Alma Mater Studiorum Università di Bologna

DIPARTIMENTO DI INTERPRETAZIONE E TRADUZIONE

Corso di Laurea magistrale Specialized Translation (classe LM - 94)

TESI DI LAUREA

in Specialized Translation from English into Italian

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA.

Traduzione dall'inglese all'italiano e realizzazione di mappe concettuali terminologiche di un trial clinico sul cancro al seno

CANDIDATA:

Diandra Falchieri

RELATRICE:

Prof.ssa Elena Magistro

CORRELATORE:

Prof. Adriano Ferraresi

Anno Accademico 2018/2019

Secondo Appello

INDICE

ABSTRACT **7**
RESUMEN **9**
INTRODUZIONE **11**
1. IL TEMA: LA SPERIMENTAZIONE CLINICA **15**
1.1. Cos'è la sperimentazione clinica 15
1.1.2. Evidence-based Medicine 16
1.2. Il trial clinico 21
1.2.1. Le tipologie di trial: studio clinico vs trial clinico 23
1.2.2. La nascita di un farmaco: cenni storici 30
1.2.3. La scoperta di un farmaco 36
1.2.3.1. Il placebo 40
1.2.4. Le fasi di un trial clinico 41
1.2.4.1. I trial controllati randomizzati: randomizzazione, cecità e bias 46
1.2.5. Ulteriori classificazioni 47
1.3. Standard internazionali e autorità di regolamentazione dei trial clinici 50
1.3.1. Nel mondo 50
1.3.2. Negli Stati Uniti 51
1.3.3. In Europa 52
1.3.4. In Italia 53
1.4. Problematicità relative all'etica: lungaggine e opacità dei trial clinici 54
1.5. Sintesi 58
2. LE LINGUE SPECIALI E IL LINGUAGGIO MEDICO **59**
2.1. Panoramica sulle lingue speciali 59
2.2. Dimensione orizzontale e dimensione verticale 60
2.3. Funzioni comunicative e registri 61
2.4. Tipi e generi testuali 62
2.5. I livelli di specialità 63
2.6. Lingue speciali e lingua comune 64
2.7. L'inglese come lingua della scienza 65
2.8. La lingua medica 68
2.8.1. Aspetti lessicali e terminologici 70
2.8.2. Aspetti morfosintattici 79
2.8.2.1. La nominalizzazione 79
2.8.2.2. Densità lessicale e complessità del periodo 80

2.8.2.3. Forma passiva e spersonalizzazione ... 81
2.8.2.4. Modi e tempi verbali ... 82
2.8.3. Aspetti testuali ... 83
2.9. Sintesi ... 85
3. IL GENERE TESTUALE E IL TESTO DI PARTENZA ... 86
3.1. Introduzione ... 86
3.2. La comunicazione in ambito sanitario ... 86
3.2.1. Il *medical writing* ... 88
3.3. Il genere testuale ... 92
3.3.1. Il protocollo di un trial clinico ... 94
3.4. Analisi del testo di partenza ... 99
3.4.1. Gli emittenti ... 99
3.4.1.1. *ClinicalTrials.gov* ... 99
3.4.1.2. Lo sponsor: Bayer S.p.a. ... 101
3.4.1.3. I collaboratori: Onyx Therapeutics ... 103
3.4.2. I destinatari ... 103
3.4.3. La struttura del testo ... 104
3.4.4. Multidisciplinarità ... 106
3.4.5. Caratteristiche lessicali e terminologiche ... 106
3.4.6. Caratteristiche morfosintattiche ... 109
3.4.7. Caratteristiche testuali ... 114
3.5. Sintesi ... 116
4. METODOLOGIA E RISORSE ... 117
4.1. Introduzione ... 117
4.2. Le risorse di riferimento: i corpora ... 117
4.2.1. La linguistica dei corpora ... 117
4.2.2. Le tipologie di corpora ... 118
4.2.3. Costruzione dei corpora e criteri di selezione ... 122
4.2.3.1. Corpus monolingue specializzato manuale ... 126
4.2.3.2. Corpus monolingue specializzato con *BootCaT* ... 130
4.3. Altre risorse di riferimento ... 133
4.4. Sintesi ... 138
5. TESTO DI PARTENZA E TRADUZIONE ... 140
5.1. Testo di partenza ... 140
5.2. Traduzione ... 192
6. COMMENTO ALLA TRADUZIONE: STRATEGIE E DIFFICOLTÀ TRADUTTIVE ... 251

6.1. Introduzione ... 251
6.2. Metodologia di lavoro ... 251
6.3. Difficoltà di natura lessicale-terminologica ... 253
6.3.1. Innalzamento del registro ... 256
6.3.2. Alcuni esempi puntuali ... 258
6.3.2.1. Breast cancer ... 258
6.3.2.2. Outcome ... 262
6.3.3. La contaminazione dell'inglese ... 271
6.3.4. L'ambito multidisciplinare: esempi di terminologia in ambito farmacologico e oncologico ... 274
6.3.5. Esempi di terminologia statistica ... 275
6.3.6. Sigle e acronimi ... 285
6.3.7. Riferimenti culturali a comitati etici, enti e istituzioni ... 289
6.4. Difficoltà dovute alle imprecisioni nella scrittura del TP ... 291
6.4.1. (AUC[0-tlast]) ... 292
6.4.2. Double blind ... 297
6.4.3. Altri esempi minori di imprecisione o scrittura ambigua ... 299
6.5. Strategie testuali ... 302
6.6. Strategie morfosintattiche ... 305
6.7. Sintesi ... 310
7. RAPPRESENTAZIONE TERMINOLOGICA E CREAZIONE DI MAPPE CONCETTUALI ... 311
7.1. Introduzione ... 311
7.2. Il termine e la terminologia ... 311
7.2.1. La terminologia orientata alla traduzione ... 314
7.3. La piattaforma online WIPO Pearl ... 316
7.4. La rappresentazione terminologica ... 319
7.4.1. Selezione dei domini e dei sottodomini ... 320
7.4.2. Il sistema concettuale ... 323
7.4.3. Descrizione e problematicità relative alle mappe concettuali ... 325
7.5. Sintesi e conclusioni ... 335
CONCLUSIONI ... 338
BIBLIOGRAFIA ... 341
SITOGRAFIA ... 348
APPENDICE I ... 350

ABSTRACT

The aim of this dissertation is to provide a translation from English into Italian and a terminological representation of conceptual systems of a breast cancer clinical trial, sponsored by Bayer S.p.a. in 2011. The first results were published in 2015 on the online database of the U.S. National Library of Medicine for clinical studies, *ClinicalTrials.gov*.

Clinical trials are the gold-standard of clinical investigation since they contribute to medical development by providing objective results of a new treatment – or a new use of existing treatments – and pave the way for future research.

Clinical studies have recently proved to be successful resources in the oncological field. It is estimated that nearly 18 million people are diagnosed with cancer per year worldwide and breast cancer is the leading cause of cancer-related death among women. Since clinical trials involve human subjects, each study must follow the ethical principles established by the Declaration of Helsinki.

However, despite the urgent need of developing new chemotherapeutic agents, bureaucracy compromises registering procedures and increases costs while pharmaceutical industries are responsible for the lack of transparency on clinical results. Given the relevance and the increasing concerns on investigational treatments within the international framework and the lack of clarity and consistency in the language used in clinical trials, a translation and terminological conceptual systems may help casting light on this matter. This could also spread awareness among the Italian public of both experts (physicians, research investigators, outcome assessors, sponsors and policy makers) and non-experts, e.g. the lay person who is curious and educated enough to get a knowledge of the topic and the risks involved in the participation of a clinical study.

This work consists of seven chapters. The first chapter provides a theoretical overview of clinical trials, i.e. how they are structured and what the main legal and ethical concerns are. The second chapter states the features of special languages, with a regard to the language of medicine, from a lexical, terminological, morphosyntactic and textual perspective providing a detailed description of the role of English in international scientific communication. The third chapter provides an introduction on the importance of medical communication and medical writing and an analysis of the source text. The fourth chapter presents the resources created and used for the translation itself, namely dictionaries, glossaries and specialized corpora built using the advanced search tool of *PubMed Central* and *BootCaT*. The fifth chapter includes the English source text and the Italian translation. The sixth chapter analyzes the major problems

occurred while translating and the strategies used to solve them. The seventh chapter presents the terminological project, i.e. the creation of field-based concept maps representing the source text and the translation.

RESUMEN

El objetivo de este proyecto es ofrecer una traducción del inglés al italiano y una representación terminológica en sistemas conceptuales de un ensayo clínico sobre el cáncer de mama, patrocinado por Bayer S.L. en 2011. Los primeros resultados se publicaron en 2015 en la plataforma web de registro de protocolos clínicos de la U.S. National Library of Medicine, *ClinicalTrials.gov*.

Los ensayos clínicos son el estándar de oro para la investigación clínica ya que proporcionan resultados objetivos acerca de un nuevo tratamiento, o de una nueva aplicación de un tratamiento estándar, y contribuyen a despejar el camino para estudios futuros.

En los últimos años, los estudios clínicos han conseguido éxito en el sector oncológico. Cada año se registran alrededor de 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo y el cáncer de mama representa la principal causa de muerte en las mujeres. Puesto que los ensayos clínicos incluyen experimentos en seres humanos, todo estudio debe realizarse de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Sin embargo, frente a la urgente necesidad de agentes quimioterápicos, la burocracia impide el proceso de registro y hace que los costes de la investigación médica aumenten, mientras que las empresas farmacéuticas son responsables de la falta de transparencia en la publicación de los resultados clínicos. Dada la importancia que el tema clínico-experimental ha venido cobrando y los crecientes problemas que supone a nivel internacional, así como la falta de claridad y coherencia en el lenguaje utilizado, la traducción y los mapas terminológicos-conceptuales pueden arrojar luz sobre este tema e incluso difundir conocimiento tanto en un público italiano de expertos (médicos, investigadores, validadores de los resultados, patrocinadores y responsables de las políticas) como de no expertos.

El presente trabajo consta de siete capítulos. El primer capítulo ofrece una descripción teórica acerca de la experimentación clínica, es decir la estructura de los ensayos clínicos y las principales cuestiones de carácter ético y legal. El segundo capítulo delinea los rasgos de las lenguas de especialidad, con un enfoque en el lenguaje médico, bajo un prisma léxico, terminológico, morfosintáctico y textual ofreciendo un análisis detallado del papel que desenvuelve el inglés en la comunicación científica internacional. El tercer capítulo ilustra la importancia de la comunicación médica y del *medical writing* y presenta un análisis del texto de partida. El cuarto capítulo se centra en la creación de los recursos de traducción, es decir diccionarios, glosarios y corpora especializados construidos por medio de *PubMed Central* y *BootCaT*. El quinto capítulo presenta el texto de partida inglés y la traducción italiana. El sexto

capítulo analiza los problemas de traducción e ilustra las estrategias adoptadas para resolverlos. El séptimo capítulo presenta el proyecto terminológico de creación de mapas conceptuales subdivididos por ámbito de especialidad y representativos del texto de partida y de la traducción.

INTRODUZIONE

"*Humanity's deepest desire for knowledge is justification enough for our continuing quest. And our goal is nothing less than a complete description of the universe we live in.*"

Stephen Hawking, *A Brief History of Time*

La ricerca clinica indica una procedura sperimentale il cui obiettivo primario è volto a confermare la validità di nuovi metodi e interventi impiegati da medici ai fini di ottenere una migliore risposta terapeutica. Solo negli ultimi cinquant'anni, gli esperimenti pianificati e condotti su pazienti affetti da una determinata condizione patologica sono stati riconosciuti in modo unanime come l'unica base di affidabile conoscenza in materia di sanità e di progresso scientifico e tecnologico in ambito medico. Ogni sperimentazione clinica (in inglese *clinical trial*) deve prevedere un valido quesito clinico ai fini di un'osservazione, misurazione e classificazione dei dati ottimale e l'interpretazione che ne deriva deve obbedire ai criteri di rilevanza scientifica, fattibilità etica e correttezza metodologica. La metodologia del controllo e del confronto sottolineati nella Dichiarazione di Helsinki ha permesso alla scienza moderna di progredire in particolare in ambito medico-oncologico.
Il cancro è considerato il "male del secolo" e vanta di circa 200 malattie caratterizzate da un'abnorme crescita cellulare, svincolata dai normali processi di controllo dell'organismo. Nel 2018 sono stati diagnosticati 18 milioni di casi di tumore maligno a livello globale. Tra le donne il tumore della mammella rappresenta il 29% delle neoplasie femminili e ancora oggi è la principale causa di morte per cancro tra le donne di tutto il mondo. Pertanto, la sperimentazione clinica in ambito oncologico urge ora più che mai. Tuttavia, i lunghi tempi di attesa prima dell'avvio di uno studio clinico e gli ingenti costi derivanti dalla complessità burocratica fanno parlare di crisi della sperimentazione clinica. A ciò si aggiunge l'omissione e la distorsione da parte di enti sperimentatori, tra cui case farmaceutiche, dei risultati degli studi clinici per non gettare cattiva luce sulle ricerche intraprese e guadagnare in questo modo maggiore notorietà. Benché si stia avanzando a livello internazionale verso una maggiore trasparenza in ambito clinico, molto spesso i dati non sono accessibili o non esiste un portale comune nazionale italiano dove pubblicare e consultare tali studi.

