1450
Pazienti Tumori rari + Testa collo	941	1024	1112	1182	1400	1532
Pazienti Totali	1534	1875	2119	2238	2757	2716
Visite monodisciplinari	694	1732	2454	2531	2704	2579
Visite multidisciplinari	328	373	405	657	845	1002
Percentuale pazienti extra AVR (%)	21,43	18,57	19,22	17,74	21,03	22,35
Valutazione del raggiungimento degli obiettivi (%)	100	100	97	99	100	100 /100

Osteoncology Center

Assistance



- **Osteoncology**
primitive tumors
bone mets
CTIBL

(Mono and Multidisciplinary)

Research



- **Translational**
- **Clinical**

Training

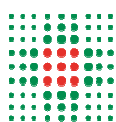


- **Professionists**
- **Population**



**Centro di
Eccellenza
2017/2019**

***CDO 12 years of activity
Jan 20th 2005- Jan 20th 2017***



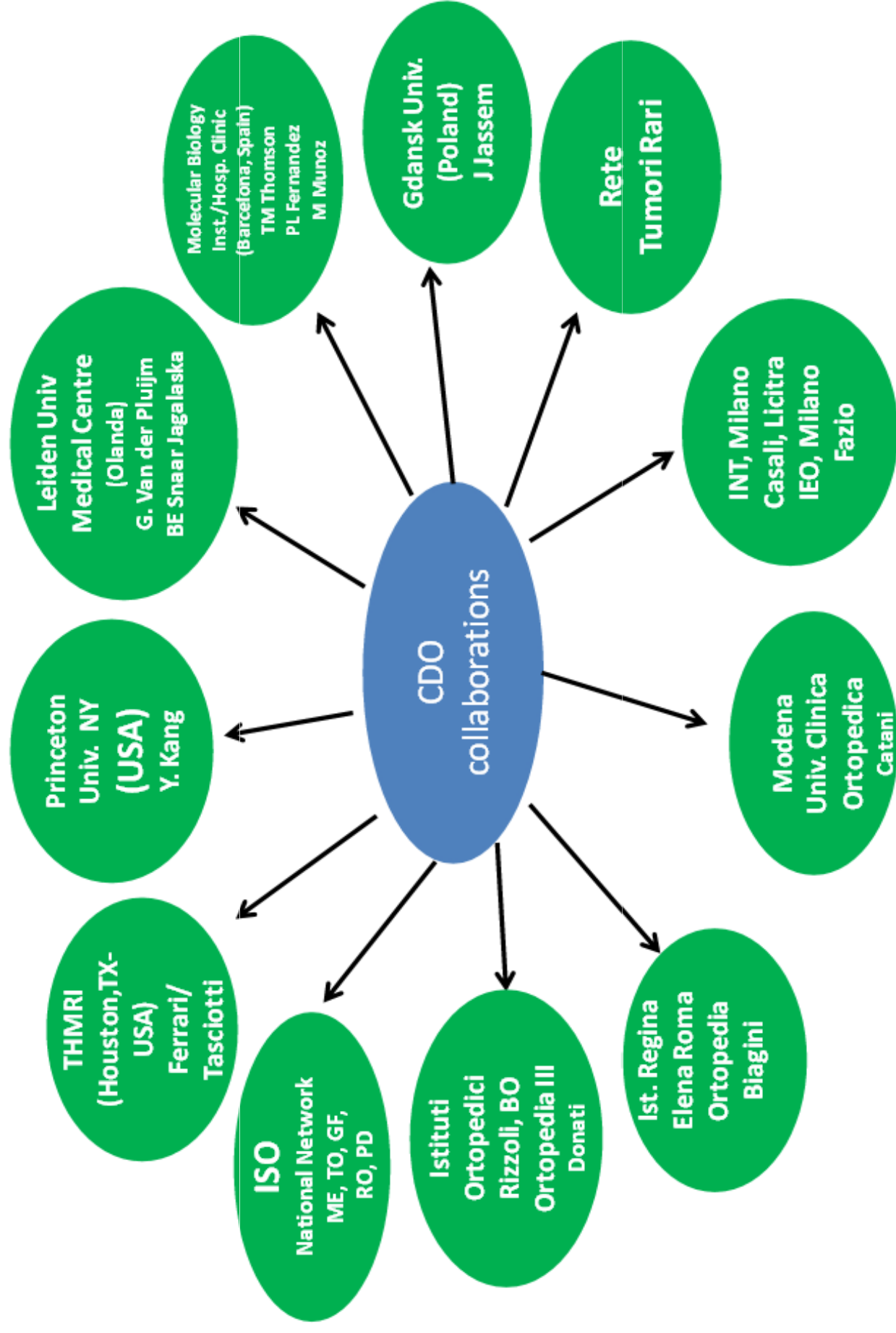
Le linee di ricerca del CDO-TR :

1-Identificazione di marcatori di diagnosi/prognosi/risposta o resistenza ai trattamenti (tissutali, circolanti, in vescicole)

2-Studio del processo di metastatizzazione/ nicchia pre e metastatica/ microambiente/crosstalk cellule tumorali-cellule stromali in vitro/in vivo/nell'uomo.

