

Oscar ALABISO

Professore associato confermato
MED/06 Oncologia medica

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Tel.: 0321 373 3984 (Segreteria) Fax: 0321 373 3985

E-mail: poloncno@maggioeosp.novara.it (Segreteria) - oscar.alabiso@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 1998-2009: Professore associato confermato.

INSEGNAMENTI. 1998-2009: Oncologia medica.

CURRICULUM. Dopo la maturità classica ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Torino a pieni voti assoluti con lode. Dal 1977 al 1983 è stato Medico Interno presso la Clinica Chirurgica dell'Università degli Studi di Torino. Si è specializzato in Chirurgia Generale nel 1982 con la massima votazione e lode e in Oncologia nel 1985 con la massima votazione e lode e dignità di stampa. Dal 1983 al 1993 è stato assistente ordinario presso la Cattedra di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università degli Studi di Torino. Dal 1993 al 1997 è stato professore associato di Semeiotica e Metodologia Chirurgica presso l'Università degli Studi di Torino. Nel 1997 è stato inquadrato nel Settore Scientifico Disciplinare di Oncologia Medica in conseguenza della sua specifica attività clinica e di ricerca. Dal 1998 è in ruolo presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università del Piemonte Orientale e gli sono state attribuite le funzioni apicali di dirigenza medica della Struttura Complessa a direzione universitaria di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera "Maggiore della Carità" di Novara, presso la quale è altresì Direttore del Dipartimento Oncologico. L'attività didattica è esercitata presso: i corsi di laurea in Medicina e Chirurgia, Ostetricia, Fisioterapia, Biotecnologie, Igiene Dentale, Infermieristica dell'Università del Piemonte Orientale; la Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia dell'Università del Piemonte Orientale; la Scuola di Specializzazione in Oncologia medica dell'Università di Torino.

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA.

1. Analisi di markers sierici per l'identificazione precoce di miocardiopatia da antracicline.
2. Relazione tra livelli di TS, TP, DPD e outcome in pazienti affetti da carcinoma coloretale
3. Significato Prognostico della Ploidia del DNA determinata con citometria a flusso nel Carcinoma del Colon-retto chirurgicamente trattato.
4. Dosaggio dell'ERCC-1 come fattore predittivo della risposta nel NSCLC: studio di fase II randomizzato

