

## Produzione e diffusione dei risultati scientifici in oncologia

Dino AMADORI e Marco MALTONI

*Dipartimento Oncologico e dei Servizi di Diagnosi,  
Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Forlì*

**Riassunto.** - La produzione di dati provenienti dalla ricerca in oncologia deve seguire tappe precise e rigorosamente codificate dal metodo di ricerca scientifica. Le aree di ricerca possono essere individuate in: ricerca traslazionale, ricerca clinica (Fasi I, II e III), ricerca di farmacoutilizzazione, meta-analisi e linee guida. Un'area di discussione è rappresentata dai livelli di evidenza della ricerca considerati necessari per il trasferimento di approcci terapeutici alla pratica clinica. Ciò riguarda i tempi di produzione della ricerca scientifica e, in particolare, gli *end-point* ritenuti sufficienti dagli enti regolatori per consentire la commercializzazione dei farmaci (problema degli *end-point* surrogati). Anche l'interrelazione fra ricercatori ed aziende farmaceutiche è negli ultimi tempi oggetto di riflessione e di ricerca di soluzioni compatibili a garantire sia l'indipendenza della ricerca che le legittime necessità delle aziende. Infine, un punto particolarmente delicato è costituito dalla corretta trasmissione di informazioni scientificamente rilevanti dei ricercatori, attraverso i media, alla società. La comunicazione di progressi terapeutici dovuti alla ricerca e alle innovazioni scientifiche non può essere effettuata con modalità tali da ingenerare nella popolazione irrealistiche aspettative che deteriorino il sempre delicato rapporto fra il mondo oncologico ufficiale e il variegato universo di pazienti e familiari.

*Parole chiave:* ricerca in oncologia, produzione dati scientifici, divulgazione mediatica.

**Summary** (*Production and diffusion of scientific results in oncology*). - The production of data from oncological research must follow specific steps linked to the type of research carried out. Research can be subdivided into the following areas: translational research, clinical research (Phases I, II and III), pharmacoutilization research, meta-analysis, and guidelines. A topic for discussion is represented by levels of evidence (LOE) of research, considered necessary for the transferral of therapeutic approaches to clinical practice. These involve production times of scientific research, and, in particular, the end-points deemed necessary by the appropriate regulatory bodies to permit the commercialization of drugs (problem of surrogate end-points). The interrelation between researchers and pharmaceutical companies has also recently become an object of reflection and research to find solutions that will guarantee both the independence of research and the legitimate needs of companies. A particularly important issue is the correct transmission of scientifically relevant data to the public by mass media sources. The communication of therapeutic advances obtained through research and scientific innovations should not lead to unrealistic expectations in the general population, which rather serve to weaken the already fragile relationship between the official world of oncology and the diverse universe of patients and their families.

*Key words:* research in oncology, production of scientific data, diffusion by mass-media.

### Introduzione

Nell'oncologia medica moderna, la produzione di risultati scientifici deve seguire una metodologia ben codificata, le cui regole sono necessarie, ma non sufficienti, per una corretta valutazione degli esiti ottenuti.

Un problema fondamentale della ricerca oncologica è rappresentato da una precisa metodologia del percorso di indagine e da una appropriata identificazione degli *end-point* di ciascuna delle tappe della ricerca scientifica.

Alcuni Autori [1] hanno infatti evidenziato come l'impatto di alcuni nuovi farmaci in oncologia, in termini di miglioramento della sopravvivenza globale rispetto ai trattamenti tradizionali, sia minimo, rispetto ad un incremento dei costi di trattamento talora maggiori del 300%. Tali valutazioni pongono alla considerazione la necessità di individuare e valutare nuovi *end-point* che, da una parte, giustifichino un incremento di spesa di tale portata per le nuove molecole e, dall'altra, rappresentino realmente un vantaggio clinicamente significativo per il singolo paziente, il cui guadagno atteso di sopravvivenza sia, comunque, limitato.