L'importanza che gli studi clinici rivestono per la ricerca futura e l'estrema rilevanza che assume l'informativa al pubblico in materia di sperimentazione clinica sono state alcune delle motivazioni che mi hanno portato a tradurre un trial clinico per il mio elaborato. Ispirata in particolare dalle scoperte di James P. Allison e Tasuku Honjo, vincitori del premio Nobel per

la medicina 2018, che hanno portato all'ascesa dell'immunoterapia come ultima frontiera nella lotta contro il cancro, ho deciso di tradurre un trial clinico di fase III, avviato dal Gruppo Bayer nel trattamento del carcinoma mammario e pubblicato sulla piattaforma statunitense *ClinicalTrials.gov*: *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer*. La scelta dell'argomento nasce da ricerche pregresse a fini personali e dalla volontà di sfidare me stessa nella traduzione di un testo di carattere medico-scientifico. Alla luce delle considerazioni previamente citate e di eventi personali che mi hanno toccato in prima persona, ho percepito inoltre un dovere etico nel tradurre un trial clinico e portare ordine nella terminologia caratteristica di tale ambito. Solo il 10% di tutti gli studi clinici avviati vanno a buon fine e molto spesso, per far fronte ai lunghi tempi, i trial vengono pubblicati senza una traduzione, precludendo in questo modo una lettura chiara da parte degli esperti e un'informativa essenziale al pubblico.

L'Unione Europea e gli Stati Uniti stanno attuando misure a livello legislativo per facilitare e promuovere il processo di registrazione e pubblicazione dei trial clinici sui rispettivi portali online. Tale iniziativa ha l'obiettivo di garantire un libero accesso e una facile consultazione degli studi clinici già avviati e conclusi, quelli in fase di conclusione e quelli previsti per un futuro prossimo e che attendono l'autorizzazione da parte delle autorità di regolamentazione.

Tuttavia, la predominanza dell'inglese nella comunicazione tecnico-scientifica potrebbe compromettere in alcuni casi una lettura e comprensione ottimale del testo clinico per gli esperti che non hanno sufficiente padronanza di tale lingua ma che allo stesso tempo hanno necessità di mantenersi aggiornati sui progressi più recenti. Inoltre, poiché nelle sperimentazioni cliniche vengono impiegati sempre nuovi metodi di ricerca, non vi è spesso uniformità nell'uso della terminologia specifica. Ciò può costituire un grave fattore di rischio per coloro che decidono di partecipare a una sperimentazione clinica. Pertanto, il presente lavoro di traduzione e di creazione di mappe concettuali si colloca in un contesto in cui il rigore e la precisione terminologica rivestono un ruolo di primaria importanza e la traduzione deve rispondere ai criteri di fruibilità di un pubblico di specialisti, ai fini di promuovere la trasmissione di materiale clinico-sperimentale a un pubblico di esperti ma non solo. Il presente lavoro si propone, quindi, di offrire un testo completo e organico per un pubblico italiano di esperti che intende approfondire l'argomento da una prospettiva multidisciplinare ma anche per un pubblico di persone al di fuori del settore che possiedono un interesse personale e strumenti conoscitivi per

comprendere nuovi metodi di trattamento grazie alla disponibilità di consultazione online. Infatti un'ipotetica collocazione della presente traduzione potrebbero essere sia i registri internazionali degli studi clinici come *EU Clinical Trials Register* o, sulla scia dei cambiamenti normativi in ambito di pratica clinica, non si esclude una possibile collocazione a livello nazionale come il sito dell'AIFA, dell'AIRC e dell'AIOM. Inoltre, la traduzione del trial clinico trova posto anche in un contesto più particolare per essere consultato in istituti di oncologia o cliniche private. Per quando riguarda il progetto di rappresentazione terminologico-concettuale associato alla traduzione, oltre a fornire da supporto all'esperto che deve consultare e valutare l'esperimento, ma anche al non esperto interessato all'argomento, può fornire da spunto per la futura compilazione di glossari o schede terminologiche volte all'ordinamento e standardizzazione della terminologia in ambito clinico-sperimentale.
Nello specifico, il testo in esame descrive uno studio di fase III volto a testare l'efficacia e la sicurezza del sorafenib nel trattamento del carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. Lo studio clinico si compone di tre sezioni principali. La prima consiste in una descrizione sommaria delle cause che hanno portato ad avviare lo studio, della sperimentazione clinica vera e propria e di come verranno valutati gli esiti clinici. La seconda sezione presenta tutte le informazioni previamente citate e mostra più nel dettaglio le caratteristiche dello studio, oltre a fornire informazioni di carattere amministrativo. Infine, l'ultima sezione presenta i risultati comparati dell'analisi statistica dei gruppi di trattamento ai fini di stabilire una potenziale significatività clinica.

Il presente elaborato è composto da sette capitoli i quali riflettono il rigore metodologico adottato durante tutte le fasi del processo traduttivo. Il **primo capitolo** offre una panoramica sulla sperimentazione clinica, soffermando l'attenzione sulle caratteristiche strutturali dei trial clinici farmacologici. In un secondo momento, verranno presentati gli standard internazionali e le autorità di regolamentazione che si occupano del corretto coordinamento e svolgimento delle procedure cliniche. Infine, verrà offerto uno spunto sulle principali problematicità di carattere etico che si possono riscontrare nella pratica clinica moderna. Una volta concluso l'*ex-cursus* relativo al contesto della sperimentazione clinica, il **secondo capitolo** prevederà una breve descrizione teorica sulle lingue speciali, in primis sui tratti di natura lessicale e terminologica, morfosintattica e testuale. Il **terzo capitolo** offrirà un'analisi del testo di partenza con conseguente identificazione del genere testuale di appartenenza, ovvero il trial clinico, proponendo dapprima un'introduzione sulla comunicazione in ambito sanitario in senso generale, per poi proseguire il discorso sulla necessità contemporanea del *medical writing*. Il

quarto capitolo presenta la metodologia adottata per la creazione delle risorse di traduzione e il procedimento di documentazione e ricerca nei domini di interesse del testo di partenza. Il **quinto capitolo** è costituito dal testo di partenza e dalla relativa traduzione in italiano. In seguito, il **sesto capitolo** sarà dedicato al commento alla traduzione e illustrerà le principali difficoltà e problematiche riscontrate in primis a livello lessicale-terminologico e, in forma minore, a livello testuale e morfosintattico. Verranno inoltre presentate le strategie impiegate per la risoluzione di tali problematicità, ricorrendo ad esempi pratici. Infine, il **settimo capitolo** illustrerà una rappresentazione terminologica in mappe concettuali del testo di partenza e del testo di arrivo con il fine di portare ordine nei contenuti presentati dal testo oggetto del presente elaborato. Eventuali elementi di discrepanza dei sistemi concettuali verranno propriamente illustrati mediante esempi concreti.

1. IL TEMA: LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

1.1.Cos'è la sperimentazione clinica

Il termine "sperimentazione clinica" designa una serie di pratiche scientifiche volte a verificare sia l'efficacia e la tossicità di un farmaco[1], sia le risposte specifiche a un nuovo trattamento oppure a nuove modalità di utilizzo di terapie già note su soggetti umani[2]. Una volta definita la tollerabilità di un trattamento si procede all'autorizzazione da parte degli apparati di regolamentazione e alla conseguente commercializzazione[3].

La maggior parte delle terapie più efficaci conosciute fino ad oggi sono il risultato di molti anni di sperimentazione clinica e definiscono il percorso da intraprendere per la ricerca futura[4]. Ogni ricerca clinica è condotta nel rispetto delle regole stabilite nel protocollo clinico, un documento che descrive nei minimi dettagli i criteri di inclusione ed esclusione di un paziente per verificarne l'idoneità ai fini della partecipazione a una sperimentazione, ma anche il programma, gli esami necessari e tutte le informazioni relative al modo e alla durata di svolgimento dello studio[5]. Tuttavia, il termine "sperimentazione clinica" tende a sovrapporsi erroneamente con "studio clinico" (*clinical study*). Secondo il Regolamento UE del Parlamento e del Consiglio Europeo N. 536/2014[6] sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, si definisce "studio clinico" qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani, mentre con "sperimentazione clinica" si intende l'assegnazione di un farmaco o terapia e l'applicazione di determinate procedure.

Le sperimentazioni in ambito clinico costituiscono le fondamenta della cosiddetta "medicina basata sulle evidenze", poiché le decisioni intraprese da enti di regolamentazione, agenzie

---

[1]Definizione disponibile nella sezione "Ricerca e sperimentazione clinica" del sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) presente al seguente link: https://www.aifa.gov.it/nl/web/guest/sperimentazione-clinica-dei-farmaci [consultato il: 04/07/2019]

[2] *La trasparenza dei trial clinici. Guida per policy makers* tratto da *Transparency International, Pharmaceutical and Healthcare Programme*, pubblicato dalla Fondazione GIMBE e disponibile al link: https://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/Trasparenza_trial_clinici.pdf [consultato il: 04/07/2019]

[3]Fonte disponibile nella sezione "Area Autorizzazioni Commercializzazioni" contenuta in "Organizzazione" dell'AIFA, consultabile al link: https://www.aifa.gov.it/nl/area-autorizzazioni-medicinali [consultato il: 04/07/2019]

[4] Secondo l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO): https://www.ieo.it/it/PER-I-PAZIENTI/Sperimentazioni-cliniche/Il-mondo-della-sperimentazione-clinica/ [consultato il 04/07/2019]

[5] Accademia europea dei pazienti nella sezione "Approvazione di uno studio clinico in Europa". Fonte disponibile al seguente link: https://www.eupati.eu/it/sviluppo-clinico-e-studi-clinici/approvazione-di-uno-studio-clinico-in-europa/ [consultato il: 04/07/2019]

[6] Disponibile su https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536 [consultato il: 04/07/2019]

sanitarie, medici e compagnie assicurative mirate a salvare vite umane si basano sui risultati ottenuti da tali ricerche.

1.1.2. Evidence-based Medicine

Il concetto di medicina basata sulle evidenze o sulle prove di efficacia (EBM – *Evidence-based Medicine*) affonda le proprie radici filosofiche intorno al 1950, benché la produzione di testi relativa a tale disciplina fiorì intorno agli anni '90. La medicina basata sulle evidenze viene definita come un metodo clinico che si propone l'obiettivo di somministrare cure ottimali ai pazienti. La EBM è una metodologia basata sulla revisione, la valutazione e l'utilizzo delle ricerche scientifiche. Nella pratica clinica tradizionale, le decisioni mediche sia di carattere diagnostico che terapeutico non si uniformavano sotto un processo esplicito e sistematico, bensì tali decisioni sono sempre state a discrezione del medico che applicava i fondamenti scientifici in base alla propria esperienza professionale[7]. La diffusione di tale metodo è stata favorita da una crisi nei modelli tradizionali della medicina quali:

- **una crescita esponenziale delle informazioni biomediche** che hanno reso l'aggiornamento professionale sempre più difficile;
- **il limitato livello di trasferimento dei risultati** delle ricerche sanitarie all'assistenza sanitaria dovuto alla variabilità della pratica professionale e all'ampio impiego di trattamenti inefficaci e inappropriati;
- **la crisi economica dei sistemi sanitari** caratterizzata da una crescita della domanda e dei costi di assistenza medica;
- **una maggiore consapevolezza degli utenti** riguardo servizi e prestazioni sanitarie;
- **lo sviluppo delle tecnologie informatiche** ha reso sempre più difficile l'aggiornamento professionale del medico data la mole e la complessità dell'informazione biomedica disponibile[8].

Pertanto, la EBM si propone di ovviare ai limiti dei medici tramite l'applicazione di regole esplicite mirate a un'interpretazione oggettiva delle prove empiriche che servono ad integrare

[7] M. R. Tonelli, *The philosophical limits of Evidence-based Medicine* in "Academic Medicine", 73(12):1234–40 (1998). [consultato il: 09/07/2019]
[8] I dati sono forniti dall'associazione GIMBE. Documento disponibile al link: https://www.gimbe.org/eb/definizione.html [consultato il: 09/07/19]

la formazione del medico[9].

Tuttavia, questa pratica è stata oggetto di lunghi dibatti. Tra le obiezioni avanzate dagli scettici, una riguarda la credenza che una più stretta relazione tra decisioni mediche e prove scientifiche sia una strategia per indirizzare l'acquisto di farmaci e di tecnologie mediche di determinate aziende farmaceutiche[10]. Un'altra obiezione ricorrente riguarda invece il carattere prettamente etico della pratica clinica che, secondo i critici, non può essere riducibile al modello semplicistico del trasferimento dei risultati delle ricerche sulla pratica clinica, quindi sul paziente[11]. Inoltre, vi è il rischio riguardante la messa in discussione dell'autorità degli esperti che, di fronte alle prove scientifiche, tende a passare in secondo piano e di conseguenza screditerebbe l'esperienza professionale del medico[12].