TEMI CORRENTI DI RICERCA

1. *Studio sulla relazione tra livelli di TS, TP, DPD e outcome in pazienti affetti da carcinoma coloretale.* Effettuando una revisione della letteratura, sono emersi numerosi studi preclinici e clinici condotti sul carcinoma coloretale metastatico per la valutazione dell'eventuale ruolo prognostico e/o predittivo degli enzimi TS, TP e DPD e della responsività alle fluoropirimidine. Al contrario sono attualmente scarsi gli studi condotti sul carcinoma coloretale sottoposto a chirurgia radicale in associazione o meno alla chemioterapia adiuvante contenente 5FU. Alla luce di tale revisione, il progetto di lavoro ha avuto lo scopo di valutare l'eventuale correlazione tra TS, TP e DPD (determinati con tecnica di RT-PCR) e la sopravvivenza globale e libera da malattia nei pazienti radicalmente operati per carcinoma coloretale allo stadio B e C di Dukes. È stato preso in esame un iniziale campione di 20 pazienti. A livello del tumore primitivo sono stati determinati i livelli di espressione di TS, TP e DPD e sono state analizzate le correlazioni con OS e DFS. Nei pazienti con livelli di TS superiori alla TS mediana la DFS è risultata inferiore rispetto ai pazienti con livelli inferiori. Nei pazienti con livelli di TP superiori alla TP mediana, la DFS è risultata superiore rispetto ai pazienti con livelli di TP più bassi della mediana. Nel sottogruppo di pazienti con livelli di DPD più alti rispetto alla DPD mediana, la DFS mediana è risultata inferiore alla DFS mediana dei pazienti con livelli di DPD più bassi rispetto alla DPD mediana. Si può concludere che nel gruppo di pazienti con livelli di espressione di TS e DPD superiori e livelli di TP inferiore al valore mediano la DFS è risultata inferiore; le differenze in termini di OS non sono sufficienti a permettere conclusioni a riguardo. Nei pazienti con stadio B di Dukes la TS mediana è risultata più alta e la TP mediana più bassa rispetto ai valori mediani nei pazienti con malattia allo stadio C e ai valori mediani calcolati sull'intero campione; non si notano importanti differenze in termini di DPD. Nel gruppo di pazienti-casi la TS mediana è più alta rispetto alla TS mediana nel gruppo di pazienti-controlli ma sovrapponibile alla TS mediana calcolata sul campione totale. In questo stesso gruppo di pazienti la TP mediana è risultata più bassa e la DPD mediana più alta rispetto ai valori mediana del gruppo dei controlli. Nei pazienti chemiotrattati, la relazione tra OS e TS, TP e DPD è rappresentata da un lieve *trend* di proporzionalità diretta, cioè a livelli di TS, TP e DPD più alti corrispondono OS più lunghe. La relazione è similare tra TS e DFS: a livelli di TS più alti corrispondono DFS più lunghe (nessun *trend* è stato rilevato con TP e DPD). Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia la relazione tra TS e OS e DFS è inversa, cioè a alti livelli di TS corrispondono sopravvivenze peggiori; la relazione è invece proporzionale tra OS/DFS e TP e DPD (alti livelli di TP e DPD correlano con sopravvivenze più lunghe). Si può delineare un sottogruppo di pazienti, cioè pazienti con alti livelli di TS e bassi livelli di DPD, sottogruppo che quindi può beneficiare di un trattamento adiuvante con 5Fluorouracile. Ciò permetterebbe di trattare con chemioterapia adiuvante i pazienti per i quali si conosce a priori un vantaggio in termini di sopravvivenza e di non incorrere quindi in un *overtreatment*. Pur considerando l'esiguità del campione analizzato e la difficoltà di tradurre i dati ottenuti in termini di significatività statistica, i risultati ottenuti sono sovrapponibili ai dati di letteratura. Questo conforta il proseguimento del progetto di lavoro: il campione è stato ampliato ampliando, prendendo in analisi i pazienti operati nel

corso degli anni 1998-2001 ed effettuando ulteriori stratificazioni (differenziare i tumori del colon dai tumori del retto, differenziare la sede delle recidive di malattia) in modo tale da rendere palesi maggiori informazioni possibili. Tutto ciò rappresenterà una base "storica" essenziale per la realizzazione delle fasi successive del progetto, cioè la fase osservazionale prospettica in ambito del tumore coloretale metastatico e la fase prospettica in ambito di configurazione di schemi chemioterapici adatti al *setting* enzimatico dei tumori coloretali metastatici.

Sono attualmente disponibili i risultati sono relativi ai primi 80 pazienti, sottoposti a trattamento chirurgico radicale per carcinoma coloretale allo stadio B e C di Dukes e di cui sono stati determinati, con tecnica real-time RT-PCR, i livelli di espressione di TS, TP e DPD nel tumore primitivo. I pazienti sono stati definiti casi laddove sviluppavano recidiva di malattia locale o a distanza e controlli quelli liberi da malattia al momento dell'osservazione. Obiettivo: valutare la correlazione tra i livelli di espressione di TS, TP e DPD con la sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (DFS). Risultati (sui primi 20 pazienti): a) Nei pazienti con livelli di TS superiori alla TS mediana la sopravvivenza libera da malattia è risultata inferiore rispetto ai pazienti con livelli inferiori (1352 gg vs 1503 gg), mentre non sono identificabili differenze in termini di OS. b) Nei pazienti con livelli di TP superiori alla TP mediana, la DFS è risultata superiore rispetto ai pazienti con livelli di TP più bassi della mediana (1416,5 gg vs 914,5 gg) così come la OS (1546 gg vs 1329,5 gg). c) Nel sottogruppo di pazienti con livelli di DPD più alti rispetto alla DPD mediana, la DFS mediana è risultata inferiore alla DFS mediana dei pazienti con livelli di DPD più bassi rispetto alla DPD mediana (1280 gg vs 1476,5) e la OS è risultata lievemente superiore (1546 gg vs 1476,5 gg).

