



## Ricerca italiana in oncologia

# Citazioni e pubblicazioni: come la bibliometria rivela l'eccellenza italiana in oncologia

**Claudio Colaiacomo**

*Vice President*

*Public Affairs & Academic Relations*

*Elsevier BV – Amsterdam;*

*c.colaiacomo@elsevier.com;*

*Twitter: @ClaudioElsevier*

### Gli scenari della ricerca attraverso i dati bibliometrici

Comprendere lo stato dell'arte di una qualsiasi area di ricerca scientifica è un'impresa ardua e complessa che richiede sempre più analisi sofisticate. Una valida prospettiva è quella di utilizzare i trend di pubblicazione scientifica e gli indicatori ricavati da analisi bibliometriche oggi sempre più disponibili e variegate. Le pubblicazioni "peer reviewed" restano un pilastro fondamentale della comunicazione scientifica, ma quando questi dati

sono integrati con altri dataset pubblici, come informazioni sui flussi di finanziamento, domande di brevetto, collaborazioni industriali e citazioni in documenti politici, emerge un quadro più articolato dell'ecosistema della ricerca. Questo approccio basato sui dati offre sia ampiezza che profondità: coglie le tendenze globali e nazionali, rivela le reti di collaborazione alla base delle scoperte e mette in luce l'impatto concreto della ricerca attraverso citazioni in linee guida cliniche, documenti di policy e innovazioni tecnologiche. Tuttavia, è fondamentale esercitare cautela nell'interpretazione di tali dati.

Gli indicatori bibliometrici sono strumenti potenti, ma non privi di limiti. Metriche come il numero di pubblicazioni, l'impatto delle citazioni o i tassi di collaborazione sono influenzate da molteplici variabili come lo stile dell'area di ricerca in oggetto (ad esempio in fisica si cita di più che non nelle scienze umane), cicli di finanziamento, priorità istituzionali e pratiche editoriali. Senza un'attenta contestualizzazione, si rischia di generalizzare eccessivamente o interpretare erroneamente il significato effettivo dei numeri.

Questi indicatori devono essere considerati non come giudizi assoluti



di qualità o successo, bensì come segnali basati sull'evidenza, utili a identificare schemi e a stimolare analisi più approfondite.

Elsevier occupa una posizione privilegiata in questo panorama analitico. Attraverso piattaforme proprietarie come **Scopus**, il più grande database al mondo di abstract e citazioni di letteratura peer-reviewed, e tramite dataset complementari su finanziamenti alla ricerca, brevetti, sperimentazioni cliniche e impatto sociale, è possibile disegnare un'immagine senza pari della struttura e le performance della ricerca scientifica a livello globale. Questi strumenti permettono valutazioni sistematiche e basate su evidenze dell'attività scientifica, rivelando non solo cosa viene pubblicato, ma anche chi collabora, cosa viene citato e come la ricerca contribuisce a innovazione e politiche pubbliche.

Sebbene questo articolo si rivolge a professionisti della pratica scientifica clinica, organizzativa e di ricerca, sento l'esigenza di sottolineare che si tratta di un'analisi che non è il risultato di una rigorosa ricerca che ha passato la revisione tra pari, ma bensì ha l'obiettivo di stimolare riflessioni e offrire spunti basati sull'evidenza per dipingere un quadro verosimile ed ampio dello stato della ricerca scientifica nel vastissimo ecosistema della ricerca in oncologia.

Sento inoltre l'esigenza di chiarire come quando si analizzano dati e si costruiscono indicatori, è inevitabile cadere nella falsa immagine che la ricerca scientifica sia un ecosistema competitivo fatto di classifiche, KPI e indicatori alla stregua della più agguerrita competizione industriale. Sebbene il panorama internazionale, la valutazione della ricerca scientifica da parte delle istituzioni ministeriali, e le esigenze di carriera e attrattiva di fondi abbiano inciso sulla prospettiva competitiva della ricerca scientifica, è bene ricordare la scienza è per sua natura uno sforzo collaborativo dove la stella polare rimane l'avanzamento

della conoscenza umana e nel caso specifico la cura del paziente.

### Un leader con portata globale

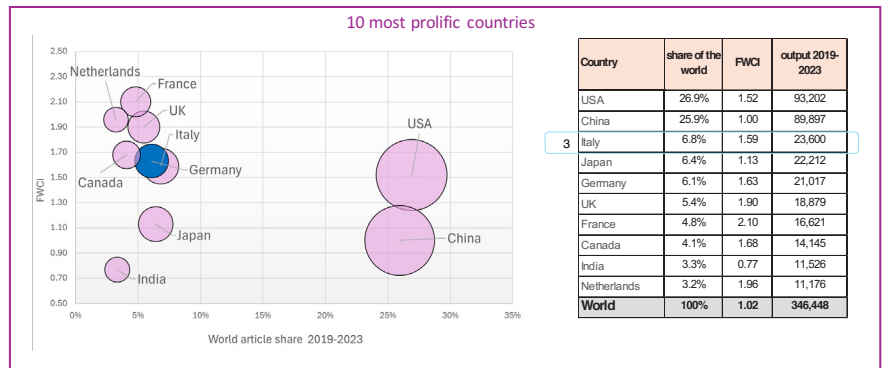
Dal 2019 al 2023, l'Italia si è affermata come uno dei Paesi più prolifici al mondo nella ricerca oncologica, seconda solo a Stati Uniti e Cina. Que-

sto la colloca davanti a nazioni tradizionalmente forti nella ricerca come Giappone, Regno Unito e Germania.