Un contributo fondamentale nella definizione della EBM è stato fornito dal medico David L. Sackett, considerato il padre fondatore del metodo. Contro gli estremisti fomentati sia dai sostenitori che dagli oppositori a questa disciplina, Sackett precisa tramite un intervento sul *British Medical Journal* che:

> [La medicina basata sulle evidenze è] l'uso esplicito e coscienzioso delle migliori prove scientifiche nel prendere decisioni nella pratica medica. Praticare la EBM significa integrare l'esperienza clinica individuale con le migliori conoscenze derivanti dalla revisione sistematica delle ricerche cliniche. Senza l'esperienza clinica, la pratica rischia di subire la tirannia delle prove scientifiche, perché anche le migliori evidenze possono essere inapplicabili o inappropriate per il paziente. Senza utilizzare i migliori risultati della ricerca clinica, la pratica rischia di divenire rapidamente obsoleta, con danno per il paziente. Nessuna delle due, da sola, è sufficiente[13]
>
> (D. L. Sackett. BMJ, volume 12, p.71)

---

[9] A. Liberati, L. Moja e I. Moschetti. *Quali prove di efficacia per quali decisioni?* in "Neurological Science" (2006) 27:XXXVII Congresso SIN. Disponibile al link: http://www.cochrane.it/sites/cochrane.it/files/public/uploads/articoli%202006/quali%20prove%20di%20efficacia%20per%20quali%20decisioni.pdf [consultato il: 09/07/19]

[10] S. You, *Perspective and future of evidence-based medicine* in "Stroke Vascular Neurology" *of BJM*. 2016 dicembre; 1(4): 161–164. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435208/ [consultato il: 09/07/19]

[11] Cfr. 9

[12] H. Szajewska. Evidence-Based Medicine and Clinical Research: Both Are Needed, Neither Is Perfect in Ann Nutr Metab. 2018;72 Suppl 3:13-23. Disponibile al link: https://www.karger.com/Article/FullText/487375 [consultato il: 09/07/19]

[13] Tratto dall'articolo originale *Evidence based medicine: what it is and what it isn't* contenuto nel "British medical journal*", 1996.*

Tuttavia, tale metodo non trova applicazione in tutte le pratiche relative all'esercizio medico, come soprattutto in medicina generale in cui si presentano limitante evidenze scientifiche per rispondere a quesiti diagnostici[14]. Inoltre, risulta poco utile nelle fasi iniziali di un processo clinico dato che le prime tappe decisionali, per esempio la generazione di ipotesi diagnostiche, sono fortemente correlate all'esperienza del medico[15]. Contrariamente, la EBM risulta fortemente efficace nell'ambito dei **trial clinici randomizzati e controllati** (*Randomized Controlled Trials* – RCTs) poiché la forza delle ricerche cliniche di tali studi viene considerata metodologicamente affidabile, purché venga arginato il problema relativo ai bias di valutazione. Ciò giustifica anche il fatto che la EBM viene principalmente impiegata in terapie farmacologiche[16].

Di seguito si riporta un grafico a piramide dell'Accademia europea dei pazienti (EUPATI – *European Patients' Academy*)[17] che illustra i vari livelli di evidenza in base alla qualità delle informazioni reperite (Figura 1). Nei livelli inferiori si collocano le evidenze basate sull'opinione di un gruppo di esperti e le relazioni dei casi, ovvero studi descrittivi che contengono i sintomi, la diagnosi, il trattamento e il *follow-up* di un determinato paziente. Al livello superiore si posizionano gli studi caso-controlli che consistono in metodi osservazionali retrospettivi per valutare in che misura il gruppo di persone affette da una patologia e il gruppo di controllo sono stati esposti a una determinata patologia. In tal modo si dovrebbero ottenere delle variabili in relazione a tale patologia e determinare l'incidenza della stessa[18]. Successivamente si presentano gli studi di "coorte", definiti come studi clinici che monitorano determinati gruppi di persone sane al fine di determinare gli esiti riguardanti la salute. Poiché tali studi vengono progettati per identificare connessioni casuali tra esposizione e sviluppo di una malattia, tale tipologia di studi richiedono un dispendio più ingente di risorse e un impiego

[14] Mickan S, Askew D. What sort of evidence do we need in primary care? BMJ 2006; 332: 619-20.
[15] Straus S. E. Bridging the gaps in evidence based diagnosis. Evidence on diagnostic accuracy and precision is scant and hard to find. BMJ. Agosto 2006; 333(7565): 405–406. Disponibile al seguente link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1553520/ [consultato il: 09/07/19]
[16] -Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-5. [consultato il: 12/07/2019]

- Koretz R. L. Assessing the Evidence in Evidence-Based Medicine. Prima data di pubblicazione 20 dicembre 2018. Testo disponibile al link: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ncp.10227 [consultato il: 12/07/2019]

[17] La classificazione è consultabile nella sezione "Glossario", "Medicina basata sulle evidenze", disponibile al link: https://www.eupati.eu/it/ [consultato il: 12/07/2019]
[18] B. Röhrig *et al*., Types of Study in Medical Research, Part 3 of a Series on Evaluation of Scientific Publications in *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Apr; 106(15): 262–268. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689572/ [consultato il: 12/07/2019]

maggiore di tempo[19]. In particolare, viene valutato il rapporto di causa effetto tra variabile dipendente e variabile indipendente[20]. Il livello superiore è caratterizzato dai trial clinici randomizzati[21], che verranno ampliamente descritti nei paragrafi a seguire. La piramide termina infine con la meta-analisi, ovvero un metodo matematico utilizzato per confrontare i risultati derivanti da diversi studi con il fine di identificare i modelli e le relazioni che li accomunano[22]. Tale metodo viene ampiamente impiegato dai ricercatori per rafforzare l'ipotesi avanzata attraverso i risultati ottenuti dall'osservazione di un caso e per definire con maggiore precisione gli effetti stimati[23].

Figura 1: I livelli di evidenza secondo l'EUPATI

[19] Cfr. 17
[20] Maggini e Raschetti, Criteri per la lettura degli studi di farmacoepidemiologia. Quinto concorso regionale di farmacovigilanza, Bologna 25-26 ottobre 2011. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità
[21] Spesso si presentano imprecisioni nell'uso dei termini "studio clinico" e "trial clinico". Per motivi di coerenza e in conformità con le delucidazioni di carattere terminologico fornite nel paragrafo 1.2.1, si è deciso di adottare il termine "trial clinico" benché risulti contraddittorio in riferimento alla Figura 1
[22] Koretz R. L. *Assessing the Evidence in Evidence-Based Medicine*. Prima data di pubblicazione 20 dicembre 2018. Testo disponibile al link: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ncp.10227 [consultato il: 12/07/2019]
[23] Cfr. 21

Un approccio metodologico alla EBM nel processo clinico si divide in 4 tappe[24]:

- individuazione del problema da un punto di vista clinico, ovvero ricerca della diagnosi (*formulating question*);
- ricerca e valutazione dell'evidenza riscontrata negli studi clinici (*getting evidence*);
- valutazione critica della qualità dell'evidenza riscontrata al fine di elaborare una decisione clinica (*appraising evidence*);
- valutazione del processo clinico con il fine di adottare un trattamento (*applying evidence*).

Attualmente la EBM è riconosciuta universalmente e si condivide l'idea che la pratica clinica debba essere informata in base alle migliori prove scientifiche[25]. Inoltre, la EBM ha contribuito a cambiare l'atteggiamento dei medici, soprattutto nel mondo occidentale, nei confronti della natura e della validità delle prove scientifiche impiegate[26].

In particolare, nel corso degli anni la EBM si è evoluta riconoscendo che:

- il contesto clinico-assistenziale è determinante nelle decisioni clinico-assistenziali;
- l'esperienza professionale è l'unico elemento che può integrare in maniera significativa evidenze, preferenze e contesto[27].

La seguente figura (Figura 2) sintetizza quanto appena descritto.

[24] A tale riguardo si è deciso di adottare la descrizione metodologica fornita dell'EUPATI poiché ritenuta più affidabile di altre fonti, per esempio rispetto all'*Enciclopedia delle scienze e della tecnica Treccani*, dato che le informazioni sul presente sito vengono aggiornate direttamente dall'Organizzazione mondiale della sanità (WHO). Infatti, altre fonti individuano un diverso numero di tappe. La classificazione è consultabile nella sezione "Blog posts", "Medicina basata sulle evidenze", disponibile al link: https://www.eupati.eu/it/ [consultato il: 12/07/2019]

[25] V. K. Gupta, *Is evidence-based medicine a gold standard or can it be influenced?* in "Indian Heart Journal", 2016 settembre-ottobre; 68(5): 747–748. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079202/ [consultato il: 12/07/2019]

[26] I. Masic *et al.*, *Evidence Based Medicine – New Approaches and Challenges* in "Acta Inform Med". 2008; 16(4): 219–225. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789163/ [consultato il: 12/07/2019]

[27] Conoscere l'EBM, "Definizione" nel sito dell'associazione GIMBE disponibile al link: https://www.gimbe.org/eb/definizione.html [consultato il: 09/07/2019]

[28]

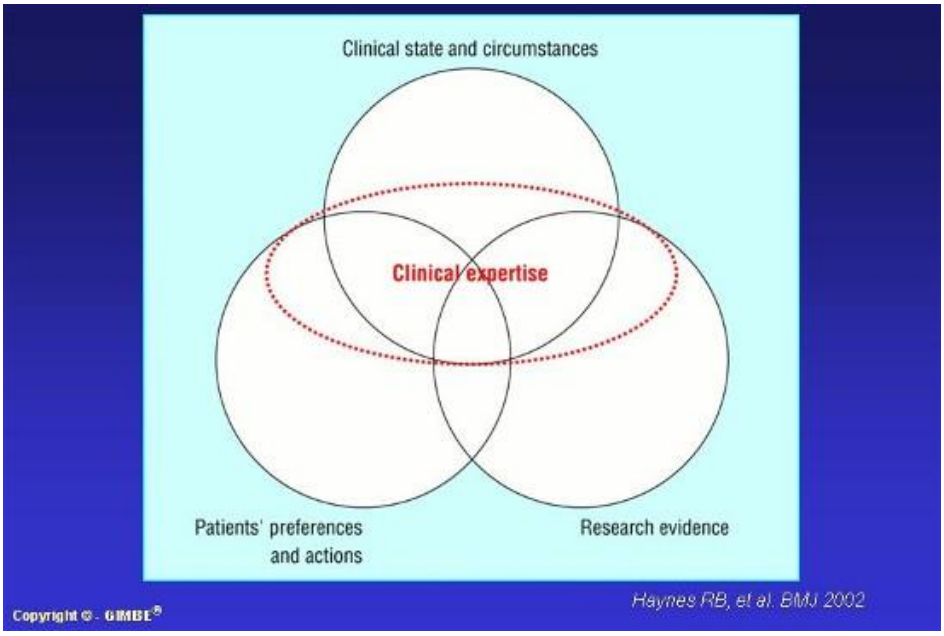


Figura 2: La EBM secondo Haynes RB, et al. BMJ, 2002

Al presente *ex-cursus* sulla medicina basata sulle evidenze segue un'analisi del trial clinico la cui struttura e complessità metodologica verrà illustrata nel seguente paragrafo.

1.2. Il trial clinico

Per *trial clinico*, chiamato comunemente anche *clinical trial* o semplicemente *trial*[29], si intende:

> "qualsiasi studio prospettico che assegna singoli partecipanti o gruppi di partecipanti a uno o più interventi sanitari per valutarne gli effetti sugli outcome di salute. Gli interventi sanitari includono (in via non esaustiva) farmaci, cellule e altri prodotti biologici, procedure chirurgiche, procedure radiologiche, dispositivi medici, terapie comportamentali, modifiche ai processi di cura, interventi di prevenzione, etc."[30]

[28] Grafico fornito dall'associazione GIMBE e presente al seguente link: https://www.gimbe.org/eb/definizione.html [consultato il: 09/07/2019]

[29] Non vi è uniformità nell'uso del termine. Tuttavia, si possono riscontrare diverse tendenze in base alla fonte di pubblicazione del testo: le istituzioni a carattere più divulgativo, come l'IEO, l'AIFA, l'EUROPATI e l'OMS, sembrano prediligere le forme "trial clinico"; mentre le riviste specializzate, i *medical writers* o la Fondazione GIMBE impiegano più frequentemente "clinical trial" o "trial". Ai fini del presente elaborato si è deciso di adottare i termini "trial clinico" o "trial".

[30] Nel presente testo viene fornita la definizione proposta dall'OMS, disponibile al seguente indirizzo: www.who.int/topics/clinical_trials/en la cui traduzione è stata a carico dell'Associazione GIMBE [consultato il: 04/07/2019]

I trial vengono considerati il *gold-standard* della ricerca sperimentale poiché permettono di produrre evidenze sulla sicurezza e l'efficacia di farmaci, dispositivi medici o altri interventi sanitari, grazie all'opera dei ricercatori che monitorano il trattamento dei pazienti e ne analizzano i dati risultanti.

Si stima che oltre 20.000 studi clinici vengono condotti da case farmaceutiche, università e centri di ricerca ogni anno e sono circa 2 milioni le persone che si sottopongono a trial farmacologici, per un totale di 60 miliardi di dollari di costi stimati[31] (Figura 3). I trial di grandi dimensioni possono coinvolgere diversi finanziatori e popolazioni di diversi paesi, generando in questo modo conflitti da un punto di vista legislativo poiché non vi è una standardizzazione della normativa in materia di sperimentazione clinica. Inoltre, il fine ultimo dei trial risulta fondamentale per molte agenzie governative, le quali impiegano i dati elaborati durante la ricerca clinica per decidere l'immissione o definire l'eventuale finanziamento o fornitura di un farmaco o di un dispositivo.