2. L'effetto citotossico del cisplatino è principalmente attribuito alla formazione di addotti platino-DNA intra-elica. La rimozione di tali addotti dal DNA è mediata dal sistema nucleotide excision repair, di cui elemento fondamentale è il gene ERCC1. La riparazione del DNA può essere attenuata bloccando l'interazione tra ERCC1 e XPA; e l'alta espressione di ERCC1 è associata alla resistenza ai derivati del platino nelle cellule di carcinoma umano ovarico e gastrico. Un sinergismo citotossico è stato dimostrato tra gemcitabina e cisplatino, che appare essere diminuito dall'iperespressione di ERCC-1. Lord et al per primi hanno suggerito che l'espressione di ERCC1 è un fattore predittivo per la sopravvivenza dopo la terapia con Cisplatino/Gemcitabina (CDDP/GEM) nel NSCLC avanzato. In uno studio spagnolo è stata dimostrata una correlazione tra sopravvivenza mediana e livelli di ERCC1 dosati su campioni tissutali prelevati da pazienti trattati con CDDP/GEM. Un recente studio clinico ha analizzato 56 pazienti con NSCLC in stadio IIIB-IV trattati con Gemcitabina e CDDP ed ha dimostrato che l'iperespressione di ERCC-1 è un fattore predittivo di risposta alla chemioterapia. Questa correlazione tra risposta alla terapia e sopravvivenza ed i livelli di ERCC1 sono stati confermati da successivi studi. Il ruolo di ERCC1 è stato anche valutato nei pazienti affetti da NSCLC operato radicalmente e chemioterapizzati rispetto a quelli operati e non chemioterapizzati. Dallo studio è emerso che i pazienti con ERCC1 negativo hanno sopravvivenze più brevi e possono perciò avere un vantaggio dalla chemioterapia adiuvante in termini di OS, mentre i pazienti con ERCC1 sovraespresso hanno una sopravvivenza migliore e non traggono vantaggio dalla polichemioterapia. Alla luce di questi dati, il nostro gruppo ha attivato lo studio di cui trattasi. In base alla sovraespressione o meno di ERCC1 i pazienti in stadio clinico III A (N2) verranno sottoposti a due differenti regimi di CT neoadiuvante al fine di valutare l'effettiva influenza dei geni nel predire il tasso di risposta obiettiva alla CT. Scopo Primario: valutare l'attività di regimi basati sulla Gem, in base all'espressione dei livelli di ERCC1 nella terapia neoadiuvante del NSCLC. Scopo Secondario: valutare la tollerabilità, la fattibilità di un intervento chirurgico radicale, e il controllo della malattia oltre il tempo di somministrazione del farmaco.
3. Sono stati arruolati 67 pazienti affetti da carcinoma del grosso intestino (35 uomini, 32 donne), età media 70 anni (range 33-90). La sede della neoplasia è stato il colon (45% dei casi), il sigma-retto (54%) e il canale anale (1%). La diagnosi istologica è stata di adenocarcinoma del grosso intestino in 64 casi (95%), di carcinoma squamoso del canale anale per 1 paziente (1%), 3 casi (4%) sono in corso di analisi. La maggioranza dei carcinomi (72%) presentava un grading 2. La suddivisione in stadi era la seguente: stadio I 18%, stadio II 33%, stadio III 30%, stadio IV 15%. Sono stati analizzati con citometria a flusso 280 campioni, 4 (0,01%) sono stati considerati non valutabili. L'analisi ha evidenziato aneuploidia nel 66% dei carcinomi e presenza della neoplasia di popolazioni cellulari eterogenee a diverso contenuto di DNA nel 27% dei casi. I risultati hanno permesso di individuare una eterogeneità della ploidia intratumorale e una correlazione tra lo stadio di malattia e l'incidenza di aneuploidia tumorale.