In Europa, l'Italia occupa la prima posizione, contribuendo per il 6,5% alla produzione globale di articoli scientifici in area oncologica. Questo livello di produttività riflette un ecosi-

### ONCOLOGY: Scholarly Output Volume, citations, share of global output

Italy is 3<sup>rd</sup> globally, 1<sup>st</sup> in Europe in term of Volume. 6<sup>th</sup> highest citation levels in the group (after France, Netherlands, UK, Canada and Germany)

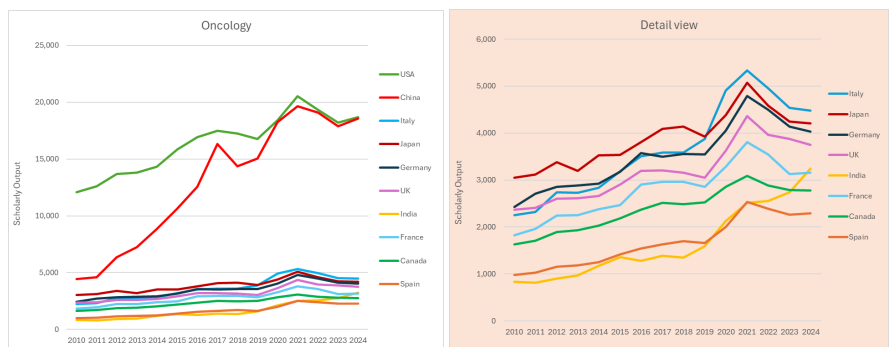


SciVal

### ONCOLOGY: research trend – Scholarly Output year on year in numbers – 10 most prolific countries globally

All countries experienced a Covid years bump

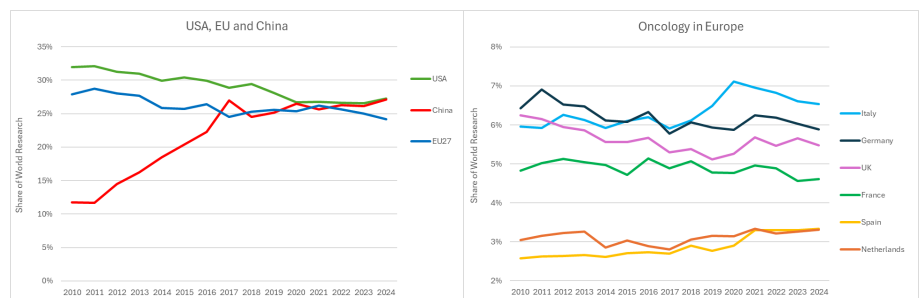
Italy overtook Japan in 2019 and is now the third most prolific country in the world after USA and China. Previously Italy overtook the UK (in 2012) and Germany in 2015.



SciVal

### ONCOLOGY: research trend – Share of all world scholarly output

China has court up with the USA which has been on a steady decline over the years, and are not both participating in 27% of all Oncology research. The EU is holding its ground a little better. Within Europe Italy has the largest share with 6.5% of global research. Despite a steep covid related bump Italy share is still up from pre-covid years



SciVal

stema di ricerca maturo e sofisticato, che beneficia di una lunga tradizione di eccellenza nelle scienze biomediche e di un’infrastruttura accademica solida. È significativo notare come l’Italia abbia mantenuto questa posizione di leadership nonostante le fluttuazioni causate dalla pandemia da COVID-19, che ha comportato un’impennata temporanea delle pubblicazioni nelle discipline mediche ed una polarizzazione in alcuni ambiti specifici a livello globale. Mentre molti Paesi hanno registrato un calo nella produzione scientifica post-pandemica, l’Italia ha continuato a crescere +17% in cinque anni nelle pubblicazioni oncologiche dimostrando resilienza e un impegno costante nel lungo periodo.

### La scienza dietro i numeri: qualità e impatto

La ricerca oncologica italiana si distingue non solo per quantità, ma anche per impatto scientifico. In questo caso l’impatto è stato misurato utilizzando uno degli indicatori chiave di impatto nella ricerca: il **Field-Weighted Citation Impact (FWCI)**.

Questa metrica consente di comprendere con quale frequenza una pubblicazione viene citata rispetto a lavori simili a livello globale, tenendo conto delle differenze tra discipline scientifiche, tipi di documento e anni di pubblicazione. Un FWCI pari a 1,00 rappresenta la media mondiale. Un valore superiore a 1,00 indica che la pubblicazione viene citata più spesso della media globale nel proprio campo. In sintesi il FWCI permette di paragonare tra di loro citazioni ottenute in aree STEM normalmente non paragonabili.

Nel caso della ricerca oncologica italiana, il FWCI è pari a **1,59** – il che significa che le pubblicazioni italiane in oncologia vengono citate il 59% in più rispetto alla media mondiale per ricerche comparabili.

Questo suggerisce non solo un’elevata visibilità, ma anche una for-

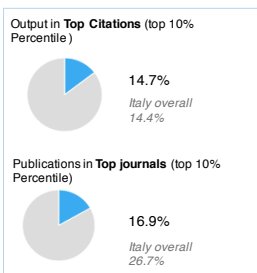
te rilevanza e influenza all’interno della comunità scientifica globale. È un chiaro indicatore del fatto che la ricerca italiana sul cancro non è solo produttiva in termini di volume, ma anche determinante nell’orientare l’evoluzione del settore. Circa il **15%** degli articoli oncologici italiani rientra tra il 10% più citato a livello globale, e quasi il **17%** è pubblicato su riviste di fascia alta, a testimonianza della qualità e della rilevanza internazionale del lavoro prodotto.

Pur collocandosi al **sesto posto** per livello di citazioni davanti agli Stati Uniti e appena dietro Germania e Canada, l’Italia continua a esercitare una significativa influenza sia in ambito accademico che applicativo.

### Collaborazioni: prospettiva globale e industriale

La ricerca oncologica italiana si caratterizza anche per un notevole livello di collaborazione internazionale: quasi la metà di tutte le pubblicazioni in oncologia coinvolge partner stranieri, un dato in linea con altre aree di ricerca STEM. Questo elevato grado di cooperazione scientifica transfrontaliera rafforza la rigore metodologica, consente l’accesso a popolazioni di pazienti diversificate e amplia le opportunità di finanziamento. A mio avviso questo è in parte un effetto collaterale della cosiddetta “fuga dei cervelli” che se da un lato toglie vigore alla ricerca fatta da istituzioni italiane, dall’altro offre una valida sponda

#### ONCOLOGY Research in ITALY 2019-2023



Topic Cluster	Scholarly Output ↓
DNA; Computed Tomography; B Cell TC.4	3,055
Human Study; Magnetic Resonance Imaging; Urology TC.65	2,094
Immune Checkpoint Inhibitor; Programmed Death-Ligand 1; Tumor Infiltrating Lymphocyte TC.421	1,964
Computed Tomography; Human Study; Glomerular Filtration Rate TC.93	1,938
Dermatology; Oncology; Clinical Trial TC.114	1,938

SciVal

2019-2023 publications

#### ONCOLOGY: Most prolific countries collaborating with Italy

Countries/Regions	Co-authored publications ↓	Co-authors in Italy	Co-authors in the other country/region	Field-Weighted Citation Impact ↓
United States	5,135 ▲	9,590 ▲	14,522 ▲	3.20
United Kingdom	3,427 ▲	7,401 ▲	6,002 ▲	3.44
Germany	3,307 ▲	5,855 ▲	4,690 ▲	3.67
France	3,225 ▲	5,872 ▲	4,844 ▲	3.78
Spain	2,788 ▲	5,790 ▲	4,230 ▲	3.88
Netherlands	2,055 ▲	4,221 ▲	2,901 ▲	3.86
Switzerland	1,886 ▲	5,001 ▲	2,019 ▲	3.65
Belgium	1,660 ▲	3,759 ▲	1,639 ▲	3.59
Canada	1,415 ▲	2,717 ▲	1,456 ▲	4.27
Australia	1,145 ▲	2,529 ▲	1,673 ▲	5.37
Austria	1,128 ▲	2,873 ▲	967 ▲	3.19
Poland	949 ▲	2,681 ▲	852 ▲	3.62

SciVal

2019-2023 publications

a quelle istituzioni italiane propense a collaborare con partner stranieri.