3-Studi clinici allo scopo di migliorare il trattamento dei pazienti in Osteoncologia e nei Tumori Rari in collaborazione con le rete nazionali ed internazionali

4- Medicina rigenerativa





Princeton University, USA



Ibrahim T. Agosto 2012



**Mercatali L.
Luglio 2013**



**Spadazzi C.
Dic 2015**



Methodist Houston, USA



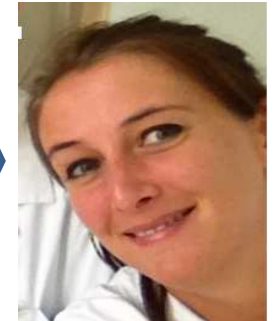
Ibrahim T. Luglio 2012



**Liverani C.
Ott 2012**



**De Vita A.
Ago 2014**



**Liverani C.
Sept. 2016**



Leiden Univ. Netherlands



Ibrahim T. Ottobre 2014



**La Manna F.
Ott 2014**

Role of RANK, RANKL, OPG, and CXCR4 Tissue Markers in Predicting Bone Metastases in Breast Cancer Patients

Toni Ibrahim,¹ Emanuele Sacanna,¹ Michele Gaudio,² Laura Mercatali,¹
Emanuela Scarpi,³ Wainer Zoli,⁴ Patrizia Serra,¹ Rossana Ricci,¹ Luigi Serra,²
Yibin Kang,⁵ Dino Amadori¹

Clinical Breast Cancer, Vol. xx, No. x, xxx © 2011 Published by Elsevier Inc.

INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 39: 255-261, 2011

Bone metastases detection by circulating biomarkers: OPG and RANK-L

LAURA MERCATALI^{1*}, TONI IBRAHIM^{1*}, EMANUELE SACANNA¹, EMANUELA FLAMINI¹,
EMANUELA SCARPI^{1,2}, DANIELE CALISTRI³, MARIANNA RICCI¹, PATRIZIA SERRA¹,
ROSSANA RICCI¹, WAINER ZOLI³, YIBIN KANG⁴ and DINO AMADORI¹

¹Osteoncology Centre, ²Biostatistics and Clinical Trials Unit, ³Biosciences Laboratory,

Int. J. Mol. Sci. **2013**, *14*, 10683-10693; doi:10.3390/ijms140610683

ONCOLOGY LETTERS 12: 2970-2975, 2016

RANKL: A promising circulating marker for bone metastasis response

TONI IBRAHIM¹, MARIANNA RICCI¹, EMANUELA SCARPI², ALBERTO BONGIOVANNI¹, ROSSANA RICCI¹,
NADA RIVA¹, CHIARA LIVERANI¹, ALESSANDRO DE VITA¹, FEDERICO LA MANNA¹, DEVIL OBOLDI³,
PATRIZIA SERRA², FLAVIA FOCA², LORENZO CECCONETTO⁴, DINO AMADORI⁴ and LAURA MERCATALI¹

¹Osteoncology and Rare Tumors Center;

²Unit of Biostatistics and Clinical Trials; ³Radiology Unit; ⁴Department of Medical Oncology,
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, I-47014 Meldola, Italy

Received July 1, 2015; Accepted July 20, 2016

Collaborazioni IRST-Princeton

Nat Cell Biol. 2012 November ; 14(11): 1212–1222. doi:10.1038/ncb2607.