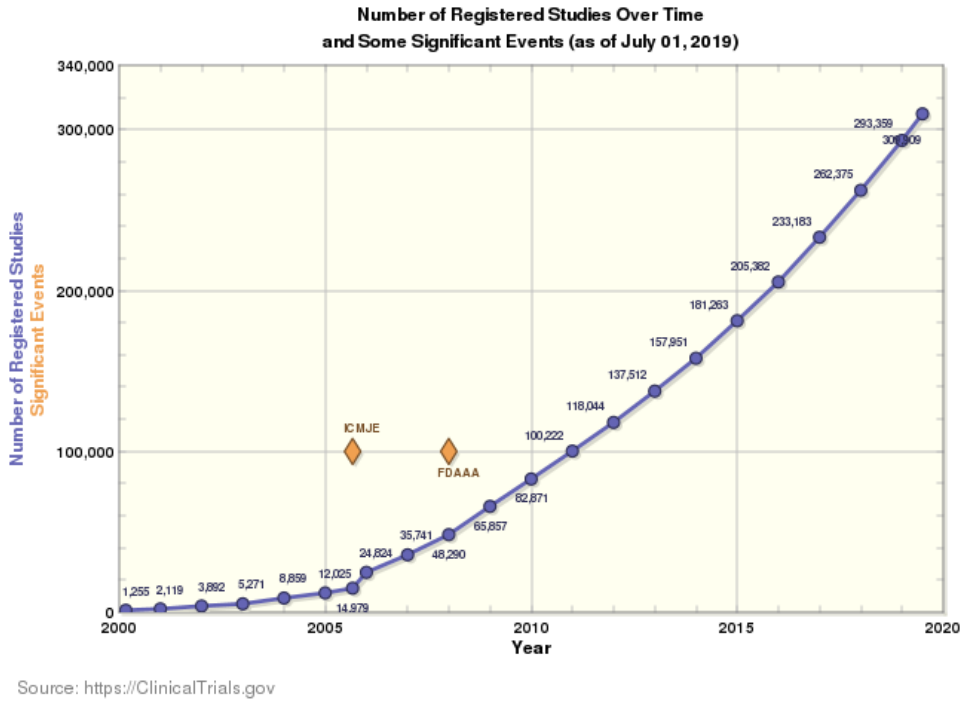


Figura 3: Il grafico mostra il numero di trial pubblicati da ClinicalTrial.gov a partire dall'anno 2000.

[31] Le stime riportare sono fornite da ClinicalTrials.gov Cfr: https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends#RegisteredStudiesOverTime [consultato il: 04/07/2019]
Per quanto riguarda i dati circa il numero di persone incluse in studi clinici e il costo stimato sono stati estrapolati dal documento *La trasparenza dei trial clinici. Guida per policy makers* tratto da *Transparency International, Pharmaceutical and Healthcare Programme*, pubblicato dalla Fondazione GIMBE e disponibile al link: https://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/Trasparenza_trial_clinici.pdf [consultato il: 04/07/2019]

1.2.1. Le tipologie di trial: studio clinico vs trial clinico

Nonostante le fonti in merito a questo tema siano scarse, ritengo che la classificazione dei trial clinici risulti complessa e a volte contraddittoria a causa della difficoltà di reperire nella relativa letteratura una fonte unica che riporti definizioni chiare e dirette. Pertanto, tenendo a mente che i trial vengono impiegati per valutare, con obiettivi diversi, svariati interventi sanitari in molteplici popolazioni e ambienti, esistono molti termini utilizzati per descrivere tali varianti. Vi sono diverse tipologie di trial clinici in base all'oggetto della sperimentazione. I *National Insitutes of Health* (NIH)[32] statunitensi suddividono i trial in sei categorie[33]:

- **trial preventivi** (*prevention trials*): hanno lo scopo di prevenire una determinata patologia in un paziente che non ha mai riscontrato tale patologia (prevenzione primaria), oppure di impedire che si ripresenti nuovamente. Tale pratica include l'impiego di farmaci, vaccini o un cambiamento nello stile di vita del paziente;
- **trial di *screening*** (*screening trials*): studiano le metodiche di prevenzione in soggetti a rischio che non presentano sintomi (prevenzione secondaria);
- **trial diagnostici** (*diagnostic trials*): conducono e valutano metodi e pratiche per diagnosticare una patologia o una condizione;
- **trial terapeutici** (*treatment trials*): testano trattamenti sperimentali, nuove combinazioni di farmaci o nuovi approcci chirurgici o radiologici;
- **trial comportamentali** (*behavioral trials*): valutano e mettono a confronto nuovi metodi per incentivare cambiamenti a livello di abitudini con il fine di migliorare la salute del paziente;
- **trial sulla qualità della vita** (*quality of life trials* o *supportive care studies*): esplorano i modi per migliorare la qualità della vita in individui affetti da malattie o condizioni croniche.

I trial più diffusi concernono la sperimentazione di nuovi farmaci e pertanto sono ascrivibili alla categoria dei terapeutici. Tuttavia, i trial terapeutici possono testare nuovi dispositivi medici, di cui il glucometro costituisce l'esempio più noto, nuove procedure diagnostiche o

[32] https://www.nih.gov/ [consultato il: 16/07/2019]
[33] La classificazione è consultabile nella sezione NIH Clinical Research Trials and You (in particolare nella sottosezione a scorrimento "What are the types of clinical trials" della Health Information. Informazioni consultabili al seguente link: https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics [consultato il: 12/07/2019]

nuovi impieghi di un medicinale tradizionale, quindi già presente in commercio[34]. A tal riguardo, l'esempio più emblematico è costituito dall'aspirina: in origine veniva impiegato come analgesico ma, a seguito dei risultati prodotti da diversi trial, è stato approvato come trattamento in grado di prevenire patologie cardiovascolari, ictus e infarti[35].

Tuttavia, occorre specificare che non esiste un solo modello di categorizzazione dei trial. Al contrario, man a mano che ci si addentra nelle "specificità" di un trial si possono individuare più sotto-classificazioni. A livello macro, è possibile adottare la categorizzazione sopra elencata. Tale suddivisione è stata adottata nel presente elaborato poiché proveniente da una fonte autorevole, ovvero l'agenzia statunitense per la ricerca medica degli NIH, facente parte del *U.S. Department of Health and Human Services*[36], e responsabile della pubblicazione del trial che verrà tradotto nella presente tesi.

Prima di addentrarsi nelle caratteristiche specifiche di un trial, occorre precisare che a seguito di una lettura di diversi testi sono giunta alla conclusione che molto spesso il termine "studio clinico" (*clinical study*) tende erroneamente a essere usato in modo interscambiabile nella letteratura di riferimento e nella documentazione medica con "trial clinico" (*clinical trial*). Come menzionato nei paragrafi precedenti, però, questi due concetti hanno modalità d'azione e scopi diversi e non dovrebbero essere confusi. Sulla base delle ricerche da me effettuate, ho ritenuto fosse necessario proporre una classificazione personale degli studi clinici data la complessità nel circoscrivere tali studi. Ciò è giustificato dal fatto che ciascuna autorità, ente o ricercatore propone la propria tipologia di classificazione in base a uno specifico criterio selezionato. Alla luce di quanto affermato, ho deciso di operare una categorizzazione degli studi clinici a seguito delle ricerche da me effettuate. La suddivisione può presentarsi nel modo seguente[37]:

- **studi genetici** (*genetic studies*): studiano la relazione che si instaura tra i geni e la manifestazione di una determinata patologia con il fine di comprendere il livello e i fattori che influenzano o permettono lo sviluppo della malattia. Lo scopo ultimo consiste nell'individuare metodi e terapie mirate, basate sul patrimonio genetico di un individuo.

[34] National Institute on Aging. How to decide if a trial is right for you. Clinical Trials and Older Adults. Maggio 2019. Documento disponibile al link: https://order.nia.nih.gov/sites/default/files/2019-06/clinical-trials-and-older-adults-booklet-508.pdf [consultato il: 16/07/2019]

[35] D. R. Goldberg, *Aspirin: Turn-of-the-Century Miracle Drug*. Giugno 2009. Articolo disponibile su History Institute. Chemistry – Engineering – Life Science, nella sezione "Health". Consultabie al seguente link: https://www.sciencehistory.org/distillations/aspirin-turn-of-the-century-miracle-drug [consultato il: 16/07/2019]

[36] Sito ufficiale disponibile al link: https://www.hhs.gov/ [consultato il: 16/07/2019]

[37] B. Röhrig *et al*., *Types of Study in Medical Research Part 3 of a Series on Evaluation of Scientific Publications* in "Dtsch Arztebl Int." 2009 Apr; 106(15): 262–268. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689572/ [consultato il: 16/07/19]

Questi tipi di studi sono condotti in particolare dal *National Human Genome Research Institute* (NHGRI[38]);

- **studi epidemiologici** (*epidemiological studies*) hanno l'obiettivo di tracciare linee o cause comuni che influiscono nella diffusione di una malattia in un determinato gruppo di persone;
- **studi osservazionali** o **studi osservazionali non interventistici** (*observational studies* o *noninterventional clinical studies – NIS*): traggono conclusioni circa il possibile effetto di un trattamento sui partecipanti, dove l'assegnazione dei partecipanti in un gruppo di trattamento in contrapposizione a un gruppo di controllo è fuori dal controllo dello sperimentatore.

A loro volta gli studi osservazionali si dividono in studi di coorte (*cohort studies*), studi trasversali (*cross-sectional studies*) e studi caso-controllo (*case-control studies*)[39]. Secondo l'EUPATI, gli **studi di coorte** studiano il livello di diffusione di una malattia, la sua causa e la prognosi. Infatti, le coorti sono gruppi di individui selezionati in base alle caratteristiche condivise. Un esempio di studio di coorte può essere l'osservazione di un gruppo esposto e uno non esposto al fattore di rischio costituito dal consumo di sigarette per il quale si è sospettata una relazione con il manifestarsi del tumore ai polmoni. Pertanto, entrambi i gruppi vengono monitorati per individuare eventuali segni o sintomi di tale patologia. Infine, gli studi di coorte possono essere prospettivi, se le coorti sono individuate prima che si presentino i segni di una malattia, o retrospettivi, se i dati sono già stati raccolti in precedenza. Gli **studi trasversali**, o di prevalenza, vengono impiegati per pianificare e assegnare le risorse sanitarie, poiché si basano sull'osservazione di un campione di persone in un terminato momento nel tempo con il fine di individuare quanti casi di una determinata malattia si sono verificate. Infine, gli **studi caso-controllo** confrontano due gruppi in modo retrospettivo mettendo a confronto individui che hanno sviluppato una determinata malattia con quelli che non l'hanno sviluppata, osservando se nella precedente esposizione a potenziali fattori di rischio vi siano differenze tra i gruppi. Tale studio viene impiegato nell'individuazione dei fattori di rischio di malattie rare e fungono da strumento per formulare nuove ipotesi[40].

---

[38] Sito ufficiale disponibile al link: https://www.genome.gov/Clinical-Research/Current-NHGRI-Clinical-Studies [consultato il: 16/07/19]

[39] La suddivisione è fornita dal Cancer Research UK nella sezione "Types of clinical trials" in "About Cancer", disponibile al seguente link: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are/types-of-clinical-trials [consultato il: 16/07/19]

[40] La descrizione è fornita sotto le voci rispettive degli studi nella sezione "Glossario" dell'EUPATI. Link disponibile di seguito: https://www.eupati.eu/glossary/ [consultato il: 16/07/19]

Per una maggiore chiarezza, di seguito vengono riportati due schemi[41] che illustrano le differenze che caratterizzano gli studi di coorte (Figura 4) dagli studi caso-controllo (Figura 5), forniti dal *Department of Infection and Population Health* della *London's Global University*[42]:

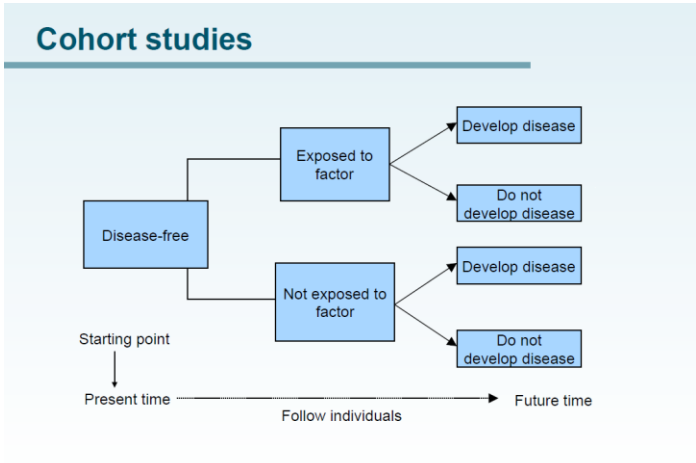


Figura 4: Schema sugli studi di coorte fornito dalla UCL

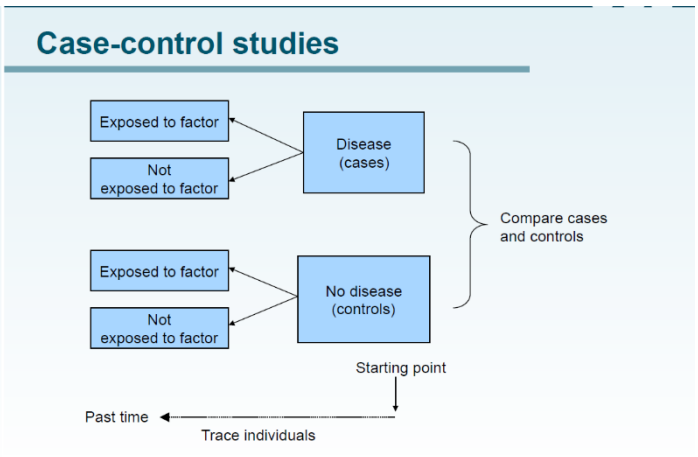


Figura 5: Schema sugli studi caso-controllo della UCL

Risulta necessario specificare che le categorie precedentemente illustrate non presentano linee nette di distinzione, bensì tendono a sovrapporsi: nell'ambito dell'epidemiologia, infatti, è possibile riscontrare sia studi prospettici che retrospettivi, oppure osservazionali o interventistici.