Intendo dire che un ricercatore “fuggito” negli Stati Uniti ad esempio tende a collaborare maggiormente con gli istituti di origine contribuendo in questo modo a diversificare l’ecosistema in cui la nostra ricerca si sviluppa.

I dati mostrano chiaramente che i lavori scientifici in collaborazione internazionale ricevono più citazioni di quelli fatti in collaborazione nazionale o senza alcuna collaborazione. Inoltre, l’Italia mostra un tasso rilevante di collaborazione tra accademia e industria, il più alto tra i settori di ricerca medica e neuroscientifica in Italia. Circa il 7,6% della produzione di pubblicazioni in area oncologica è realizzata in partenariato con il settore privato, in particolare con aziende farmaceutiche e biotecnologiche. È un dato rilevante che però si assesta in secondo piano rispetto ad altri paesi dove questo tipo di collaborazione è consolidata come ad esempio negli Stati Uniti dove il trasferimento tecnologico e la collaborazione con l’industria è percepita come fondamentale non solo per la traduzione della ricerca in innovazione terapeutica, ma anche per collegare le scoperte scientifiche alla scalabilità industriale e al beneficio per i pazienti.

### Dalla ricerca all’innovazione: un impatto più ampio

La ricerca oncologica italiana primeggia anche per citazioni nei brevetti e nei documenti di policy, rispetto ad altre discipline scientifiche nazionali. Questo suggerisce che la ricerca italiana non solo viene letta e citata, ma anche **utilizzata attivamente** nello sviluppo tecnologico e nella formulazione delle politiche sanitarie. In un’epoca in cui l’impatto traslazionale è sempre più rilevante, si tratta di un punto di forza significativo.

Il sostegno strutturale all’innovazione nella ricerca è evidenziato dal **Relative Activity Index (RAI)**, che misura la produttività di un Paese (dal punto di

The **Relative Activity index RAI** gives us an idea of which areas Italy is most active comparing with global average. We can see that Medicine related areas are strong in Italy (RAI>1), oncology particularly so, while for example Engineering, Computer and Social Sciences are not (have RAI<1).

2019-2023 publications		ITALY				
Subject Areas	Output	FWCI	Int Coll	Authors	FWI	
ASCI Medicine	248,377	1.63	44.4%	225,937	1.27	
ASCI Medicine - Oncology	23,601	1.59	47.4%	43,672	1.75	
ASCI Neuroscience	25,417	1.43	51.6%	42,998	1.41	
ALL	770,338	1.38	46.4%	445,671		

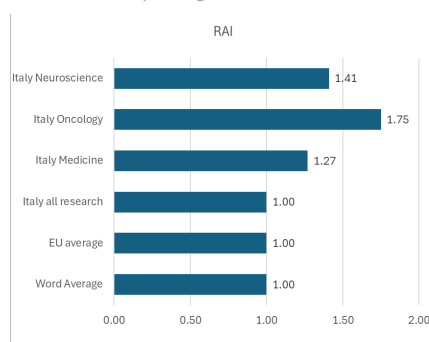


SciVal

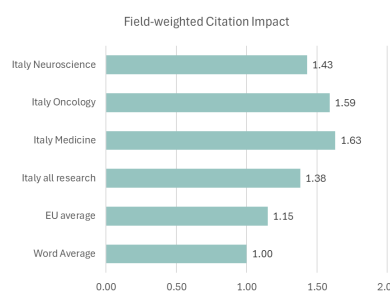
### Research in ITALY: Volume (RAI) and Citation impact (FWCI) comparison:

By definition RAI of overall research is always 1.00

Oncology is a particularly prolific area for Italian research. Medicine is the most cited of the three, but all three are cited above country average.



SciVal



vista bibliometrico) in un determinato settore rispetto alla media globale. Il RAI dell’Italia per l’oncologia è ben superiore a 1,0, confermando la sua posizione come area di ricerca strategica e fortemente integrata a livello internazionale. Alla base di queste evidenze vi sono istituzioni che hanno sviluppato profonde specializzazioni in oncologia, investendo in talenti, infrastrutture e relazioni globali. Gli istituti oncologici e le università italiane sono costantemente tra i più produttivi al mondo, e i loro ricercatori partecipano attivamente a grandi consorzi multinazionali. La strategia nazionale della ricerca sembra supportare tale specializzazione. La medicina e l’oncologia ricevono una quota significativa di finanziamenti e sviluppo infrastrutturale. Tuttavia, sebbene l’eccellenza istituzionale sia evidente, l’Italia deve ancora affrontare la sfida di comunicare meglio i propri

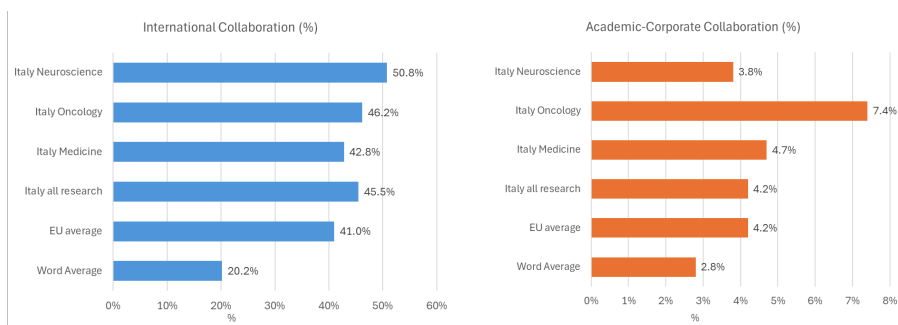
successi scientifici a livello nazionale, in particolare verso i decisori politici e l’opinione pubblica, per garantire continuità negli investimenti e nel sostegno. Questo si evince dal fatto che un numero limitato di lavori scientifici viene citato all’interno di documenti di policy nel mondo.