In rapida sintesi vengono di seguito ripercorsi i passaggi fondamentali della ricerca in oncologia, identificando per ciascuno gli *end-point* e l'eventuale possibilità di valutazione di *end-point* diversi da quelli tradizionalmente perseguiti, quale, ad esempio, la qualità di vita.

### Produzione dei risultati scientifici in oncologia

Momento preliminare ai tradizionali gradini della ricerca clinica può oggi essere considerata la "ricerca traslazionale", che tende a fornire a nuove molecole e nuovi trattamenti il razionale biologico che ne giustifichi l'impiego. Essa si può considerare comprensiva di due approcci: l'utilizzo dei test di chemiosensibilità e l'identificazione e lo sviluppo di molecole *target-oriented* che, in teoria, costituirebbero l'ottimale risposta alla esigenza di selettività d'azione dei composti antitumorali.

Il ruolo di un qualunque ipotetico trattamento (sia esso empiricamente definito o l'esito di ricerca traslazionale) in una determinata neoplasia va verificato *in vivo* sull'uomo attraverso un percorso che deve seguire i passaggi fondamentali della "ricerca clinica", le cui caratteristiche fondamentali sono riassunte nella Tab. 1 [2].

### Studi di Fase I

Essi costituiscono il passaggio tra la ricerca biologica di base e la ricerca clinica. *End-point* principali di tali studi sono costituiti da dose massima tollerata e tossicità dose-limitante di un trattamento. Pazienti eligibili a studi di Fase I dovrebbero essere pazienti con varia patologia oncologica, senza ulteriori opzioni terapeutiche, con buone condizioni generali e normali parametri metabolici.

Anche la metodologia dello studio di Fase I, la cui analisi esula dagli obiettivi del presente lavoro, segue schemi ben precisi quale, ad esempio, quello di Fibonacci per l'aumento scalare delle dosi. L'elevato numero di pazienti trattati a dosi inferiori di quella submassimale (quella, cioè, che al termine dello studio di Fase I viene raccomandata per gli studi di Fase II) ed il lungo tempo necessario a condurre a termine lo studio hanno fatto introdurre modalità innovative di "arruolamento rapido" e di valutazione della tossicità, privilegiando quella "sintomatica" a quella "laboratoristico-strumentale".

### Studi di Fase II

Identificate dose massima tollerata e tossicità dose limitante di una molecola, il passaggio successivo è rappresentato dalla valutazione dell'attività in una determina neoplasia.

Viene indagato negli studi di Fase II l'impatto delle terapie sulla malattia, in termini di riduzione valutabile/misurabile della stessa. La rilevazione complessiva di ogni singola interazione rappresenta il tasso di risposta. La valutazione temporale di tali avvenimenti viene descritta da alcuni parametri quali durata della risposta, tempo alla progressione e così via.

Metodologie statistiche adeguate consentono di trovare il numero minimo di pazienti da trattare, sia per rilevare un trattamento eventualmente attivo, come pure uno eventualmente inattivo.

I risultati degli studi di Fase II sono confrontabili solo con i dati noti di letteratura e anche gli studi randomizzati di Fase II indicano esclusivamente la conduzione parallela di due o più trattamenti, nessuno dei quali è trattamento standard.

**Tabella 1.** - Le fasi di sperimentazione clinica. Modificata da [2]

Fase	Obiettivi	Disegno	Soggetti	Caratteristiche
Fase I	DMT (*) Tossicità	Non controllato	Volontari sani Malati terminali	Pazienti a triplete Studi monocentrici
Fase II	Attività	Non controllato	Pazienti con specifica malattia e specifico stadio	Criteri di risposta I o II linea, fase II "randomizzata", studi mono o multicentrici
Fase III	Efficacia	Controllato	Pazienti con caratteristiche simili	Studi comparativi, con randomizzazione, studi spesso multicentrici
Fase IV	Farmaco Sorveglianza	Osservazionale	Popolazione che utilizza il farmaco	Generalizzazione dei risultati

(\*) DMT: dose massima tollerata.