[41] Caroline A. Sabin. What are observational studies and how do they differ from clinical trials? Dept. Infection and Population Health UCL, Royal Free Campus London, UK (2012)
[42]La presentazione è disponibile nella sezione "IRIS" della home page della UCL al seguente link: https://iris.ucl.ac.uk/iris/browse/profile?upi=CASAB15 https://www.ucl.ac.uk/ [consultato il: 16/07/19]

L'organizzazione mondiale della sanità, OMS, (WHO – *World Health Organization*)[43] offre ulteriori sottocategorie negli studi osservazionali con preciso riferimento agli studi di carattere epidemiologico[44]. Esistono i casi studio (*case study* o *case series*[45]) in cui viene stilato un database di uno o più individui affetti da patologie nuove o non comuni con il fine di generare ipotesi riguardo ai fattori di rischio e alle cause. Analogamente, vengono inclusi anche gli studi ecologici (*ecological studies*) i quali estrapolano informazioni circa l'esposizione e la diffusione di una patologia per un gruppo di persone che vive in un determinato ambiente[46]. Tuttavia, quest'ultima tipologia è ancora in fase di definizione, sia per problemi relativi alla difficoltà di interpretare i dati in tale ambito, sia perché la checklist per il *reporting* degli studi osservazionali STROBE (*STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)[47] presenta dei limiti nella definizione di tali studi[48].

In ambito farmacologico, si possono distinguere tre tipologie di studi che vengono condotti come parte di trial di maggiori dimensioni. Gli studi in questione sono:

- **studi farmacocinetici** (*pharmacokinetic studies*). Studiano in che modo l'organismo influisce su un determinato farmaco tramite l'osservazione dei recettori e delle proprietà chimiche del farmaco[49]. Tale procedura include quattro tappe che si possono

[43] WORLD HEALTH ORGANIZATION, HEALTH RESEARCH METHODOLOGY A Guide for Training in Research Methods Second Edition, 2001.

[44] Occorre specificare ancora una volta che la classificazione degli studi è estremamente complessa dato che i vari disegni e tipologie tendono ad intrecciarsi tra loro. Nel caso della classificazione degli studi epidemiologici fornita dalla WHO i *case series* e gli *ecological studies* citati nel testo appartengono rispettivamente alla sottocategoria degli studi epidemiologici descrittivi, riconducibili entrambi alla categoria degli studi epidemiologici osservazionali. Alla luce di quanto affermato, la WHO inoltre distingue all'interno degli studi osservazionali, in opposizione a quelli descrittivi, gli studi epidemiologici analitici in cui rientrano le categorie di *cohort*, *cross-sectional* e *case-control studies*. Infine, in opposizione alla macrocategoria degli studi epidemiologici osservazionali si collocano gli studi epidemiologici sperimentali in cui rientrano i trial clinici di ambito epidemiologico. Fonte "Environmental Health Criteria 216-Disinfenctants and disinfectant by-products2,versione web 204.Disponibile al link: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42274/WHO_EHC_216.pdf?sequence=1 [consultato il: 16/07/19]

[45] J. W. Sayre et al., *Case Reports, Case Series – From Clinical Practice to Evidence-Based Medicine in Graduate Medical Education* in "Cureus". 2017 agosto; 9(8)

[46] WHO, Environmental Health Criteria 216-Disinfenctants and disinfectant by-products, versione web 204.Disponibile al link: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42274/WHO_EHC_216.pdf?sequence=1 [consultato il: 16/07/19]

[47] https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home

[48] E.Elm et al., The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies in *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:867–872

[49] J. Le, Overview of Pharmacokinetics in *www.msdmanuals.com*, sezione "Medical topics". Disponibile al link: https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/overview-of-pharmacokinetics [consultato il: 16/07/19]

esemplificare sotto l'acronimo di ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione);

- **studi farmacodinamici** (*pharmacodynamic studies*). Studiano gli effetti di un farmaco sull'organismo analizzando gli effetti biologici e fisiologici di un farmaco e i loro meccanismi d'azione a livello organico e cellulare;
- **studi farmacogenomici** (*pharmacogenomic studies*). Studiano la variazione nella sequenza dei geni responsabili dell'efficacia e della tollerabilità della terapia farmacologica in un determinato individuo. Il loro obiettivo è raggiungere livelli ottimali di efficacia e ridurre al minimo gli effetti collaterali[50].

A questo punto occorre precisare che le tipologie di "studio" elencate precedentemente vengono raggruppate sotto la categoria di *observational*, quindi rientrano in una categoria di studi osservazionali più amplia rispetto a quella precedentemente citata, poiché, di fatto, osservano un determinato fattore nel corso del tempo[51]. D'altra parte, i *clinical trial* veri e propri, divisi nelle fasi che li contraddistinguono da qualsiasi altro studio (fase I, II, III e IV) e che verranno chiarite nei paragrafi a seguire, rientrano nella categoria *interventional* poiché viene effettuato un tipo di trattamento o una terapia su un paziente[52]. Tuttavia, l'archivio generale dei trial clinici degli NIH, *ClinicalTrial.gov*[53], offre una maggiore chiarezza su questi due concetti. Entrambi i tipi *observational* e *interventional* fanno parte di due tipologie di caso studio; l'unica differenza risiede nel fatto che i primi non vengono suddivisi in fasi, mentre i secondi sì. Di seguito viene riportata la definizione di *observational study*, *interventional study*, *clinical study* e *clinical trial* tratta dalla sezione *Glossary of Common Site Terms*[54] dell'archivio.

[50] R. Hilal-Dandan, L. L. Brunton, *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*, Seconda edizione, Copyright © 2014, 2008 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
[51] La fonte è presente sul sito del Cancer Research UK nella sezione "Types of clinical trials" in "About Cancer", disponibile al seguente link: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are/types-of-clinical-trials [consultato il: 16/07/19]
[52] WHO, International Standards for Clinical Trial Registries – The registration of all interventional trials is a scientific, ethical and moral responsibility (2018). Disponibile al link: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274994/9789241514743-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y [consultato il: 16/07/19]
[53] https://clinicaltrials.gov/ct2/home [consultato il: 16/07/19]
[54] https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary [consultato il: 16/09/2019]

Clinical study

A research study involving human volunteers (also called participants) that is intended to add to medical knowledge. There are two types of clinical studies: interventional studies (also called clinical trials) and observational studies.

Clinical trial

Another name for an interventional study.

Interventional study (clinical trial)

A type of clinical study in which participants are assigned to groups that receive one or more intervention/treatment (or no intervention) so that researchers can evaluate the effects of the interventions on biomedical or health-related outcomes. The assignments are determined by the study's protocol. Participants may receive diagnostic, therapeutic, or other types of interventions.

Observational study

A type of clinical study in which participants are identified as belonging to study groups and are assessed for biomedical or health outcomes. Participants may receive diagnostic, therapeutic, or other types of interventions, but the investigator does not assign participants to a specific interventions/treatment.

A patient registry is a type of observational study.

Risulta evidente da queste definizioni, quindi, che tutti i *clinical trial* sono una tipologia specifica di *clinical study*. Nello specifico, *clinical study* viene ricondotto a iperonimo di *clinical trial* e, viceversa, *clinical trial* si configura come iponimo di *clinical study*. Pertanto, è possibile affermare che la ricerca e la sperimentazione clinica si suddividono in due macrocategorie in base allo scopo finale della sperimentazione. Tali categorie sono *observational* e *interventional* (questi ultimi detti *trial*).

La presente panoramica dimostra quanto sia complesso lo scenario della sperimentazione clinica. Per fornire un esempio, in Figura 6[55] si porta una possibile classificazione degli studi realizzati in ambito medico. Ho deciso di non addentrarmi troppo nelle svariate sfaccettature qui mostrate perché non rilevanti ai fini del presente elaborato.

[55] Da notare come la classificazione della ricerca medica di base sia stata suddivisa per "dimensioni" e "grandezza" dei campioni, quali organismi, geni, animali in *basic research*, gruppi di individui in *clinical studies* e popolazioni in *epidemiological studies*. Fonte: Types of Study in Medical Research Part 3 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689572/ [consultato il: 16/07/19]

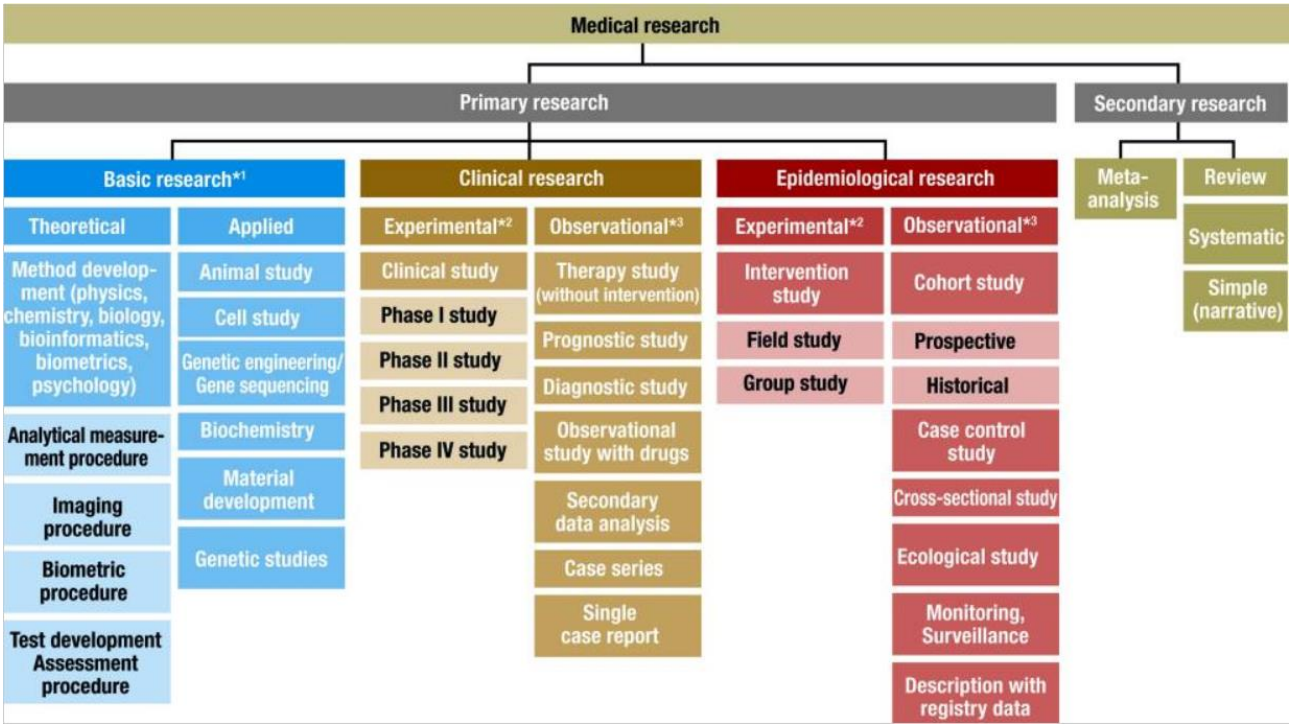


Figura 6: I tipi di studi in ambito medico secondo Röhrig et al.

Senza entrare nello specifico degli studi clinici, nel prossimo paragrafo verranno illustrate le tappe fondamentali della scoperta e della sperimentazione di un farmaco e, successivamente, le fasi di un trial clinico, tema di analisi del presente elaborato.

1.2.2. La nascita di un farmaco: cenni storici

«*Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit.*»

(Paracelso, *7 libri dei supremi insegnamenti magici*)

La storia della farmacologia vanta di una tradizione che risale alla nascita della civiltà umana e si è sviluppata parallelamente all'evoluzione della medicina [56]. L'uso del termine *phármakon* (da *pahre* o *fahre*, propriamente "rimedio" o "veleno", e *mak* ovvero "cura") è attestato già a partire dall'antica Grecia, in particolare nei poemi Omerici[57]. Come afferma Ippocrate di Kos (460 – 377 a.C.) considerato il padre della medicina, il farmaco presenta una duplice natura: si configura come un medicamento in grado di curare stati morbosi, o come sostanza nociva che

[56] S. Anderson, *Making Medicines: A Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals* (2005), Pharmaceutical Press
[57] A. Loyd, et al., New Drug Development and Approval Process, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th ed., (Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2011)

determina effetti tossici[58]. Nel corso della storia, gli effetti indesiderati provocati da una sostanza sono stati quasi sempre cagionati da un **dosaggio scorretto** che, in caso di sovradosaggio, porta all'avvelenamento del paziente[59]. Per questo motivo, come nella citazione riportata a inizio paragrafo, si pensa che il dosaggio sia ciò che distingue un farmaco da un veleno[60]. Il carattere ignoto che si collega all'effetto di determinate sostanze ha attribuito carattere magico-sacerdotale alle pratiche mediche. Tuttavia, a mano a mano che le scoperte mediche guadagnavano terreno, con l'ascesa dell'epoca greca, diminuisce tale valore sovrannaturale attribuita a una sostanza tant'è che il termine "farmaco" perse la tipica connotazione negativa e venne definito solo come un preparato capace di determinare un'azione sull'organismo, modificandone lo stato esistente[61]. Tra le scoperte attribuite al periodo greco occorre menzionare il placebo impiegato come comparatore della pratica clinica sperimentale[62].