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI

1. D. ROSSI, M. CERRI, D. CAPELLO, C. DEAMBROGI, E. BERRA, S. FRANCESCHETTI, O. ALABISO, A. GLOGHINI, M. PAULLI, A. CARBONE, S. A. PILERI, L. PASQUALUCCI, G. GAIDANO, *Aberrant Somatic Hypermutation in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma*, - "Leukemia" (06 Oct 2005, Correspondence)
2. CAPELLO D, CERRI M, MUTI G, LUCIONI M, ORESTE P, GLOGHINI A, BERRA E, DEAMBROGI C, FRANCESCHETTI S, ROSSI D, ALABISO O, MORRA E, RAMBALDI A, CARBONE A, PAULLI M, GAIDANO G. - *Analysis of immunoglobulin heavy and light chain variable genes in post-transplant lymphoproliferative disorders*. - *Hematol Oncol*. Vol. 0 pp. 212-9 Anno 2006
3. S. LATTUADA, C. SAGGIA, G. BIAGGI, A. SANTAGOSTINO, G. FORTI, D. MANACHINO, L. BELLAN, M. C. POLLO, O. ALABISO, *Pericardial Metastases in a Long-Surviving Patient with Sigmoid Carcinoma*, "Tumori" 91:1 (Jan.-Feb. 2005), pp. 101-2
4. C. SAGGIA, G. FORTI, G. BIAGGI, S. LATTUADA, A. SANTAGOSTINO, G. ANGELI, M. C. POLLO, M. E. NEGRU, O. ALABISO, *Two Cases of Secondary Soft Tissue Sarcomas after Radiotherapy and Radiochemotherapy*, "Tumori" 90:6 (Nov.-Dec. 2004), pp. 622-4
5. F. MONTEMURRO, G. CHOA, R. FAGGIUOLO, M. DONADIO, M. MINISCHETTI, A. DURANDO, A. CAPALDI, G. VIETTI-RAMUS, O. ALABISO, M. AGLIETTA, *A Phase II Study of Three-Weekly Docetaxel and Weekly Trastuzumab in HER2-Overexpressing Advanced Breast Cancer*, "Oncology" 66:1 (2004), pp. 38-45
6. F. MONTEMURRO, G. CHOA, R. FAGGIUOLO, E. SPERTI, A. CAPALDI, M. DONADIO, M. MINISCHETTI, A. SALOMONE, G. VIETTI-RAMUS, O. ALABISO, M. AGLIETTA, *Safety and Activity of Docetaxel and Trastuzumab in HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer: A Pilot Phase II Study*, "Am. J. Clin. Oncol." 26:1 (Feb. 2003), pp. 95-97
7. C. ZANON, M. GOSS, F. NICOLA, O. ALABISO, S. ZAI, A. G. AYMELE, B. CASTAGNETO, M. GROSSO, A. MANCINI, C. GAZZERA, A. PACITTI, G. MARTINA, M. VAJ, A. MATTALIA, *Limits of Aortic Stop Flow Infusion Chemotherapy in the Treatment of Advanced Cancer*, "Panminerva Med." 43:4 (Dec. 2001), pp. 243-248