Gli studi di Fase II trovano limiti oggettivi a dare risposta sull'attività in presenza di malattia non misurabile o per i farmaci *target-oriented*, spesso interferenti i processi di crescita cellulare, senza necessariamente un impatto sulle dimensioni della malattia.

### Studi di Fase III

Definite tollerabilità e attività di una strategia terapeutica, se è ragionevole l'ipotesi di una superiorità rispetto alle terapie convenzionali in uso, è legittimo procedere ad uno studio di Fase III randomizzato di confronto, per documentarne l'efficacia. Possono essere disegnati studi che ricerchino maggiore efficacia o, a pari efficacia, migliore tollerabilità o migliore qualità di vita o costo minore.

L'*end-point* classico di uno studio di Fase III è la sopravvivenza. È noto che i risultati degli studi di Fase II vengono sempre ridimensionati negli studi di Fase III, in quanto in questi ultimi è ridotto in modo sostanziale il bias legato alla selezione dei pazienti.

Esistono note misure di efficacia per valutare i risultati dei due bracci di trattamento e altrettanto conosciute problematiche metodologiche (relative in particolare ai dati persi o a pazienti persi al controllo periodico).

Oltre alla complessità della valutazione dei dati persi, specie se applicata a variabili umanistiche quali la qualità di vita o il controllo dei sintomi, rimane il problema della applicabilità dei risultati degli studi di Fase III alla pratica clinica quotidiana, dato che negli studi clinici vengono in genere arruolati pazienti con determinate caratteristiche in relazione all'età, al *performance status*, alla comorbilità e così via. Ciò pone le premesse alla necessità di studi ulteriori, definiti di farmaco-utilizzazione.

### Studi di farmaco-utilizzazione

Il ruolo fondamentale di tali studi è quello di identificare le condizioni di incongruenza fra i risultati della ricerca quelli della pratica clinica quotidiana, ipotizzando possibilità di intervento a vari livelli, sia sull'uno che sull'altro versante.

### Metanalisi e linee guida

Un tentativo di trasferire nella pratica clinica terapie basate su livelli di evidenza scientifica è rappresentato dalle linee-guida, raccomandazioni derivanti dalle evidenze della ricerca, espresse nei vari livelli di "peso": opinioni di esperti, risultati di

conferenze di consenso, presenza di "studi clinici", revisioni sistematiche di letteratura, qualitative o quantitative (metanalisi). Tali metodologie stanno al fondo della Medicina Basata sull'Evidenza.

### Ricerca di *outcome*

Un punto fondamentale da considerare, ad integrazione di quanto espresso finora, è l'individuazione (in presenza di innumerevoli *outcome* possibili da valutare) di *outcome* da privilegiare quali i più significativi dell'intero pacchetto. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO), nel 1996 [3] ha posto una distinzione fondamentale fra i *patient-outcome*, fondamentali, e i *cancer-outcome*, secondari. Nell'articolo citato, i *patient-outcome* erano rappresentati da sopravvivenza, intervallo libero da malattia negli assetti adiuvanti, e qualità di vita in caso di interventi con impatto assente sulla sopravvivenza.

Tale distinzione ripuntualizzava in modo inequivocabile la priorità del paziente e degli esiti ad esso correlati, valorizzando aspetti umanistici quali la qualità di vita, e attribuendo importanza alla risposta clinica solo nel caso in cui essa sia completa e correlata alla sopravvivenza.

La ricerca di esito, partendo dall'evidenza riportata all'inizio, di un impatto finora limitato di alcune delle recenti innovazioni terapeutiche, a prezzo di un notevole aumento della spesa sanitaria, può rappresentare il punto di sintesi fra ricerca e pratica clinica, con le necessarie implicazioni umanistiche, sociali e farmaco-economiche.