Tra le figure che hanno contribuito maggiormente allo sviluppo della scienza farmacologica emerge il medico e alchimista svizzero Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493–1541), detto anche Paracelso. Egli di fatto influenzò il concetto di farmacologia da disciplina prevalentemente basata sulla **botanica** a disciplina basata sulla **chimica**, ipotizzando per la prima volta le proprietà curative di una sostanza medicinale targettizzata a una determinata malattia[63].

Un altro punto di svolta della pratica farmaceutica si attesta nel periodo a cavallo tra XVIII e XIX secolo, quando il mondo assiste alla diffusione delle idee illuministe e a un conseguente incremento delle conoscenze in tutti gli ambiti della scienza. Tra le scoperte di tale periodo storico si collocano le ricerche del farmacista Karl Wilhelm Scheele a cui si attribuisce la scoperta dell'acido lattico, dell'acido citrico, dell'acido tartarico, dell'acido arsenico e della glicerina[64]. Tuttavia, la farmacologia intesa come disciplina a sé stante viene riconosciuta solo a partire dal XIX secolo sotto impulso della rivoluzione industriale[65]. In questo periodo, Friedrich Sertürner riuscì nel 1805 a isolare la morfina dall'oppio. Sia Sertürner che Pelletier si

[58] L. Caprino, Il farmaco, 700 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie, 2011, Armando Editore - AIFA
[59] A. Loyd, et al., New Drug Development and Approval Process, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th ed., (Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2011)
[60] Cfr. 57
[61] L. Caprino, Il farmaco, 700 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie, 211, Armando Editore - AIFA
[62] Cfr. 57
[63] E. Ravina e H. Kubinyi, Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs (2011)
[64] Cfr. 57
[65] L. Caprino, Il farmaco, 700 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie, 2011, Armando Editore - AIFA

distinsero per le loro abilità tecniche di isolamento di componenti attivi da farmaci di origine botanica da cui svilupparono le formule di dosaggio impiegate ancora in epoca contemporanea. Per tale motivo suscitarono enorme interesse già all'epoca[66].

Dunque, allo sviluppo dell'**industria chimica organica** corrisponde la nascita della farmacologia moderna. A partire dal 1880, tali industrie riconobbero che un composto naturale poteva non solo essere replicato in laboratorio ma si potevano generare anche illimitate variazioni dagli effetti fisiologici più svariati[67]. A quest'epoca risale la fondazione di molte case farmaceutiche che iniziarono la loro attività come produttori di composti chimici organici tramite la sintetizzazione di coloranti: tra le più note emergono la Bayer e la Hoechst in Germania, l'Imperial Chemical Industries in Gran Bretagna, la Pfizer e la Squibb negli Stati Uniti[68].

Tra il 1890 e il 1910, l'industria chimica e farmaceutica registrò un forte incremento a seguito della **Rivoluzione industriale** e dalla volontà degli Stati Uniti di sviluppare le proprie competenze scientifiche. Infatti, in epoca precoloniale gli Stati Uniti importavano interamente farmaci e strategie terapeutiche dall'Europa e dall'Asia, ma la Rivoluzione di indipendenza americana ebbe un forte impatto sulle importazioni, facendo recidere il legame con il vecchio continente e spronando lo sviluppo scientifico e tecnologico locale[69].

In un contesto globale, in cui università e industrie di diversi paesi iniziarono un intenso programma di collaborazione e ricerca[70], si attestano importanti scoperte come la nascita dell'aspirina, ricavata da una modificazione chimica dell'acido salicilico, che è stata immessa in commercio dalla Bayer nel 1899[71]. Grazie a queste nuove scoperte e a un nuovo metodo basato su un approccio sistematico di screening, nel 1910 il batteriologo tedesco Ehrlich insieme al collega giapponese Sahachiro Hata e al chimico tedesco Alfred Bertheim scoprirono il Salvarsan, usato in origine per curare la sifilide[72]. L'idea di Ehlrlich che alcune **sostanze chimiche sintetiche** potessero essere utilizzate per attaccare selettivamente parassiti, batteri e

---

[66] A. Loyd, et al., New Drug Development and Approval Process, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th ed., (Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2011)
[67] http://www.minerva.unito.it/Storia/IndustriaChimica3/ChimInd4.htm
[68] http://www.minerva.unito.it/Storia/IndustriaChimica3/ChimInd4.htm [consultato il: 24/07/2019]
[69] A. Daemmrich, Pharmaceutical Manufacturing in America: A Brief History, 2017 in American Institute of the History of Pharmacy Vol. 59, No. 3
[70] L. Caprino, Il farmaco, 700 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie, 2011, Armando Editore - AIFA
[71] D. Taylor, The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development, in Pharmaceuticals in "Environment", 2015"
[72] R. I. Aminov, A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future in "Frontiers in Microbiology", a. 134, v. I, dicembre 2010

altri microbi senza intaccare le cellule umane costituisce l'eredità di un immenso programma di ricerca industriale che è presente ancora oggi[73]. A questa data si attribuisce l'inizio dell'era della **produzione farmaceutica sintetica**, considerata il precursore della chemioterapia[74]. Infine, la tappa decisiva per lo sviluppo farmaceutico negli Stati Uniti si verificò in concomitanza con la Seconda guerra mondiale. Sulla scia delle scoperte di Fleming e successivamente di Florey e Chain, a cui al primo viene attribuita la scoperta della penicillina (chiamata "*the miracle drug*"[75], ovvero la medicina miracolosa) e ai secondi la sua applicazione a scopo curativo, la comunità scientifica prese coscienza che le sorti della guerra potevano essere determinate dalla capacità di contrastare malattie mortali[76]. La scoperta del Salvarsan e della penicillina ebbe un tale impatto tanto da far cambiare di paradigma la ricerca sperimentale farmacologica[77]. Di enorme impatto fu inoltre la scoperta di Gordon Alles che, con l'obiettivo di riprodurre in laboratorio l'efedrina, nel 1929 scoprì tramite sintetizzazione l'anfetamina. Tale sostanza fu impiegata massicciamente durante la Seconda Guerra Mondiale per prolungare il periodo di veglia dei soldati in trincea. Tuttavia, la produzione e l'accessibilità di tale sostanza raggiunse un'enorme estensione negli Stati Uniti. Dopo diversi studi in ambito psichiatrico, che promuovevano l'uso dell'anfetamina come sostanza antidepressiva, i ricercatori hanno quantificato la maggior presenza di effetti collaterali rispetto ai benefici riportati dalla sostanza. Nel 1971 la DEA (*Drug Enforcement Agency*) regolamentò l'uso dell'anfetamina ai sensi della legge federale includendola nelle sostanze controllate di tipo II (*Schedule II*[78]), considerandola alla pari della cocaina e dell'eroina[79]. I progressi ottenuti nel XX secolo nell'ambito della medicina, in particolare della farmacologia, hanno allungato la prospettiva di vita, da 43,7 nel 1900 a 77 anni nel 2000, un incremento pari al 63%[80].

---

[73] KJ. Williams, The introduction of 'chemotherapy' using arsphenamine – the first magic bullet in Journal of the Royal Society of Medicine, 2009; 102(8): 343–348. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2726818/ [consultato il: 24/07/2019]

[74] A. Loyd, et al., New Drug Development and Approval Process, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th ed., (Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2011)

[75] https://www.fda.gov/drugs/drug-information-consumers/battle-bugs-fighting-antibiotic-resistance [consultato il 24/07/2019]

[76] R. Quinn, Rethinking Antibiotic Research and Development: World War II and the Penicillin Collaborative in American Journal of Public Health. 2013; 103(3): 426–434. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673487/ [consultato il: 24/07/2019]

[77] R. I. Aminov, A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future in "Frontiers in Microbiology", a. 134, v. I, dicembre 2010

[78] N. Rasmussen, America's First Amphetamine Epidemic 1929–1971 A Quantitative and Qualitative Retrospective With Implications for the Present

[79] J. Hicks, Fast Times: The Life, Death, and Rebirth of Amphetamine, 2012 in Science History Institute, sezione "Health", "Distillation". Disponibile al link: https://www.sciencehistory.org/distillations/fast-times-the-life-death-and-rebirth-of-amphetamine [consultato il: 24/07/2019]

[80] F.K. Lichtenberg, The impact of biomedical innovation on longevity and health in Nordic Journal of Health Economics, Vol. 5 (2017), No. 1, pp. 45-57.

A causa della crescente disponibilità di sostanze medicinali immesse sul mercato, oltre al tragico esito di alcune sperimentazioni cliniche, il Congresso degli Stati Uniti si adoperò per adottare nel 1938 il *Food Drug and Cosmetic Act*, una legge atta ad ampliare i poteri di controllo della *Food and Drug Administration* (FDA) dei nuovi farmaci immessi sul mercato[81].

Figura 7: Pubblicità della Bayer che ritrae confezioni di aspirina ed eroina pronte per la commercializzazione (1911)

La Seconda Guerra Mondiale, oltre a implementare istituzioni quali il *National Health Service* (NHS) e a istituire laboratori di ricerca come l'*Emergency Public Health Laboratory Service*, inaugurò una nuova epoca della ricerca biomedica tanto che, sulla scia degli Stati Uniti, i governi a livello globale si adoperarono per potenziare e istituire nuovi standard di sperimentazione clinica come quelli imposti dal *Medical Research Council*[82] in Gran Bretagna o dai *National Institutes of Health*[83] negli Stati Uniti. Non sorprende, quindi, che il primo trial clinico randomizzato sia stato testato nel 1948[84].

A partire dagli anni '70, si riscontra una nuova tendenza nella ricerca e produzione farmaceutica che trova ampio sviluppo nell'epoca contemporanea: la biotecnologia. Tale pratica è stata sviluppata prevalentemente negli Stati Uniti in cui si stima che, nel periodo compreso tra il 2010 e il 2016, siano state avviate su base annuale dalle 350 alle 450 industrie biotecnologiche quotate in borsa e circa 2.000 private[85]. La biotecnologia applicata alla medicina e alla farmacologia sfrutta i processi biochimici presenti negli organismi con l'obiettivo di produrre proteine, chiamate biofarmaci, con il fine di individuare una terapia su misura per il paziente in

[81] A. Loyd, et al., New Drug Development and Approval Process, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th ed., (Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2011)
[82] H. Valier e C. Timmermann, Clinical Trials and the Reorganization of Medical Research in post-Second World War Britain in Medical History 2008 Oct; 52(4): 493–510. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570450/ [consultato il: 24/07/2019]
[83] https://history.nih.gov/exhibits/history/docs/page_08.html [consultato il: 24/07/2019]
[84] H. Valier e C. Timmermann, Clinical Trials and the Reorganization of Medical Research in post-Second World War Britain in Medical History 2008 Oct; 52(4): 493–510. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570450/
[85] A. Daemmrich, Pharmaceutical Manufacturing in America: A Brief History, 2017 in American Institute of the History of Pharmacy Vol. 59, No. 3

questione[86]. L'enorme potenziale della biotecnologia trova applicazione in un ampio ventaglio di settori, grazie anche all'azione congiunta dell'ingegneria genetica: oltre all'ampio impiego nei trattamenti selettivi in ambito oncologico o immunitario, la pratica delle biotecnologie ha un forte sviluppo a livello di geni su cui si basa per esempio la clonazione, ma ha portato anche all'individuazione di tecniche per sfruttare gli effetti benefici delle cellule staminali[87]. Tuttavia, occorre precisare che, nonostante i notevoli sviluppi in tale pratica, rimane a volte una risorsa non accessibile a tutti dati gli enormi costi che caratterizzano i farmaci sviluppati tramite le biotecnologie[88].

Per concludere, gli Stati Uniti si presentano come la fonte privilegiata[89] per lo sviluppo farmaceutico e biotecnologico e la loro produzione rappresenta circa il 30-40% del commercio globale in tale ambito[90]. Inoltre, anche in Europa la ricerca farmaceutica costituisce uno dei settori più dinamici e in ampio sviluppo tra le scienze tecnologiche, rappresentando uno dei settori fondamentali per l'economia europea[91]. Si stima infatti che 36.500 milioni di euro sono stati investiti nella R&D (*Research & Development*) in Europa, generando 765.000 persone impiegate direttamente nel settore, senza calcolare gli individui indirettamente connessi.

[86] S. Bhatia Introduction to Pharmaceutical Biotechnology, Volume 1 Basic techniques and concepts - History, scope and development of biotechnology, 2018
[87] Cfr. 86
[88] L. Ellis, Snapshot of the American Pharmaceutical Industry in Harvard, School of Public Health, 2016. Disponibile al link: https://www.hsph.harvard.edu/ecpe/snapshot-of-the-american-pharmaceutical-industry/ [consultato il: 24/07/2019]
[89] Fonte immagine: EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, *The Pharmaceutical Industry in Figures Key Data 2018*. Disponibile al link: https://www.efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf [consultato il: 24/07/2019]
[90] Cfr.88
[91] EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, EFPIA Annual Report 2018 Illness never sleeps, so neither do we. Disponibile al link: https://www.efpia.eu/media/412957/efpia-2018-annual-report.pdf [consultato il: 24/07/2019]

Tuttavia, il settore è stato in parte colpito dalla politica di austerità introdotta dai governi in Europea a partire dal 2010[92].