Elf5 inhibits epithelial mesenchymal transition in mammary gland development and breast cancer metastasis by transcriptionally repressing Snail2/Slug

Rumela Chakrabarti^{1,2}, Julie Hwang^{1,#}, Mario Andres Blanco^{1,#}, Yong Wei¹, Martin Lukačičin¹, Rose-Anne Romano², Kirsten Smalley², Song Liu³, Qifeng Yang^{4,5,6}, Toni Ibrahim⁷, Laura Mercatali⁷, Dino Amadori⁷, Bruce G. Haffty^{4,5}, Satrajit Sinha^{2,*}, and Yibin Kang^{1,5,*}

Δ Np63 promotes stem cell activity in mammary gland development and basal-like breast cancer by enhancing Fzd7 expression and Wnt signalling

Rumela Chakrabarti¹, Yong Wei¹, Julie Hwang¹, Xiang Hang¹, Mario Andres Blanco^{1,2}, Abrar Choudhury¹, Benjamin Tiede¹, Rose-Anne Romano³, Christina DeCoste¹, Laura Mercatali⁴, Toni Ibrahim⁴, Dino Amadori⁴, Nagarajan Kannan⁵, Connie J. Eaves⁵, Satrajit Sinha³ and Yibin Kang^{1,6,7}

Nat cell Biol 2014



Sono state identificate delle molecole coinvolte nel processo di cancerogenesi e di progressione tumorale tramite l'unione di studi di preclinica in vitro/in vivo e di ricerca traslazionale

Collaborazioni IRST-Princeton

Nat Med. ; 17(9): 1101–1108. doi:10.1038/nm.2401.

Direct targeting of Sec23a by miR-200s influences cancer cell secretome and promotes metastatic colonization

Manav Korpai¹, Brian J. Ell¹, Francesca M. Buffa², Toni Ibrahim³, Mario A. Blanco¹, Toni Celià-Terrassa^{1,4}, Laura Mercatali³, Zia Khan^{5,6}, Hani Goodarzi^{1,6}, Yuling Hua¹, Yong Wei¹, Guohong Hu¹, Benjamin A. Garcia¹, Jiannis Ragoussis⁷, Dino Amadori³, Adrian L. Harris², and Yibin Kang^{1,8}

Tumor-Induced Osteoclast miRNA Changes as Regulators and Biomarkers of Osteolytic Bone Metastasis

Brian Ell,¹ Laura Mercatali,^{2,3} Toni Ibrahim,² Neil Campbell,⁴ Heidi Schwarzenbach,⁵ Klaus Pantel,⁵ Dino Amadori,² and Yibin Kang^{1,6,*}

The MicroRNA-23b/27b/24 Cluster Promotes Breast Cancer Lung Metastasis by Targeting Metastasis-suppressive Gene Prosaposin

Received for publication, May 19, 2014, and in revised form, June 16, 2014. Published, JBC Papers in Press, June 25, 2014; DOI 10.1074/jbc.M114.582866

Brian Ell[‡], Qiong Qiu[‡], Yong Wei[‡], Laura Mercatali[§], Toni Ibrahim[§], Dino Amadori[§], and Yibin Kang^{†¶}

J Biol Chemistry 2014



I micro RNA, piccoli acidi nucleici con funzioni regolatorie dell'espressione genica, sono coinvolte nel processo di metastatizzazione



Ricerca clinica sponsorizzata e spontanea non profit:

- 1-A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of radium-223 dichloride vs placebo when administered to patients with metastatic Her 2 neg hormone receptor positive breast cancer with bone metastases treated with standard of care exemestane and everolimus.
- 2- 3 tesla Magnetic Resonance Guided High Intensity Focused Ultrasound (gMR-HIFU) in the treatment of bone metastases from solid.
- 3- Banca dati Nazionale Metastasi Ossee: studio prospettico multicentrico italiano .
- 4-STUDIO HOBEO: VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI LETROZOLO + TRIPTORELINA E LETROZOLO + TRIPTORELINA + ACIDO ZOLEDRONICO NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO ENDOCRINO-RESPONSIVO IN PAZIENTI IN PREMENOPAUSA.
- 5- A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase 3 Study of Denosumab as Adjuvant Treatment for Women with Early-Stage Breast Cancer at High Risk of Recurrence (D-care)
- 6-Studio obama terapia ormonale adiuvante e BoNE HEALTH NEL CARCINOMA della mammella nel maschio.
- 7-Studio Michelle: PREVALENZA DI FRATTURE VERTEBRALI IN DONNE CON CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE CON INIBITORI DELL'AROMATASI.
- 8- Valutazione dell'incidenza di ipocalcemia a breve termine con un nuovo schema di supplementazione con Vitamina D durante trattamento con Denosumab (120 mg) in pazienti con metastasi ossee da tumore mammario e prostatico.