Un quadro sinottico dei diversi gradini della ricerca in oncologia viene riportato nella Tab. 2 [4].

La valutazione della qualità di vita, come *end-point patient-oriented*, rappresenterebbe un aspetto essenziale della ricerca clinica, specie nell'ambito degli studi di Fase III, dove l'attesa di un vantaggio in sopravvivenza del braccio sperimentale è talora limitato.

Dalla letteratura rivista in una recente revisione [4, 5] emerge invece come la valutazione della qualità di vita sia di difficile esecuzione. Su 125 studi su argomenti oncologici rivisti nella revisione di Panzini *et al.* [4, 5] (89 dei quali studi clinici randomizzati) solo 13 (14,6%) avevano la qualità di vita come obiettivo primario. Il rischio emerso dalla revisione era che venissero fornite informazioni inappropriate sulla qualità di vita, presente come *end-point* secondario in numerosi studi, sulla base di popolazioni numericamente non adeguate di pazienti, in quanto calcolate per altri *end-point* primari. Anche gli studi con la qualità di vita come *end-point* primario risultavano gravati, alla metanalisi, di una serie di limitazioni metodologiche che ne inficiavano la qualità complessiva.

**Tabella 2.** - Caratteristiche di ricerca clinica, *outcome research*, farmaco-economia ed *evidence based medicine*. Modificata da [4]

	Ricerca clinica	Outcome research	Farmaco-economia	Evidence based medicine
<b>Obiettivo primario</b>	Efficacia clinica	Efficacia reale	Efficienza	Definizione di linee guida
<b>Disegno dello studio</b>	<i>Trial clinici</i> randomizzati	Studi osservazionali e <i>trial clinici</i> randomizzati	Analisi economica basata su dati relativi agli <i>outcome</i> e su <i>trial clinici</i>	Revisioni sistematiche della letteratura
<b>Misure principali</b>	Efficacia e sicurezza; <i>end-point</i> intermedi	Esiti correlati ai pazienti	Costi e <i>outcome</i>	Livelli di evidenza
<b>Intervallo di tempo</b>	A breve termine	A lungo termine	A lungo termine	Immediato o a breve termine
<b>Campo di applicazione</b>	Pratica clinica ideale	Pratica clinica routinaria	Pratica clinica routinaria	Pratica clinica routinaria

### *End-point* surrogati

La difficoltà nella rilevazione degli *end-point* primari ha portato alla ricerca di *end-point* sostitutivi, definiti *end-point* “surrogati” [6] dei dati di efficacia. Quali *end-point* surrogati della sopravvivenza sono stati proposti la risposta clinica, la durata della risposta, l’intervallo libero da malattia, che la FDA ha sempre più spesso accettato per l’approvazione di farmaci con “procedura accelerata”. Quali *end-point* surrogati nella qualità della vita sono state proposte la risposta clinica e il sempre più utilizzato *clinical benefit* [7]. Esso è costituito dalla combinazione di più parametri: soggettivo del paziente (valutazione del dolore su scala VAS), obiettivo (consumo di analgesici in dosi equivalenti di morfina e peso corporeo), misto soggettivo-oggettivo del medico (*performance status*). La rilevazione del *clinical benefit* è stata ritenuta sufficiente dall’FDA per autorizzare la commercializzazione di farmaci, pur non essendo esso uno strumento validato per la valutazione della qualità di vita. Dalla prima comparsa del *clinical benefit*, esso è stato utilizzato anche in condizioni diverse da quelle in cui è stato introdotto, ed è stato adottato dalla FDA quale *end-point* surrogato della qualità di vita.

L’uso su larga scala del *clinical benefit* può essere visto, in senso positivo, come segno di iniziale attenzione degli oncologi medici ai problemi soggettivi dei pazienti; un’interpretazione più pessimistica lo identifica come “scorciatoia” di *by pass* della valutazione della qualità di vita per la giustificazione di interventi sanitari altrimenti non sufficientemente validati.