### Sfide e opportunità future

Nonostante la sua posizione di forza, l’ecosistema della ricerca oncologica italiana affronta diverse sfide. Una delle più urgenti è la necessità di una maggiore visibilità interna. Sebbene la ricerca italiana goda di rispetto a livello internazionale, esiste spesso una disconnessione tra il suo prestigio globale e la percezione domestica. Migliorare la comunicazione scientifica e rafforzare il legame tra ricerca e salute pubblica è a mio avviso es-

### Research in ITALY: Collaboration comparison:

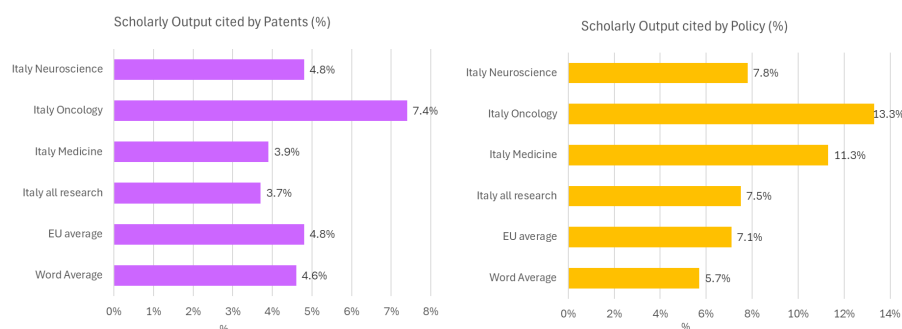
In Italy Neuroscience research is most international; while Oncology is the field with the most collaboration with the industry.



SciVal

### Research in ITALY: Patent and Policy documents citations in comparison:

In Italy Oncology research has been attracting the highest levels of citations by Patents and by Policy Documents



SciVal

senziale per assicurare un supporto duraturo. È un tema complesso che affonda le radici nella tradizionale propensione dei ricercatori a limitare la loro comunicazione esterna ai soli canali scientifici, pubblicazione su riviste autorevoli e convegni. Se da un lato questa è senz'altro la via maestra per l'avanzamento della conoscenza umana, dall'altro diventa limitante se la si considera alla luce della recente disponibilità di canali di comunicazione alternativi come i social media e i media tradizionali solitamente considerati appannaggio di una ristretta cerchia di scienziati.

Un'ulteriore criticità riguarda l'attrazione e la fidelizzazione dei giovani talenti scientifici. Pur formando una forza lavoro altamente qualificata, molti ricercatori all'inizio della carriera cercano ancora opportunità all'es-

tero a causa di limiti nei finanziamenti e nella stabilità lavorativa. Affrontare queste problematiche strutturali potrebbe consentire all'Italia di sfruttare appieno il proprio potenziale scientifico in oncologia e oltre. Innfine proprio in questi giorni sta emergendo una tematica del tutto nuove ed inaspettata, quella della possibile fuga dei cervelli dagli Stati Uniti sotto l'impulso di politiche di finanziamento alla ricerca americana sotto fortissima pressione. L'Europa è impegnata a ricordare le iniziative nazionali volte a sfruttare questa opportunità.

La ricerca oncologica italiana si trova a un punto di svolta già leader sotto molti aspetti, ma con un potenziale ancora inesperto che potrebbe essere valorizzato attraverso politiche mirate, maggiori investimenti, comunicazione più efficace fuori dalla cer-

chia accademica e un impegno internazionale strategico.

Con autorevoli basi, pubblicazioni ad alto impatto, vivaci collaborazioni internazionali e un'impronta traslazionale verso il settore privato in espansione, l'Italia è pronta a svolgere un ruolo determinante nella prossima era della ricerca sul cancro.

Mentre i sistemi sanitari globali, Italia inclusa, si confrontano con le sfide oncologiche, i ricercatori italiani non solo contribuiscono al progresso della conoscenza scientifica, ma stanno attivamente modellando le terapie, le politiche e le innovazioni del futuro. Il compito che ci attende è chiaro: consolidare questo slancio, amplificare la voce dell'Italia nei contesti di ricerca internazionali e assicurare che l'eccellenza scientifica si traduca in benefici concreti per i pazienti e per la società.

# Studio clinico Later-oc

## Sinossi dello studio

<b>Titolo dello studio</b>	<b>Chemioterapia di seconda linea a base di platino dopo inibitori di PARP in pazienti con carcinoma ovarico (Later-oc): analisi retrospettiva dei trattamenti post-progressione</b>
<b>Sponsor</b>	Istituto Europeo di Oncologia IRCCS
<b>Sperimentatore Principale</b>	Prof.ssa Nicoletta Colombo
<b>Gruppo Cooperativo</b>	MaNGO
<b>Disegno dello studio</b>	Studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico
<b>Popolazione in studio</b>	Pazienti con tumore ovarico di alto grado (HGOC) ricorrente, precedentemente trattate con PARPi
<b>Criteri di inclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosi di HGOC;</li> <li>- Intervallo libero da platino in prima linea di almeno 6 mesi;</li> <li>- Precedente trattamento con PARPi (+/- bevacizumab) in prima linea;</li> <li>- Trattamento di seconda linea con chemioterapia a base di platino (PBC) (se non si è verificata la seconda progressione, la PBC di seconda linea deve essere iniziato da almeno 6 mesi prima dell'arruolamento)</li> </ul>
<b>Criteri di esclusione</b>	Non sono previsti criteri di esclusione
<b>Obiettivo primario</b>	<p>Valutare l'efficacia della PBC di seconda linea in pazienti con HGOC ricorrente, precedentemente trattate con PARPi</p> <p><b>Endpoint primario:</b> sopravvivenza libera da progressione (PFS), definita come il tempo trascorso dalla prima somministrazione di PBC di seconda linea fino alla progressione della malattia (progressione radiologica o progressione clinica) o alla morte.</p>
<b>Endpoint secondari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasso di risposta obiettiva (ORR) secondo RECIST 1.1, definito come la somma di CR + PR;</li> <li>- Tasso di controllo della malattia (DCR) secondo RECIST 1.1, definito come la somma di CR + PR + SD;</li> <li>- Sopravvivenza globale (OS) definita come il tempo trascorso dalla prima somministrazione di PBC di seconda linea fino al decesso.</li> </ul>
<b>Durata dello studio</b>	6 mesi
<b>Numero di pazienti arruolate</b>	In considerazione del numero di centri clinici coinvolti, si prevede di arruolare approssimativamente 200 pazienti, in un periodo di 6 mesi
<b>Numero di centri clinici partecipanti</b>	È prevista la partecipazione di circa 20 centri della rete MaNGO
<b>Metodi statistici</b>	<p>I risultati saranno basati su statistiche descrittive. La PFS e l'OS saranno stimate con il metodo Kaplan-Meier.</p> <p>L'hazard ratio (HR) e l'intervallo di confidenza (IC) al 95% saranno stimati con modelli di Cox multivariati che includono la malattia residua all'intervento primario, la PD durante Vs dopo la terapia con PARPi, PFI, mantenimento in seconda linea con bevacizumab, età, stato mutazionale, ECOG e risposta secondo RECIST v1.1. Potenziali fattori indipendenti associati al beneficio della PBC post-PARPi saranno identificati in un modello multivariato, aggiustato per potenziali confondenti.</p>