Ricerca di base/ traslazionale spontanea corrente:

- 1- L3P923 (WFn.10L3) Studio dell'interazione tra le cellule del midollo osseo e le cellule tumorali del cancro alla mammella in piattaforme tridimensionali di collagene: nicchia pre/metastatica . RC2013
- 2- L2P1313 (wfn118L2) Sviluppo e validazione di nanosistemi innovativi per la terapia Antitumorale
- 3- L2P1345 (wfn119L2) Device Biomedicati NAnostrutturati per il trattamento e la Rigenerazione del tessuto Osseo metastatico: sviluppo e validazione (progetto BINARIO)
- 4- L3P922 (WFn31L3) Studio dell'impatto della rigidità del substrato nella progressione e nella risposta alle terapie del carcinoma della mammella su scaffolds tridimensionali biomimetici.
- 5- L3P1075 (WFn46L3) Approfondimento dei meccanismi di metastatizzazione e ruolo di marcatori tissutali e circolanti in pazienti con tumore solido e metastasi.
- 6- L3P1033 (WFn.45L3) Sviluppo di un modello traslazionale di xenograft (PDX) di metastasi ossee da tumori solidi, derivate da paziente.
- 7- L3P1032 (WFn.44L3) Sviluppo di un modello traslazionale di xenograft (PDX) di tumori rari derivati da pazienti.
- 8- L2P43- ID1014 (WFn43L2): Attività di farmaci a target biologico/chemioterapici in combinazione di farmaci a target osseo su linee cellulari tumorali della mammella a diverso pattern molecolare.

Italian Bone Metastases Database



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Centro	Responsabile Dr/Prof	Data apertura	n° paz arruolati	Data arruolamento ultimo paziente
IRST Meldola (FC)	Dr. Toni Ibrahim	08/10/2013	232	10/07/2017
Osp. Lugo (RA)	Dr. Enrico Campadelli	14/05/2014	4	29/10/2014
Osp. Rimini (RN)	Dr.ssa Manuela Fantini	06/05/2014	39	21/09/2015
Osp. Vito Fazzi (LE)	Dr.ssa Maria Rosachiara Forcignanò	12/11/2014	27	29/02/2016
Osp. Carpi (MO)	Dr. Fabrizio Artioli	17/02/2014	27	08/06/2017
Policlinico Bari (BA)	Prof. Francesco Silvestris	11/02/2015	42	07/10/2016
Osp. S. Vincenzo Taormina (ME)	Dr. Francesco Ferraù	15/04/2015	4	27/06/2017
AUSL Imola (BO)	Dr. Antonio Maestri	05/05/2015	36	15/11/2016
Osp. Piacenza (PC)	Dr. Luigi Cavanna	16/06/2015	62	26/07/2017
Az. Osp. Benevento (BN)	Dr. Bruno Daniele	25/08/2015	1	05/11/2015
Istituto Tumori Milano (MI)	Dr. Giuseppe Procopio	07/04/2016	20	09/10/2017
AO Ospedali Riuniti di Ancona (AN)	Dr. Rossana Berardi	07/04/2016	8	03/08/2016
Ospedale civile di Legnano (MI)	Dr. Sergio Fava	24/05/2016	1	28/09/2017
TOTALE 503 pazienti al 16 ottobre 2017				
Gli altri centri aperti sono: Policlinico Universitario Campus Biomedico (Roma), IRCCS G. Pascale (NA), Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar (VR), Osp. S. Croce e Carle Cuneo (CN), Osp. Cardarelli (NA), IRCCS ASMN Reggio Emilia (RE), Osp. Treviglio (BG), Policlinico San Matteo (PV), Osp. Belcolle (VT), Osp. Galliera (GE), Aosp Ferrara (FE), Ist. Regina Elena (Roma)				

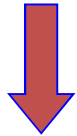
For information about project, please contact:

Alberto Bongiovanni: alberto.bongiovanni@irst.emr.it

Flavia Foca: flavia.foca@irst.emr.it

Osteoncology Center

Assistance



- **Osteoncology**
primitive tumors
bone mets
CTIBL

(Mono and Multidisciplinary)

Research



- **Translational**
- **Clinical**

Training



- **Professionists**
- **Population**



**Centro di
Eccellenza
2017/2019**

***CDO 12 years of activity
Jan 20th 2005- Jan 20th 2017***

Multidisciplinary Osteoncology School

MOS 2016 at *IRST-IRCCS, Meldola*

Objectives

**Promote training in Osteoncology
(bone metastases and bone health):**

- Mono- and multidisciplinary care**
- Translational and clinical research**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISTITUTO
SCIENTIFICO
ROMAGNOLO
PER LO STUDIO E LA CURA
DEI TUMORI



MULTIDISCIPLINARY OSTEONCOLOGY SCHOOL (MOS) 1st INTERNATIONAL TRANSLATIONAL COURSE IN OSTEONCOLOGY



November 11-12, 2016
IRST Meldola (Italy)