La discussione sugli *end-point* surrogati in letteratura vede posizioni molto differenziate: secondo alcuni Autori è ingiusto che certi farmaci cardiologici

vengano approvati sulla base di *end-point* surrogati e che altrettanto non avvenga (o sia avvenuto solo sporadicamente) per i farmaci antitumorali [8]. Questi Autori suggeriscono che l’effetto del trattamento sulla sopravvivenza del paziente venga testato solo dopo la commercializzazione dello stesso, effettuata sulla base di risposta e/o effetto sui sintomi, per non perdere anni potenzialmente utili di attività del farmaco. Altri giungono addirittura ad auspicare l’abolizione degli studi di Fase III, spesso incapaci di produrre prove di efficacia differenziale, e ridondanti, riguardo ai risultati concernenti la tollerabilità, rispetto a ben condotti studi di Fase II [9].

D’altra parte è noto che gli *end-point* surrogati non sono validati in oncologia (una risposta parziale potrebbe non migliorare né la sopravvivenza, né la qualità di vita) e che l’impatto sui sintomi di un farmaco antiblastico potrebbe essere determinato dall’effetto-placebo, sicuramente presente nei pazienti trattati, come evidenziato in una recente revisione [10].

### Ricerca clinica e industria farmaceutica

Un aspetto particolare delle implicazioni etiche in ricerca clinica riguarda il ruolo che l’industria farmaceutica ricopre nella produzione scientifica e nella divulgazione dei dati in oncologia.

È di comune consapevolezza il fatto che l’industria farmaceutica promuove e conduce la grande maggioranza della ricerca clinica in oncologia. Questo aspetto va riconosciuto, e per questo la società scientifica e quella civile sono debitrice all’industria di un senso di gratitudine e riconoscenza. Ciò premesso, è innegabile che alcuni aspetti della relazione industria-ricerca meritino attenzione e riflessioni approfondite.

L'indipendenza delle riviste mediche dalle influenze dell'industria è parzialmente garantita dalla richiesta agli autori di dichiarare conflitti di interessi; tale trasparenza andrebbe allargata alla dichiarazione, da parte delle riviste, delle quote di proprietà e di bilancio attribuibili eventualmente a case farmaceutiche. Il conflitto di interessi in un articolo andrebbe dichiarato sistematicamente (anche se è stato riportato che, una volta acclarato, ciò renda l'articolo meno "credibile" agli occhi delle comunità scientifiche); gli articoli negativi andrebbero sottomessi per pubblicazione come quelli positivi; le conclusioni positive degli studi sponsorizzati dovrebbero essere presentate in modo equilibrato e non enfatizzate oltre misura. In sintesi, andrebbero chiarite in modo netto le responsabilità degli sponsor e quelle degli editori, come auspicato nell'editoriale pubblicato nel 2001 dalle maggiori riviste internazionali che riferiva l'impegno dei responsabili delle riviste stesse a non pubblicare lavori in cui lo sponsor avesse la proprietà assoluta dei dati o in cui clausole particolari del protocollo imponessero obblighi circa la decisione unilaterale di pubblicazione dei risultati [11]. Roila e Ballatori [12] suggeriscono che una presa di posizione analoga da parte di tutti i comitati etici potrebbe rappresentare un ulteriore contributo all'indipendenza della ricerca clinica dallo sponsor. Anche la pubblicità dei prodotti sulle riviste scientifiche dovrebbe essere supportata da lavori che realmente esprimono risultati attinenti, mentre uno studio recente ha evidenziato come quasi la metà delle voci citate non riguardava lo stesso farmaco nello stesso gruppo di pazienti in cui veniva pubblicizzato.