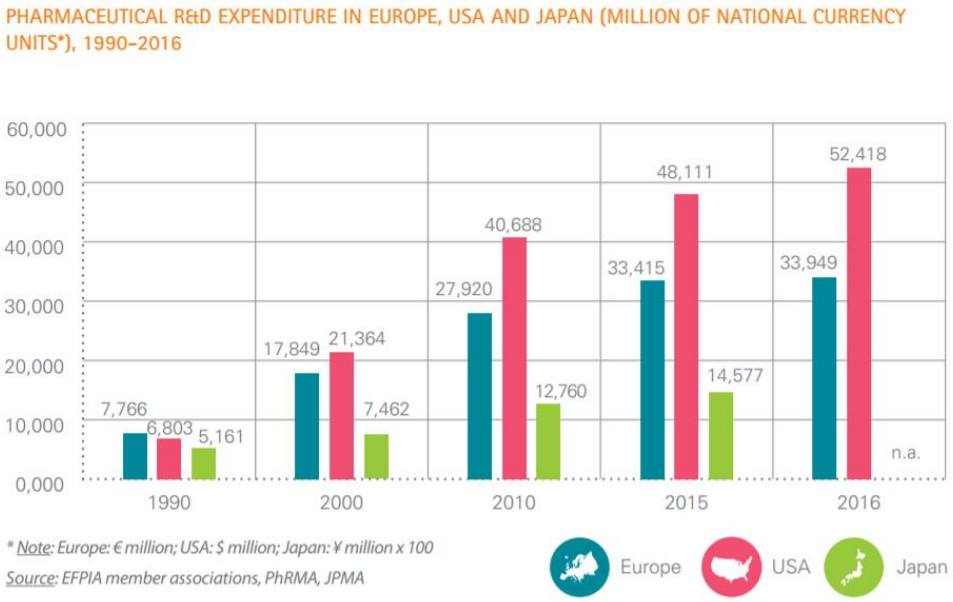


Figura 8: La variazione della spesa annuale nel settore di ricerca e sviluppo farmaceutico in Europa, Stati Uniti e Giappone secondo l'EFPIA, nel periodo 1990-2016

1.2.3. La scoperta di un farmaco

Con il termine "farmaco", "medicinale", "sostanza" o "prodotto medicinale"[93], si intende ogni sostanza, o combinazione di sostanze, usata o somministrata all'uomo che ha proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o che è in grado di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica[94]. I farmaci sono composti da un **principio attivo**, ovvero dal componente da cui dipende l'azione curativa, e dagli **eccipienti**, privi di capacità terapeutica ma che possono svolgere la funzione di protezione dei principi attivi in modo da facilitarne l'assorbimento da parte dell'organismo. Possono inoltre essere classificati in categorie in base alle diverse caratteristiche; le più note

[92] EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, The Pharmaceutical Industry in Figures Key Data 2018. Disponibile al link: https://www.efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf [consultato il: 24/07/2019]

[93] In questo caso, nelle direttive comunitarie si prediligono i termini "medicinale", "sostanza medicinale" o "prodotto medicinale", come illustrato nel Regolamento (CE) n. 816/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 maggio 2006, concernente la concessione di licenze obbligatorie per brevetti relativi alla fabbricazione di prodotti farmaceutici destinati all'esportazione verso paesi con problemi di salute pubblica: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32006R0816 [consultato il 24/07/2019]

[94] Per la definizione del concetto di "farmaco" si è deciso di adottare la definizione fornita dal Ministero della Salute. Pagina disponibile al link: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3615&area=farmaci&menu=med [consultato il 24/07/2019]

sono la classificazione in base al tipo di azione svolta o in base all'organo target, comunemente chiamata categorizzazione terapeutica, oppure in base alla modalità di produzione, ovvero vi possono essere farmaci industriali, preparati di farmacia o galenici[95].

I nuovi farmaci possono essere estratti da fonti vegetali o animali, come risultato di una sintesi microbiotica, oppure sono il risultato di una sintetizzazione chimica, di una modificazione molecolare o biotecnologica. Durante la fase di scoperta di un farmaco, gli scienziati utilizzano uno screening ad alto rendimento (*high-throughput screening* – HTS) per individuare in breve tempo gli antigeni, i geni o i principi attivi che alterano uno sviluppo biomolecolare[96]. Affinché venga selezionato un **farmaco candidato** (*candidate drug*), vengono testati circa 10.000 composti di cui ne verranno selezionati 10/20. Tale numero di solito viene ulteriormente dimezzato prima di entrare nella fase di sperimentazione clinica su soggetti umani[97].

Come già accennato, i trial aventi come oggetto di studio un farmaco sono i più diffusi. Tra i farmaci maggiormente sperimentati, come risultato di processi biotecnologici, spiccano quattro tipologie[98]:

- le **proteine** sono le biomolecole predilette dallo sviluppo biofarmaceutico poiché dimostrano un alto grado di versatilità. Tali molecole sono troppo grandi per essere assorbite dall'organismo tramite lo stomaco e il duodeno, pertanto vengono somministrate tramite iniezioni o altri metodi analoghi. L'insulina ne è l'esempio più tipico. In tempi recenti lo sviluppo biofarmaceutico si sta focalizzando sulla ricombinazione proteica basato sul processo di fermentazione microbica[99];
- i **farmaci a basso peso molecolare** (*small molecule drugs*) che possiedono una massa molecolare atomica unificata inferiore ai 900 dalton[100]. Tali molecole possono

[95] EMA, Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use, marzo 2016 EMA/24304/2016 Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance

[96] Allen, Loyd, V. Jr., Popovich, Nicholas G. and Ansel, Howard C., "New Drug Development and Approval Process," Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th ed., (Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2011)

[97] I. Torjesen, *Drug development: the journey of a medicine from lab to shelf. Drug development: the journey of a medicine from lab to shelf* in "The Pharmaceutical Journal", maggio 2015. Articolo disponibile al seguente link: https://www.pharmaceutical-journal.com/publications/tomorrows-pharmacist/drug-development-the-journey-of-a-medicine-from-lab-to-shelf/20068196.article

[98] A. F. Jozala *et al.*, *Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification* in "Brazilian Journal of Microbiology". 2016 Dec; 47(Suppl 1): 51–63. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5156500/ [consultato il: 28/08/2019]

[99] A. F. Jozala *et al.*, *Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification* in "Brazilian Journal of Microbiology". 2016 Dec; 47(Suppl 1): 51–63. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5156500/ [consultato il: 28/08/2019]

[100] D. Nwibo *et al.*, *Small Molecule Drugs; Down but Not Out: A Future for Medical Research and Therapeutics* in "IOSR Journal of Dental and Medical Sciences" *(IOSR-JDMS) e-ISSN:* 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861.Volume 14, Issue 1 (gennaio. 2015), PP 70-77. Disponibile al link: https://pdfs.semanticscholar.org/ae71/5df59f5d328d49640b0ad41375d09e102022.pdf [consultato il: 28/08/2019]

facilmente passare attraverso le pareti dello stomaco e del duodeno, entrando in questo modo direttamente in circolazione nel sangue. La somministrazione avviene generalmente per via orale, ma le modalità possono variare. Occorre evidenziare che tali farmaci si differenziano dai farmaci con grandi molecole come le proteine per regime di dosaggio, metabolismo, reattività, distribuzione e interazione tra molecole. Un esempio di farmaco con molecole di piccole dimensioni è l'aspirina[101];

- i **vaccini** sono ampliamente sperimentati nei trial grazie ai recenti progressi riscontrati nella pratica immunologica nel trattamento del cancro[102]. In particolare, si ricorda il vaccino contro il Papilloma virus (HPV) che, in tempi recenti, è stato sottoposto a ulteriori sperimentazioni personalizzate in cui si è tentato di stimolare una risposta cellulare T in campioni di sangue in pazienti affetti da HPV ai fini di inibire la proliferazione della malattia nel soggetto in esame[103];
- gli **acidi nucleici** sono considerati una nuova e promettente area per la ricerca scientifica. La loro azione si sviluppa a livello di geni, bloccandone selettivamente l'espressione che porterebbe alla formazione di una malattia. Un esempio è costituito da RNA interferente breve, o siRNA, che può generare risposte cellulari aspecifiche in grado di attivare una risposta immunitaria[104].

Nel processo di scoperta e sviluppo, un nuovo composto chimico sintetizzato in laboratorio può costare fino a $800 milioni e può richiedere un periodo medio di sperimentazione scientifica di 15 anni[105]. La maggior parte del budget investivo è destinato al trial clinico. Ciò non sorprende data l'enorme mole di controlli da parte delle autorità prima che un farmaco raggiunga la fase di commercializzazione. Tuttavia, molti trial vengono finanziati con la consapevolezza che potrebbero non andare a buon fine. La maggior parte dei trial condotti non vengono conclusi a

---

[101] Fonte nel sito ufficale Bayer Global, sezione "pharmaceuticals"- Bayer for a better life. Disponibile al link: http://pharma.bayer.com/en/innovation-partnering/technologies-and-trends/small-and-large-molecules/ [consultato il: 28/08/2019]

[102] A. Lopes et al., *Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives* in "Journal of Experimental & Clinical Cancer Research" volume 38, articolo: 146 (2019). Disponibile al link: https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-019-1154-7[consultato il: 28/08/2019]

[103] A. Chabeda *et al*., *Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases* in "Elsevier", *Papillomavirus Research*, giugno 2018; 5: 46–58. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887015/ [consultato il: 28/08/2019]

[104] K. Sridharan e N. J. Gogtay, *Therapeutic nucleic acids: current clinical status* in "British Journal of Clinical Pharmacology". 2016 Sep; 82(3): 659–672. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5338117/ [consultato il: 28/08/2019]

[105] C. P. Adams and Van V. Brantner. *Estimating The Cost Of New Drug Development: Is It Really $802 Million? VOL*. 25, NO. 2: GLOBAL HEALTH PRIORITIES. Marzo/aprile 2006. Disponibile al seguente link: https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.25.2.420 [consultato il: 28/08/2019]

causa dell'alto tasso di abbandono (*attrition rate*) dei partecipanti. Secondo le stime della MIT *Sloan School of Management*, la probabilità di successo (*probability of succcess* – POS) dei trial farmacologici è del 14%[106]. Nel 2015, circa il 62% dei trial di fase II sono stati "abbandonati" mentre solo un 40% dei trial di fase III è andato a buon fine. Il 23% dei trial registrati non raggiungono la fase di commercializzazione. Nonostante si sia riscontrato un più alto tasso di successo nel periodo compreso tra il 2003 e il 2015, dovuto a uno sviluppo dei farmaci maggiormente basato su un uso più sistematico dei biomarcatori soprattutto in oncologia, le cifre rimangono sempre esigue[107].

108

Figura 9: Le stime sui trial clinici forniti da Trialx.com datate al 2016

[106]C. Hale. *New MIT Study Puts Clinical Research Success Rate at 14 Percent* in "Center Watch weekly", febbraio 2018. Disponibile al seguente link: https://www.centerwatch.com/cwweekly/2018/02/05/new-mit-study-puts-clinical-research-success-rate-14-percent/

[107] C. H. Wong et al., *Estimation of clinical trial success rates and related parameters* in "Biostatistics" (2018) 00, 00, pp. 1–14. Disponibile al seguente link: https://alo.mit.edu/wp-content/uploads/2018/02/Estimation-of-Clinical-Trial-Success-Rates-and-Related-Perameters.pdf

[108] Fonte dell'immagine: https://trialx.com/blog/4-big-reasons-why-patients-are-afraid-to-take-part-in-clinical-trials/ [consultato il 25/07/2019]

1.2.3.1. Il placebo

In farmacologia un preparato che riveste un ruolo di estrema importanza è il placebo, ovvero una sostanza farmacologicamente inerte, come una pillola di zucchero[109]. L'impiego più consolidato di tale sostanza si riscontra in ambito psicoterapeutico suggestivo, poiché può provocare nel paziente una reazione psicologica positiva, fornendo elementi di aspettativa di guarigione (componente soggettiva) o di effettivo miglioramento (componente oggettiva)[110]. Tuttavia, l'applicazione pratica del placebo svolge un ruolo cruciale nei trial clinici poiché funge da comparatore per stimare la reale efficacia di farmaci sperimentali. I trattamenti con placebo sono comparsi in ambito medico in contemporanea alla nascita della medicina stessa[111]. In ambito psichiatrico, l'uso del placebo può essere inteso sono in una prospettiva di trial clinici randomizzati i quali trovarono le prime applicazioni all'inizio degli anni '20 del XX secolo. Si è riscontrato che la componente psicologica suggestiva dell'azione del farmaco può svolgere un ruolo sulle endorfine ed altri neuropeptidi che trasmettono e modulano i segnali nervosi[112]. Inoltre, alcuni studi hanno provato che la somministrazione di placebo induce il rilascio della dopamina portando a miglioramenti motori in soggetti affetti dal Parkinson[113]. Tuttavia, una delle conseguenze che si è riscontrata nell'impiego del placebo è il cosiddetto effetto placebo. Tale effetto consiste in un cambiamento organico o mentale attribuito al significato simbolico della somministrazione di tale sostanza[114]. Lo studio dell'effetto placebo si è rivelato di estrema importanza in ambito analgesico[115]. Dato che la percezione del dolore si colloca in una sfera totalmente soggettiva, lo studio di tale effetto è servito per comprendere la modulazione cognitiva ed emotiva del dolore, con il fine di descrivere processi celebrali complessi, quali psicologici e neurobiologici. In particolare, secondo il modello oppioide è stato provato che il