# Studio clinico REALITY MaNGO – MITO

## Sinossi dello studio

<b>Titolo dello studio</b>	<b>Studio REal-world sull'efficacia e la sAfty della combinazione pembroLizumab-lenvatinib, in pazienti con carcinoma endomeTriale avanzato trattati in ItalYa (REALITY)</b>
<b>Sponsor</b>	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
<b>Sperimentatori Principali</b>	Monika Ducceschi, MD (MaNGO) Claudio Zamagni, MD (MITO)
<b>Gruppi Cooperativi</b>	MaNGO & MITO
<b>Disegno dello studio</b>	Studio osservazionale retrospettivo/prospettico, multicentrico, volto a valutare gli esiti clinici e la sicurezza della combinazione pembrolizumab-lenvatinib in pazienti con diagnosi di carcinoma endometriale avanzato in un contesto real life
<b>Popolazione in studio</b>	Pazienti con diagnosi di carcinoma endometriale avanzato trattate con la combinazione pembrolizumab-lenvatinib tra Aprile 2022 e Dicembre 2024
<b>Criteri di inclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Donne di età <math>\geq</math> 18 anni al momento della diagnosi</li> <li>- Pazienti che abbiano iniziato il trattamento con la combinazione pembrolizumab-lenvatinib per carcinoma endometriale avanzato tra Aprile 2022 e Dicembre 2024 in Italia, in accordo alle indicazioni di approvazione e rimborsabilità.</li> <li>- Pazienti in grado di comprendere le procedure dello studio e accettare di partecipare fornendo il consenso informato scritto.</li> <li>- Verranno incluse anche pazienti decedute per evitare bias di selezione.</li> </ul>
<b>Criteri di esclusione</b>	- Pazienti che ricevono la combinazione oggetto di studio nell'ambito di un altro studio clinico
<b>Obiettivo primario</b>	Valutare l'efficacia della combinazione pembrolizumab-lenvatinib, in termini di sopravvivenza libera da progressione (PSF), nelle pazienti con diagnosi di carcinoma endometriale
<b>Obiettivi secondari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valutare il profilo di sicurezza della combinazione, in termini di tasso di riduzioni/interruzioni della dose</li> <li>- Valutare altri parametri di efficacia clinica della combinazione pembrolizumab-lenvatinib (ORR, PFS2, OS)</li> <li>- Valutare altri parametri di sicurezza della combinazione pembrolizumab-lenvatinib (incidenza e grado degli eventi avversi, tempo di insorgenza degli eventi avversi, curva di apprendimento della gestione degli eventi avversi). Nota: come analisi esplorativa e al fine di valutare la curva di apprendimento della gestione degli eventi avversi, i dati sulla sicurezza saranno analizzati nella popolazione complessiva e in sottopopolazioni in base al periodo di trattamento (Aprile 2022-Marzo 2023/ Aprile 2023-Marzo 2024/ Aprile 2024-Dicembre 2024).</li> <li>- Descrivere i modelli di trattamento e l'efficacia dei trattamenti successivi delle pazienti che hanno sperimentato una progressione durante o dopo il trattamento con la combinazione pembrolizumab-lenvatinib.</li> <li>- Valutare i tempi di esecuzione del profilo molecolare</li> </ul>
<b>Durata dello studio</b>	Considerando un follow-up minimo di 2 anni e pazienti che iniziano il trattamento entro Dicembre 2024, la chiusura dello studio è prevista per Dicembre 2026
<b>Numero di pazienti arruolate</b>	In considerazione del numero di centri clinici coinvolti, si prevede di arruolare approssimativamente 200 pazienti, in un periodo di 2,5 anni

### Numero di centri clinici partecipanti

È prevista la partecipazione di circa 36 centri della rete MaNGO e della rete MITO.

### Calcolo del Sample size e metodi statistici

Al fine di confermare l'efficacia, in termini di PFS, della combinazione di Lenvatinib e Pembrolizumab nel carcinoma endometriale avanzato, in un contesto real life, si è ipotizzato che l'arruolamento di 200 pazienti, in un periodo di 2,5 anni, rappresenti un obiettivo realistico.

Tenendo conto della PFS mediana, ottenuta dallo studio Keynote-775, di 7,2 mesi (IC al 95%: 5,7-7,6 mesi) nel braccio di combinazione, secondo il modello di sopravvivenza esponenziale, impostando un errore di primo tipo del 5% da un lato e considerando una PFS mediana inferiore a 5,7 mesi (valore inferiore del CI osservato in Keynote-775), si potrà concludere che la combinazione Pembrolizumab-lenvatinib, nel contesto real life, sia da considerarsi meno efficace rispetto a quanto rivelato dai dati dello studio. 200 pazienti saranno sufficienti per avere almeno l'80% di potenza ( $H_0$ : HR=1, PFS mediana=5,7 mesi,  $H_1$ : HR=0,83 PFS mediana > 6,9 mesi).

I dati demografici e di *baseline* (comprese le caratteristiche della malattia) e le informazioni sul trattamento saranno riassunti in modo descrittivo.

I dati categorici saranno presentati come frequenze e percentuali, insieme ad intervalli di confidenza al 95%. Per i dati continui, verranno presentate la media, con intervalli di confidenza al 95%, e le deviazioni standard. Tutte le analisi saranno condotte utilizzando il software statistico SAS (Versione 9.3; Cary, NC).