Un altro aspetto riguarda la commistione spesso esistente fra società farmaceutiche ed autorità regolatorie, nel caso in cui appartenenti alle une transitino temporaneamente nelle altre, per poi tornare alle industrie d'origine. Ciò in aggiunta alle forme di pressione esercitate per utilizzare gli *end-point* surrogati nelle procedure di approvazione per la commercializzazione dei farmaci. L'industria, inoltre, dovrebbe trovare rimedio al problema del prezzo nella commercializzazione dei farmaci nei paesi ricchi e in quelli del terzo mondo [12].

### Diffusione dei risultati scientifici in oncologia

"Ricercatori" autoreferenziatosi eticamente corretti e tali considerati dalla maggior parte dei media, in quanto disinteressati economicamente e convinti in buona fede della validità del proprio prodotto (per esempio, la multiterapia Di Bella), sono invece incorsi nella maggiore mistificazione, che è quella di non avere seguito il metodo di conoscenza dettato dall'oggetto. Se l'oggetto è di natura scientifica, e l'efficacia o meno di un trattamento fa parte di tale contenuto, il metodo di conoscenza deve essere della stessa natura, cioè scientifico. Altre metodologie (di testimonianza, di

aneddoto, di resoconto), in questo caso non sono adeguate [13].

Purtroppo, anche nel mondo oncologico "ufficiale" vi è chi, periodicamente, prima di passare il vaglio della metodologia scientifica, fa giungere ai mass media notizie di apparenti "soluzioni definitive" del problema cancro.

L'aspetto della comunicazione ai media dei risultati della lotta contro il tumore e la relativa successiva divulgazione meritano una riflessione *ad hoc*.

Numerosi sono i punti grazie ai quali una voluta ambiguità trasforma una dovuta informazione in uno scoop: nuovi farmaci ultraselettivi per un singolo tumore (o per un singolo paziente), trattamenti genici in fase precocissima di sperimentazione, nuove modalità di trattamenti extracorporei possono venire divulgati in modo trionfalistico e acritico, suscitando aspettative irrealistiche, che devono poi essere ridimensionate dolorosamente nel decorso di malattia di circa la metà di tutti i nuovi malati di cancro. La stessa enfasi con la quale è stata presentata la prima riduzione di mortalità da cancro negli Stati Uniti ("svolta epocale") è sospettabile di un significato più simbolico che reale. Come era inevitabile, molti pareri critici hanno poi teso a relativizzare la portata dei dati. Qualcuno si è chiesto se, dopo decenni di continuo incremento dei tassi di mortalità e a 25 anni dal National Cancer Act la modesta variazione osservata non sia più motivo di preoccupazione che di soddisfazione [14], visto anche che, nello stesso periodo di tempo lo stesso mutamento nelle abitudini di vita ha provocato una riduzione di mortalità per malattia cardiovascolari del 25%.

Inoltre, dai dati statunitensi emerge in modo evidente il non utilizzo dei dati grezzi. Nelle analoghe valutazioni della mortalità nel nostro Paese, l'utilizzo sistematico dei dati grezzi ha mostrato, tra il 1985-1989 e il 1990-1994, un incremento di mortalità da cancro del 7,5% per i maschi e dell'8,8% per le femmine [15]. L'uso dei dati standardizzati per età richiederebbe un grado di consapevolezza che nessuno sta contribuendo a creare, per non indurre gli amministratori a sottostimare gravemente il peso, presente e futuro, organizzativo e di sofferenza umana, della malattia cancro.

Il suo carico globale di sofferenza è meglio rappresentato dagli studi osservazionali che riportano la prevalenza dei sintomi nei pazienti oncologici in diverse fasi di malattia, in particolare avanzata e terminale.