8. C. ZANON, M. GROSSO, R. CLARA, O. ALABISO, I. CHIAPPINO, S. MIRAGLIA, R. MARTINOTTI, M. BORTOLINI, M. RIZZO, C. GAZZERA, *Combined Regional and Systemic Chemotherapy by a Mini-Invasive Approach for the Treatment of Colorectal Liver Metastases*, "Am. J. Clin. Oncol." 24:4 (Aug. 2001), pp. 354-9
9. C. ZANON, O. ALABISO, M. GROSSO, R. BUOSI, I. CHIAPPINO, R. CLARA, A. SATOLLI, S. ZAI, M. BORTOLINI, M. BOTTA, A. MUSSA, *Intra-Arterial Continuous Infusion for Treatment of Pancreatic and Biliary Tract Cancer*, "Int. J. Pancreatol.", 27: 3 (Jun. 2000), pp. 225-33
10. G. BELLONE, C. SMIRNE, A. CARBONE, K. MARESCHI, L. DUGHERA, E. C. FARINA, O. ALABISO, G. VALENTE, G. EMANUELLI, U. RODECK, *Production and Pro-Apoptotic Activity of Soluble CD95 Ligand in Pancreatic Carcinoma*, "Clin. Cancer Res." 6:6 (Jun. 2000), pp. 2448-55
11. E. PELOSI, F. BAR, S. BATTISTA, M. BELLO, M. C. BUCCHI, O. ALABISO, G. MOLINO, G. BISI, *Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Unresectable Confined Liver Metastases: Prediction of Systemic Toxicity with the Application of a Scintigraphic and Pharmacokinetic Approach*, "Cancer Chemother. Pharmacol." 44:6 (1999), pp. 505-10
12. TAMPPELLINI M, BERRUTI A, BITOSSI R, GORZEGNO G, ALABISO I, BOTTINI A, FARRIS A, DONADIO M, SAROBBA MG, MANZIN E, DURANDO A, DEFABIANI E, DE MATTEIS A, ARDINE M, CASTIGLIONE F, DANESE S, BERTONE E, ALABISO O, MASSOBRIO M, DOGLIOTTI L. *Prognostic significance of changes in CA 15-3 serum levels during chemotherapy in metastatic breast cancer patients*. "Breast Cancer Res Treat"! Vol 0 pp. 241-8. Anno 2006
13. TAMPPELLINI M, SAINI A, ALABISO I, BITOSSI R, BRIZZI MP, SCULLI CM, BERRUTI A, GORZEGNO G, MAGNINO A, SPERTI E, MIRAGLIA S, FORTI L, ALABISO O, AGLIETTA M, HARRIS A, DOGLIOTTI L. - *The role of haemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer patients*. - "Br J Cancer" Vol. 2006 pp. 13-20 Anno 2006
14. SANTAGOSTINO A, SAGGIA C, MIGLIORA P, PAVANELLI MC, FORTI G, BIAGGI G, ANGELI G, DACORSI M, ALABISO O - *Prospective study on prognostic significance of DNA ploidy and Ki-67 expression in colorectal cancer*. - "J Biol Regul Homeost Agents" - Vol. 21 pp. 13-20 Anno 2007
15. LOPATRIELLO S, AMOROSO D, DONATI S, ALABISO O, FORTI L, FORNASIERO A, SMERGO A, LALLI A, IACONO C, LUCENTI A, D'ALONZO L, NEGRINI C. - *The CAP-CR study: direct medical costs in Italian metastatic colorectal cancer patients on first-line infusional 5-fluorouracil or oral capecitabine* - "Eur J Cancer." - Vol. 44 pp. 2615-2622 Anno 2008
16. PASETTO LM, FALCI C, BASSO U, GASPARINI G, D'ANDREA M, BONGINELLI P, BAJETTA E, PLATANIA M, ALABISO O, MIRAGLIA S, BERTONA E, ONIGA F, BIASON R, CHETRÌ MC, FEDELE P, MASSARA G, ROMANIELLO I, NEGRU ME, LUCHENA G, GIORDANO M, BUZZI F, RICOTTARO R, SIENAO S, MONFARDINI S. - *Adjuvant treatment for elderly patients with colon cancer. An observational study*. - "Anticancer Res" - Vol. 28 pp. 2513-2518 Anno 2008
17. LONGO L, PLATINI F, SCARDINO A, ALABISO O, VASAPOLLO G, TESSITORE L. - *Autophagy inhibition enhances anthocyanin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma*. - "Mol Cancer Ther" - Vol. 7 pp. 2476-2485 Anno 2008
18. PASETTO LM, FALCI C, RIZZO E, DE SALVO GL, GASPARINI G, D'ANDREA M, BAJETTA E, PLATANIA M, ALABISO O, MIRAGLIA S, ONIGA F, BIASON R, CHETRÌ MC, FEDELE P, MASSARA G, ROMANIELLO I, GIORDANO M, LUCHENA G, BUZZI F, RICOTTA R, SIENA S, MONFARDINI S. - *Palliative treatment for elderly patients with colon cancer in ten Italian medical oncology units*. - "Anticancer Res"- Vol. 28 pp. 1813-1820 Anno 2008
19. CASTAGNETO B, BOTTA M, AITINI E, SPIGNO F, DEGIOVANNI D, ALABISO O, SERRA M, MUZIO A, CARBONE R, BUOSI R, GALBUSERA V, PICCOLINI E, GIARETTO L, REBELLA L, MENCOBONI M. - *Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM)*. - "Ann Oncol" - Vol. 19 pp. 370-373 Anno 200

Orario di Ricevimento

Su appuntamento: Tel.: 0321 373 3984

(Segreteria) Fax: 0321 373 3985 (Segreteria)

E-mail: poloncno@maggioeosp.novara.it

(Segreteria)

Presso La Struttura Complessa A Direzione
Universitaria di Oncologia Medica dell'A.O.U
di Novara