Le variabili dipendenti dal tempo verranno tracciate utilizzando il metodo Kaplan-Meier. Verranno calcolati le mediane e l'IC al 95%. Le analisi statistiche saranno eseguite utilizzando il software SAS 9.3.

Come analisi esplorativa, se la percentuale di pazienti che iniziano il trattamento di combinazione sarà abbastanza costante nel periodo tra Aprile 2022 e Dicembre 2024, i dati di sicurezza saranno analizzati non solo nella popolazione complessiva ma anche in sottopopolazioni definite in base al periodo di inizio del trattamento (Aprile 2022-Marzo 2023/ Aprile 2023-Marzo 2024/ Aprile 2024-Dicembre 2024) al fine di valutare la curva di apprendimento della gestione degli eventi avversi.



# Studio clinico **ROMANCE – GOIM trial**

## Sinossi dello studio

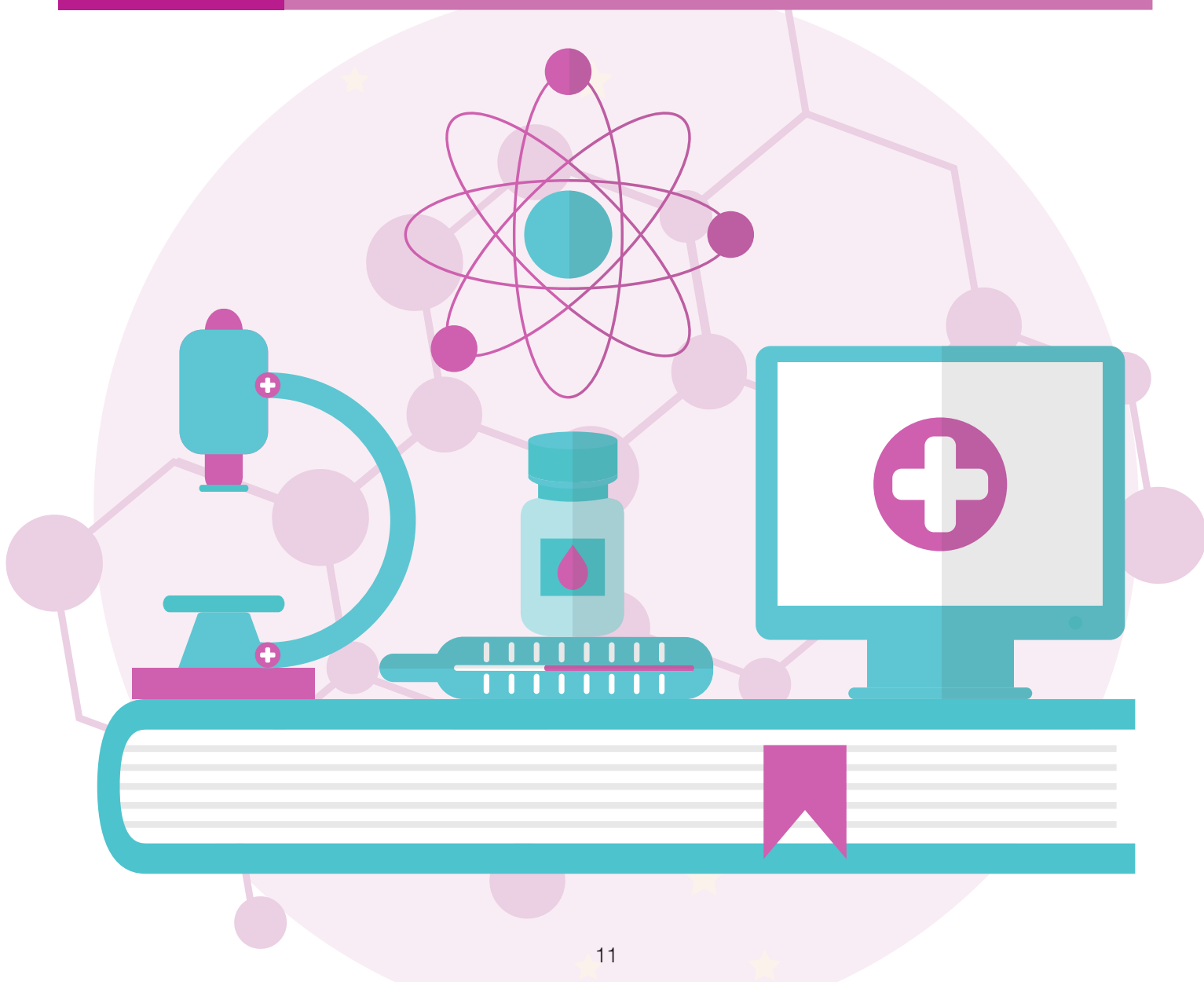
<b>Titolo dello studio</b>	<b>La citoriduzione secondaria nel carcinoma ovarico nell'era della terapia di mantenimento: studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo.</b>
<b>Sponsor</b>	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
<b>Sperimentatore Principale</b>	Prof. Francesco Raspagliesi, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano Gruppo Cooperativo MaNGO
<b>Disegno dello studio</b>	Studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico
<b>Popolazione in studio</b>	Saranno incluse tutte le pazienti operate alla recidiva di malattia per cancro ovarico giunte all'osservazione nei centri coinvolti nel periodo 2017-2022. Tali pazienti saranno identificate grazie ad una revisione delle cartelle cliniche o a partire da database già esistenti presso i singoli centri, assicurandosi di includere tutte le pazienti eleggibili senza alcuna eccezione.
<b>Criteri di inclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Donne di età <math>\geq 18</math> anni al momento della diagnosi.</li> <li>2. Pazienti che acconsentono al trattamento dei loro dati ai fini dello studio. I dati di pazienti decedute o non rintracciabili saranno comunque considerati per evitare distorsioni nel risultato.</li> <li>3. Prima recidiva di carcinoma ovarico ad alto grado epiteliale.</li> <li>4. Pazienti con intervallo <math>\geq 6</math> mesi dall'ultima somministrazione di platino alla prima recidiva di malattia</li> <li>5. Pazienti che abbiano ricevuto una terapia di mantenimento con bevacizumab e/o PARP inibitore.</li> <li>6. Criteri per citoriduzione secondaria AGO OVAR rispettati: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ascite <math>&lt; 500</math> mL</li> <li>- ECOG = 0</li> <li>- Assenza di tumore residuo alla prima chirurgia (nota: sono ammesse anche pazienti che hanno effettuata una chirurgia primaria dopo chemioterapia neoadiuvante).</li> </ul> </li> <li>7. Trattamento chirurgico citoriduttivo secondario compreso nell'intervallo di tempo gennaio 2017 e dicembre 2022.</li> </ol>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Pazienti sottoposte a chirurgia con solo intento palliativo.</li> <li>9. Pazienti sottoposte a citoriduzione secondaria dopo chemioterapia neoadiuvante alla recidiva.</li> <li>10. Pazienti sottoposte a citoriduzione secondaria alla seconda o ulteriore recidiva.</li> </ol>
<b>Obiettivo primario</b>	L'obiettivo principale di questa analisi retrospettiva è valutare come la terapia di mantenimento in prima linea, la durata dell'intervallo libero dal trattamento da platino (a sua volta influenzato dalla terapia di mantenimento) e lo status BRCA/HRD correlino con la fattibilità di effettuare una citoriduzione chirurgica completa alla recidiva di malattia.
<b>Endpoint secondari</b>	Ulteriore analisi esplorativa verrà eseguita per valutare l'influenza dell'approccio chirurgico iniziale (NACT-IDS rispetto a PDS) e del numero di lesioni alla recidiva (singola vs oligo (2-3) vs plurimetastatica $\geq 4$ lesioni) sulla radicalità della citoriduzione secondaria.
<b>Durata dello studio</b>	6 mesi circa
<b>Numero di pazienti arruolate</b>	200 circa
<b>Numero di centri clinici partecipanti</b>	15 circa
<b>Metodi statistici</b>	Si descriveranno le caratteristiche generali del campione in studio. Le variabili qualitative saranno descritte per mezzo del calcolo di frequenze assolute e relative; quelle quantitative con media, deviazione standard, quartili, minimo, massimo, numero di osservazioni. Per la valutazione dell'obiettivo primario si utilizzerà un modello di regressione logistica (citoriduzione completa sì/no). Inizialmente l'associazione di ciascuna singola variabile verrà valutata mediante un modello univariato, quindi le variabili risultate associate ( $p < 0.1$ ) con la radicalità della citoriduzione secondaria verranno inserite in un modello multivariato. I risultati verranno espressi in Odds Ratio (OR) e i relativi intervalli di confidenza. I dati di sopravvivenza verranno descritti tramite le curve di Kaplan- Meier. L'influenza delle variabili socio-demografiche e cliniche su PFS e OS verrà valutata tramite un modello di Cox e descritta con Hazard Ratios (HR) e i relativi intervalli di confidenza.