Una correttezza di informazione dovrebbe far presentare i pur rilevanti progressi in oncologia con realismo e prudenza, nella consapevolezza dell'estrema complessità del problema e della improbabilità di una soluzione in tempi brevi. Un conflitto fra il comune sentire ed eventuali trionfalistici bollettini di vittoria correrebbe il duplice rischio di un rinforzato deficit di credibilità del mondo oncologico convenzionale (con

le conseguenze da tutti conosciute nel recente passato) e di estemporanee interpretazioni epidemiologiche di dati di mortalità visti e vissuti in modo assai diverso dalle rassicurazioni ufficiali.

In conclusione, sembra opportuno che la comunicazione dei risultati scientifici in oncologia tenga conto di almeno due aspetti. Da una parte, va trasmessa la consapevolezza di una lunga tempistica fra ricerca biologica, sperimentazione clinica e pratica clinica, dall'altra va mantenuta una correttezza di comunicazione che distingua fra "dare informazioni" e "fare notizia".

La creazione di aspettative irreali contribuisce, a livello sanitario, alla rincorsa alla tecnologia futile, allo spreco di risorse, al proliferare immotivato della spesa sanitaria, ai viaggi della speranza (in ambienti oncologici o da stregoni e truffatori) e a un ritardo nell'utilizzo di terapie efficaci e/o palliative.

A livello sociale ed umano, una informazione eccessivamente ottimistica può condurre alla rimozione culturale, nella società, del problema della sofferenza e della morte, e all'aggiunta al percorso di dolore insito nella patologia avanzata, di un plus di sofferenza dovuto alle ambiguità di rapporto col curante che dovrebbe essere l'alleato e il compagno di fiducia nella relazione medico-paziente.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 20 aprile 2004.

#### BIBLIOGRAFIA

- Garattini S, Bertelé V. Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs. *Br Med J* 2002;325(7358):269-71.
- Amadori D, Maltoni M, Fabbri M. *Cure palliative e assistenza domiciliare in oncologia medica. Organizzazione, costi, ricerca*. Roma: Pensiero Scientifico Editore; 1999.
- American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996;14:671-9.
- Tassinari D (Ed.). *Qualità della vita e neoplasie gastrointestinali. Alla ricerca della evidenza*. Roma: Pensiero Scientifico Editore; 2003.
- Panzini I, Tassinari D, Ponticelli G, Sermasi S, Roudnas B, Arcangeli V, Papi M, Fochessati F, Poggi B, Ravaioli A. Quality of life (QoL) in randomized clinical trials (RCT): a critical review of literature. In: *Proceedings ASCO, 39th annual meeting*. Chicago, May 31-June 3, 2003. Abstr. 2952. p. 734.
- Fleming TR, De Mets DL. Surrogate endpoints in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125(7):605-13.
- Burriss HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Stormiolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2403-13.
- Koopmans PP. Clinical endpoints in trials of drugs for cancer: time for a rethink? *Br Med J* 2002; 324(7350):1389-91.
- Jones TC. Call for a new approach to the process of clinical trial and drug registration. *Br Med J* 2001; 322(7291):920-3.
- Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(1):19-29.
- Davidoff F, De Angelis CD, Drazen JM, Nicholls MG, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, Nylenna M, Overbeke AJ, Sox HC, Van Der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship and accountability. *JAMA* 2001;286(10):1232-4.
- Roila F, Ballatori E. Ricerca clinica, ricercatori e industria farmaceutica. *Tèchne* 2002;4:117-20.
- Traversa G, Maggini M, Menniti-Ippolito F, Bruzzi P, Chiaretti F, Greco D, Spila-Alegiani S, Raschetti R, Benagiano G. The unconventional Di Bella cancer treatment. A reflection on the Italian experience. The Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. *Cancer* 1999;86(10):1903-11.
- Clapp RW. The decline in US cancer mortality from 1991 to 1995: what's behind the numbers? *Int J Health Serv* 1998;28(4):747-55.
- Decarli A, La Vecchia C, Cislighi C, Negri E. Cancer mortality in Italy, 1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Tumori* 1998;84:312-34.