Honorary President: *Dino Amadori*
President: *Toni Ibrahim*

1° International Translational Course in Osteoncology, MOS 2016 at *IRST IRCCS, Meldola*



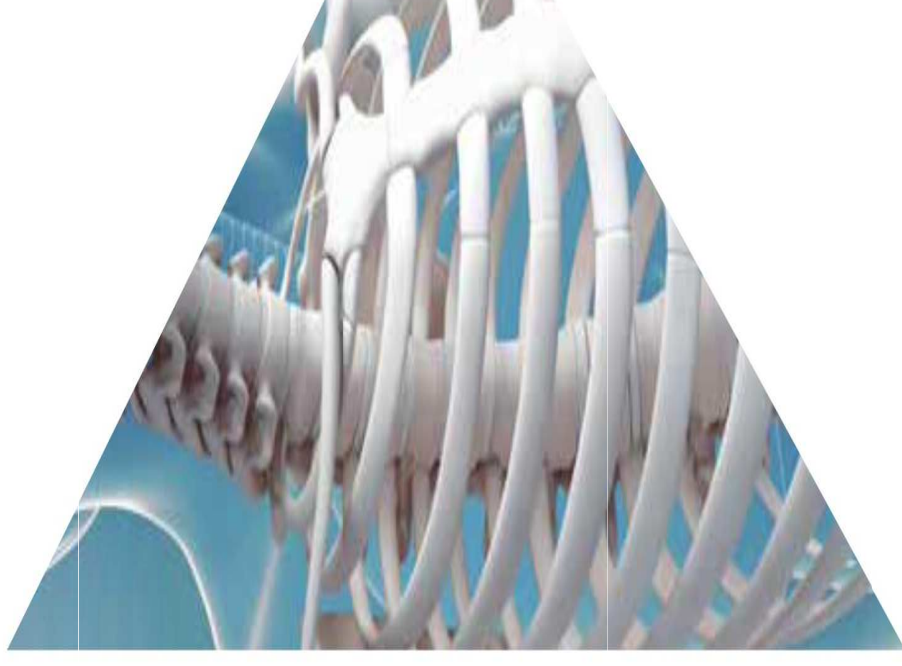


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori
Istituto di Ricerche e Cura a Carattere Scientifico

ISTITUTO
SCIENZE
ROMAGNE
PER LO STUDIO E LA CURA
DEI TUMORI

1° CORSO CLINICO

della Scuola Multidisciplinare di
OSTEONCOLOGIA



MELDOLA (FC)
22-23 Novembre 2017
IRST IRCCS



ISTITUTO
SCIENTIFICO
ROMAGNOLI
PER LO STUDIO E LA CURA
DEI TUMORI



Osteoncology and Rare Tumors Center CDO-TF



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases



Network
Adult Cancers
(ERN EURACAN)



Centro di
Eccellenza

Oncologists:

Alberto Bongiovanni
Davide Bruschi
Sebastiano Calpona
Marina Faedi
Federica Recine
Nada Riva

Lab Researchers:

Laura Mercatali
Chiara Liverani
Alessandro De Vita
Chiara Spadazzi
Giacomo Miserocchi

Data Manager:

Greta Fabbri
Monia Dall'Agata

Specialist Nurse:

Venetia Zavoiu

Statistic:

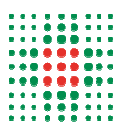
Flavia Foca

Pharmacist:

Valentina Di Iorio

Member and Collaborations:

- National Network of Osteoncology
- National Network of Rare Tumors
- EURACAN (European Reference Network)
- University of Bologna, Milan and Ferrara
- Princeton University, USA
- The Methodist Research Institute, Houston, USA
- Leiden University, The Netherlands



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

SSD Centro di Osteoncologia e Tumori Rari CDO-TR

ISTITUT
SCIENTIFIC
ROMAGNOL
PER LO STUDI
E LA CURA
DEI TUMORI

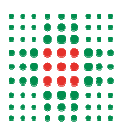


CDO-M1

components:

Roberto Casadei
Cristina Falasconi
Laura Fabbri
Elisabetta Sansoni
Romina Rossi
Francesca Brandolini
Devil Oboldi
Danila Diano
Luca Tontini
Simona Micheletti
Federica Matteucci
Riccardo Galassi
Andrea Moretti
Stefano Severi
Paola Caroli
Lorenzo Fantini
Monica Celli
Annarita Ianniello
Silvia Nicolini
Giorgio Lofrese

GRAZIE...



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISTITUT
SCIENTIFIC
ROMAGNOL
PER LO STUDI E LA CURA
DEI TUMORI



GRAZIE...