# Studio clinico **ROMANCE – GOIM trial**

## Sinossi dello studio

<b>Titolo dello studio</b>	<b>A phase II, open label, multicenter trial investigating Irinotecan plus cetuximab rechallenge compared with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as third line treatment in circulating tumor DNA molecularly selected metastatic colorectal cancer: the ROMANCE-GOIM trial</b>
<b>Versione e data del protocollo</b>	Version 1 24.02.2025
<b>Pazienti in studio</b>	150 treated patients.
<b>Braccio Sperimentale</b>	Arm A: irinotecan plus cetuximab
<b>Braccio di controllo</b>	Arm B: trifluridine/tipiracil plus bevacizumab.
<b>Promotore</b>	GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale)
<b>Centro Coordinatore</b>	IEO (European Institute of Oncology)
<b>Clinical Research Organization (CRO)</b>	CRT (Clinical research technology)
<b>Centri partecipanti</b>	20 centers within the GOIM framework
<b>Numero di soggetti</b>	150 treated patients.
<b>Durata dello studio</b>	48 months
<b>Periodo di arruolamento</b>	24 months
<b>Numero di centri clinici partecipanti</b>	15 circa
<b>Disegno dello studio</b>	The ROMANCE trial is a phase II, prospective, randomized, multicenter study to evaluate the antitumor activity of cetuximab plus irinotecan rechallenge compared with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as third line treatment in patients with “molecularly hyper-selected” mCRC. Briefly patients that maintain RAS/BRAF/EGFR/PIK3CA ex20/MAP2K1/MET WT and HER2 not amplified at baseline liquid biopsy with FoundationOne CDx assay will be randomly assigned 1:1 to receive cetuximab, 500 mg/m <sup>2</sup> , and intravenous irinotecan 180, mg/m <sup>2</sup> , repeated biweekly (Arm A) or trifluridine/tipiracil twice daily, 35 mg/mq days 1-5, 8-12 every 28 days plus bevacizumab 5mg/kg on days 1 and 15 (Arm B). The response will be evaluated according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. A CT scan or thorax CT scan and abdominal MRI will be performed every 8 weeks. Investigator-reported measurements will be subsequently centrally reviewed. At baseline plasma samples will be collected for ctDNA analysis. After progressing disease crossover to the other treatment arm is suggested, but not mandatory. Finally, to evaluate the impact of further treatments on survival, completed clinical information of the subsequent line of treatment will be recorded.
<b>Obiettivo primario</b>	Response Rate (RR): assessed according to RECIST criteria 1.1

<b>Obiettivi secondari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progression Free Survival (PFS)</li> <li>- Overall Survival (OS):</li> <li>- Safety: Adverse events graded according NCI CTCAE v 5.0.</li> </ul>
<b>Obiettivi esploratori</b>	<p>Efficacy of the subsequent line of treatment. Assessment of potential biomarkers of response including circulating DNA (ctDNA) tumor fraction (TF), tumor mutational burden (TMB) and neutrophil to lymphocytes ratio (NLR).</p>
<b>Criteria di inclusione/ esclusione</b>	<p><b>Main inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosis of metastatic colorectal adenocarcinoma</li> <li>- KRAS/NRAS (V600E mutation) wt status of primary CRC or related metastasis (local laboratory assessment).</li> <li>- Progression to previous first-line anti-EGFR-containing therapy producing at least a partial response <math>\geq</math> 6 months.</li> <li>- Received an anti-EGFR and irinotecan free second-line treatment.</li> <li>- Refractory to previous 5-fluorouracil/capecitabine, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab.</li> <li>- RAS/BRAF/EGFR/PIK3CAex20/MAP2K1/MET WT and HER2 not amplified ctDNA at FoundationOne CDx test at baseline.</li> </ul> <p><b>Main exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Received more than 2 lines of treatment for metastatic disease.</li> </ul>
<b>Contatto per ulteriori informazioni</b>	<p><a href="mailto:Davide.ciardiello@ieo.it">Davide.ciardiello@ieo.it</a></p>



# Studio clinico **GOIM – CAPRI3 study**

## Sinossi dello studio

<b>Titolo dello studio</b>	<b>Phase 3 clinical study to evaluate the use of continuing cetuximab treatment beyond first line progression in molecular selected metastatic colorectal cancer patients (GOIM – CAPRI3 study)</b>
<b>Versione e data del protocollo</b>	Version 3 16.05.2025
<b>Pazienti in studio</b>	360 patients will be randomized (1:1) into two arms.
<b>Braccio Sperimentale</b>	Arm A: FOLFOX/FOLFIRI plus cetuximab (180 patients).
<b>Braccio di controllo</b>	Arm B: FOLFOX/FOLFIRI plus bevacizumab (180 patients).
<b>Promotore</b>	GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale)
<b>PI e Centro Coordinatore</b>	Prof. Fortunato Ciardiello Precision Medicine Department - Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli
<b>Clinical Research Organization (CRO)</b>	CRT (Clinical Research Technology)
<b>Centri partecipanti</b>	Approximately 30 sites within Italy and 11 Spanish sites.
<b>Numero di soggetti</b>	480 patients to be screened and 380 patients treated.
<b>Durata dello studio</b>	60 months.
<b>Periodo di arruolamento</b>	24-36 months
<b>Disegno dello studio</b>	This is an open-label multicenter, randomized phase 3 clinical study to evaluate the use of continuing cetuximab treatment beyond first line progression in molecular selected metastatic colorectal cancer patients that have responded to first line therapy with chemotherapy plus an anti-EGFR monoclonal antibody. Metastatic colorectal cancer patients with RAS/BRAF wild type tumor, that have received in first line an anti-EGFR based treatment (cetuximab or panitumumab) combined with a standard doublet chemotherapy (FOLFIRI or FOLFOX), have had major response (CR or PR) or a prolonged SD, have progressed and are candidate to second line treatment. Patients will be screened by plasma liquid biopsy with the 324 NGS Foundation One Liquid CDX assay. In case of RAS/BRAF/PIK3CA/EGFR wild type and HER2 not amplified status, patients will be randomized (1:1). The choice between FOLFIRI or FOLFOX depend on which chemotherapy doublet was used in first line.
<b>Obiettivo primario</b>	Response Rate (RR): assessed according to RECIST criteria 1.1 (centrally and independently reviewed).
<b>Obiettivi secondari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progression Free Survival (PFS)</li> <li>- Overall Survival (OS):</li> <li>- Safety: Adverse events graded according NCI CTCAE v 5.0.</li> </ul>
<b>Obiettivi esploratori</b>	Translational analyses of tumor biomarkers will be performed in tumor tissue, blood and fecal samples
<b>Criteri di inclusione/esclusione</b>	<p><b>Main inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosis of metastatic colorectal adenocarcinoma</li> <li>- Efficacy of a first line therapy containing anti-EGFR drug with a major response achieved or a prolonged stable disease.</li> <li>- Progression to first line therapy</li> <li>- RAS (NRAS and KRAS exon 2,3 and 4), BRAFV600E, PIK3CA, EGFR wild-type and HER2 not amplified in liquid biopsy at the time of screening (according to NGS, Foundation/Roche).</li> </ul> <p><b>Main exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Any contraindication to the use of cetuximab, bevacizumab, Irinotecan, 5-FU, oxaliplatin, folic acid</li> </ul>
<b>Contatto per ulteriori informazioni</b>	<b>Stefania.napolitano@unicampania.it</b>



## DECALOGO della “SECONDA OPINIONE” in ONCOLOGIA

Versione maggio 2025

### *Se un/una paziente richiede e/o voi ritenete utile che richieda una seconda opinione:*

- 1 **Siate aperti alla seconda opinione:** è nel diritto del/della paziente ma anche del medico condividere la situazione clinica al fine di iniziare il miglior iter di cura. Nella esecuzione della seconda opinione cercate di rendere il percorso accessibile e di agevolare le scelte.
- 2 **Siate professionali:** se ci sono situazioni che non sapete o non potete affrontare, indirizzate il/la paziente ad un centro in cui può ricevere un parere o un trattamento adeguato.
- 3 **Rispettate la scelta:** la seconda opinione può definire una modalità integrativa, soprattutto in contesti articolati e complessi, per meglio delineare i percorsi di salute del/della paziente.
- 4 **Ascoltate e parlatene:** quando un/una paziente esprime il desiderio di poter avere una seconda opinione, ascoltate le sue motivazioni e siate collaborativi.
- 5 **Aiutate nella scelta:** se vi viene richiesto, aiutate il/la paziente nella scelta di centri di riferimento cui rivolgersi per la patologia da cui è affetto/a. Potrebbe essere utile indirizzare il/la paziente al centro hub della Rete Oncologica di riferimento.
- 6 **Considerate l'esito della seconda opinione** e discusetelo in maniera chiara ed esaustiva con il/la paziente; nel caso in cui i contenuti non vi trovassero d'accordo, spiegate serenamente al/alla paziente e datene un feedback al/alla collega che ha fornito la seconda opinione.

### *Se siete chiamati a fornire una seconda opinione:*

- 7 **Siate completi:** affrontate tutti i temi della malattia, ed offrite una visione completa, anche degli interventi diagnostici e dei trattamenti eventualmente disponibili, con riferimento all'accesso ai nuovi test diagnostici, ai nuovi farmaci, agli studi clinici.
- 8 **Siate coerenti:** seguite le linee guida nazionali e internazionali e abbiate come riferimento le migliori evidenze scientifiche. Tenete in conto i risvolti etici che le vostre indicazioni avranno sul/paziente e sui caregivers. Qualora suggeriate indicazioni diagnostiche o di trattamento fuori dalle linee guida, è opportuno delineare concretamente l'eventuale percorso di accesso, ivi incluse la presenza o assenza di copertura economica da parte del SSN, per evitare che il centro curante debba gestire proposte inapplicabili e per ottimizzare la formulazione di una decisione nel paziente.
- 9 **Valorizzate la valutazione clinica:** preferite una seconda opinione in presenza del/della paziente; qualora il/la paziente non fosse presente o fosse in teleconsulto, sottolineate che il non aver avuto modo di visitare il/la paziente potrebbe rappresentare una limitazione circa l'applicabilità dei consigli che darete.
- 10 **Cercate e fornite gli opportuni feedback** al/alla collega di riferimento o al medico di medicina generale.