---

[109] Definizione fornita dall'AIFA e disponibile al seguente link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/glossary/term/1468 [consultato il: 28/08/2019]
[110] Fonte Enciclopedia della Scienza e della Tecnica Treccani: http://www.treccani.it/enciclopedia/placebo_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/
[111] Edward Shorter, *A Brief History of Placebos and Clinical Trials in Psychiatry*. Articolo pubblicato su "Canadian Journal of Psychiatry", aprile 2011; 56(4): 193–197. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714297/ [consultato il: 30/08/2019]
[112] Fonte Enciclopedia Treccani: http://www.treccani.it/enciclopedia/placebo [consultato il:28/08/2019]
[113] C. Guijarro, *A history of the placebo* in "Neurosciences and History" 2015; 3(2): 68-80. Disponibile al link: https://www.institutoeticaclinica.org/wp-content/uploads/A-history-of-the-placebo.pdf
[114] Fonte: Enciclopedia Treccani http://www.treccani.it/enciclopedia/effetto-placebo-e-nocebo_%28XXI-Secolo%29/
[115] G. Dobrilla *La biochimica dell'effetto placebo. Recenti acquisizioni* in "Recenti Progressi" Vol. 95, N. 4, Aprile 2004. Disponibile al link: http://www.recentiprogressi.it/allegati/00039_2004_04/fulltext/210-212.pdf [consultato il: 30/08/2019]

placebo induce la liberazione di endorfine, producendo in questo modo un effetto analgesico[116]. Tuttavia, nel contesto dei trial clinici si tende a minimizzare il potenziale effetto placebo poiché potrebbe incidere negativamente sulla valutazione degli *outcome*[117]. Dunque, in ambito clinico il placebo viene impiegato esclusivamente come metodo di comparazione al gruppo di controllo[118].

Al giorno d'oggi, benché l'uso del placebo sia consolidato e uniformemente riconosciuto come metodo per valutare l'azione di un farmaco, solleva ancora critiche poiché tende a presentare una componente che non rientra in una pratica etica[119].

1.2.4. Le fasi di un trial clinico

Nel corso della ricerca e sperimentazione di un farmaco vengono monitorati l'efficacia (intesa sia come *effectiveness* ed *efficacy*) e la sicurezza (*safety*) della sostanza. Al fine di comprendere le fasi del trial, è necessario fare un'esemplificazione dei termini di sopra riportati, data la loro estrema rilevanza in ambito clinico. Secondo la definizione riportata dall'epidemiologo inglese A. L. Cochrane, l'efficacia intesa come *effectiveness* è "*to measure the effect of a particular medical action in altering the natural history of a particular disease for the better*" (1972: 20)[120]. L'EUPATI include una precisazione nel termine, se usato in ambito clinico, ovvero con *effectiveness* si intende la capacità di un farmaco di riprodurre l'effetto desiderato nel mondo reale. Analogamente, con *efficacy* si indica la capacità di un farmaco di fornire un effetto benefico quando studiato in un trial clinico. Per sicurezza si intende la capacità di un farmaco di produrre un livello ridotto di effetti collaterali[121]. Tuttavia, durante la fase di scoperta e di isolamento del principio attivo, i ricercatori conducono ricerche parallele col fine di ottenere informazioni circa la modalità di assorbimento, il dosaggio ottimale, quali sono gli effetti su un determinato gruppo etnico, come la sostanza interagisce con altre terapie, ecc... [122]

---

[116] I. Požgain, *Placebo and nocebo effect: a mini-review* in Psychiatria Danubina, 2014; Vol. 26, No. 2, pp 100-107. Disponibile al link: http://www.psychiatria danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol26_no2/dnb_vol26_no2_100.pdf [consultato il: 30/08/2019]

[117] C. Guijarro, *A history of the placebo* in "Neurosciences and History" 2015; 3(2): 68-80. Disponibile al link: https://www.institutoeticaclinica.org/wp-content/uploads/A-history-of-the-placebo.pdf

[118] Edward Shorter, A Brief History of Placebos and Clinical Trials in Psychiatry. Articolo pubblicato su Canadian Journal of Psychiatry, aprile 2011; 56(4): 193–197. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714297/ [consultato il: 30/08/2019]

[119] Edward Shorter, *A Brief History of Placebos and Clinical Trials in Psychiatry*. Articolo pubblicato su "Canadian Journal of Psychiatry", aprile 2011; 56(4): 193–197. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714297/ [consultato il: 30/08/2019]

[120] A.L. Cochrane, *Effectiveness and Efficiency. Random reflections on Health Services*. (1971)

[121] Fonti reperibili nella sezione "Glossario" del sito ufficiale EUPATI

[122] J.Vrbanac e R.Slauter, Chapter 2 - *ADME in Drug Discovery in A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development (2013), 3-30*

Prima di entrare nel vivo del trial clinico, il farmaco candidato deve essere sottoposto a una **fase di ricerca preclinica**. Tale fase, denominata anche *pre-clinical research*, è caratterizzata dalla sperimentazione delle potenzialità del farmaco su animali, cellule o tessuti col fine di individuare eventuali effetti nocivi (*No Adverse Effect Level* – NOAEL) quali la tossicità, cambiamenti genetici o crescita cancerogena[123]. Inoltre, gli studi farmacocinetici, farmacodinamici e farmacogenetici vengono realizzati in questa fase non clinica. I test svolti su animali e/o cellule e tessuti vengono comunemente chiamati **studi tossicologici** (*toxicological studies*) e si dividono in due categorie; "in vitro" e "in vivo"[124]. Nella prima rientrano gli esperimenti svolti in provetta o in recipiente di vetro, al di fuori dell'organismo vivente. La seconda categoria è l'opposto di "in vitro", ovvero gli esperimenti vengono compiuti direttamente su organismi viventi. Nella fase preclinica l'ente governativo statunitense *U.S Food and Drug Administration* (FDA)[125] stabilisce le linee guida per la buona prassi in laboratorio (*Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies* – GLP)[126], stabilendo i requisiti minimi quali i metodi di conduzione dello studio, le strutture, i protocolli, le procedure, i report e un sistema di controllo qualità.

Una volta conclusa la fase preclinica, il prodotto medicinale sperimentale (*Investigational Medical Product* – IMP) deve superare ulteriori fasi sperimentali, in particolare le fasi farmacologiche umane, affinché avvenga l'autorizzazione per l'immissione in commercio. Ogni volta che si passa alla fase successiva, il numero di soggetti sottoposti a test e il periodo di sperimentazione aumentano in modo considerevole (vedi Figura 10[127]). Il registro ufficiale dell'Unione Europea, *EU Clinical Trials Register*, tramite una messa a punto della stratificazione legislativa in materia di sperimentazione clinica, delinea le fasi fondamentali di un trial su nuove molecole sperimentali[128]:

---

[123] EMA, Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products, EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20 luglio 2017

[124] Elhassa e Alfarouk, *Drug Development: Stages of Drug Development* in *"*Journal of Pharmacovigilance*"*, 2015, 3: e141. Disponibile al link: https://www.researchgate.net/publication/281700675_Drug_Development_Stages_of_Drug_Development [consultato il: 30/08/2019]

[125] https://www.fda.gov/ [consultato il: 25/07/2019]

[126] https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-2-preclinical-research [consultato il: 25/07/2019]

[127] Immagine disponibile alla sezione Data and Research – Clinical Trial – How do clinical trials progress? Consultabile al link: https://www.cancer.nsw.gov.au/data-research/clinical-trials/how-do-clinical-trials-progress [consultato il 25/07/2019]

[128] Classificazione disponibile nella sezione "About the EU Clinical Trials Register" – "glossary" del sito ufficiale del portale. Disponibile al link: https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html [consultato il: 30/08/2019]

- **fase I** (*phase I*). Durante questa fase viene testata la **sicurezza** di un farmaco sull'organismo umano in un ampio spettro di dosi, di norma crescenti[129]. I trial di fase I sono studi non controllati, condotti su poche decine di volontari sani o pazienti in fase terminale e/o senza alternative terapeutiche (come i malati di AIDS o persone affette da malattie rare o cancro all'ultimo stadio), col fine di individuare una dose ottimale in grado di produrre effetti curativi[130]. Questa fase può avere una durata di diversi giorni o settimane. All'interno della fase I è stata recentemente inclusa la fase 0 (*phase 0, early phase I, pilot study*), una fase preliminare alla fase I. L'obiettivo è quello di verificare in che modo e se il farmaco sperimentale produca qualche tipo di effetto sull'organismo, facilitando il processo di selezione e identificazione dei punti deboli di un farmaco per estrarre dati farmacocinetici. Di solito non viene impiegata per scopi terapeutici o diagnostici poiché espongono un gruppo molto esiguo di persone a un dosaggio minimale per un periodo di tempo limitato (inferiore ai 7 giorni)[131]. Infine, le case farmaceutiche operano una suddivisione della fase I in due sotto-fasi[132]. La fase Ia (*phase Ia*) è caratterizzata dalla somministrazione di una singola dose crescente di farmaco, mentre la fase Ib (*phase Ib*) da molteplici dosi crescenti[133];
- **fase II** (phase II). Una volta determinata la sicurezza della nuova molecola, si passa alla fase II la quale ha l'obiettivo di valutare la **potenziale efficacia** del farmaco e fornire dati circa effetti collaterali e avversi non riscontrati nella fase I, studiando i dosaggi e la frequenza di somministrazione[134]. La presente fase verifica in particolare la *proof of concept* (PoC), ovvero se la sostanza in analisi produce effetti curativi contro la malattia target[135]. Coerentemente con il loro obiettivo primario, i trial di fase II non dovrebbero essere controllati. Tuttavia, data l'incalzante necessità di anticipare l'immissione nel mercato di nuovi farmaci, si è riscontrata una sempre maggiore tendenza a presentati regimi di trattamento ben definiti, controllati con la metodologia placebo vs farmaco

[129] Fonte: AIFA, La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 17° Rapporto Nazionale Anno 2018
[130] La fonte è consultabile nella sezione "Temi dell'attività parlamentare" del sito ufficale della Camera dei deputati. Disponibile al link: https://www.camera.it/leg17/561?appro=app_sperimentazione_clinica_dei_farmaci [consultato il 25/07/19]
[131] Phase 0 Clinical Trials Sponsored by Center for Cancer Research National Cancer Institute Slides courtesy of: James, Doroshow, MD Director, Division of Cancer Treatment and Diagnosis National Cancer Institute
[132] Translational Research in Audiology, Neurotology, and the Hearing Sciences a cura di Colleen G. Le Prell, Edward Lobarinas, Arthur N. Popper, Richard R. Fay. Springer 2016
[133] R.I. Roth, Toxicology testing and evaluation – Human Clinical Safety Assessment Procedure in *Comprehensive Toxicology (Second Edition)* Volume 3, 2010, 173-181
[134] Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). Principles and practice of pharmaceutical medicine (3rd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
[135] EUPATI, Step 7: Proof of concept – Phase II clinical studies in Making a medicine. Step 7: Phase II – Proof of concept

sperimentale[136]. Di solito i partecipanti variano da 100 a 250. Analogamente alla fase I, anche la fase II presenta due sottocategorie, in parte come conseguenza dell'impiego del placebo. La fase IIa (*phase IIa*) ha l'obiettivo di verificare i requisiti di dosaggio. Infine, la fase IIb (*phase IIb*) verifica l'efficacia del farmaco e la dose adeguata alla somministrazione tramite di gruppi di controllo con placebo[137];

- **fase III** (phase III). I trial di fase III corrispondono ai trial controllati e randomizzati, cioè i partecipanti vengono assegnati al **gruppo sperimentale** (*treatment group* – a cui viene assegnato il trattamento sperimentale) o al **gruppo di controllo** (*control group* – a cui viene assegnato un trattamento standard, se esistente, o con il placebo nel caso non esistesse una terapia stabilita), e hanno il duplice intento di constatare la sicurezza e l'efficacia del farmaco. Sono gli unici trial in grado di fornire evidenze scientifiche che permettono, in linea di massima, la registrazione e la conseguente immissione nel mercato del farmaco[138]. Di fatto Per questo vengono chiamati il *gold-standard* della ricerca clinica. Includono sempre un trattamento comparato con il placebo e, per ragioni etiche, il farmaco che ha raggiunto la fase III dovrebbe sempre essere confrontato con il miglior trattamento disponibile nel momento della sperimentazione. I trial di fase III presentano in media dai 300 ai 3.000 volontari ed è proprio la dimensione del campione che conferisce la valenza statistica dei risultati[139]. Il tempo della sperimentazione può durare diversi anni;
- **fase IV** (phase IV). La fase IV corrisponde al **monitoraggio** del farmaco una volta immesso nel commercio e ha l'obiettivo di identificare gli eventi avversi meno comuni e valutare *l'effectiveness* sia in termini di costi che in termini di applicazione terapeutica del farmaco[140]. Per questo si può affermare che la maggior parte di trial di fase IV è costituita da studi osservazionali post-marketing che valutano la sicurezza di un farmaco

[136] A. Cartabellotta, Pillole di Metodologia della ricerca**.** Trial controllato randomizzato: un disegno, numerose varianti, Guida Metodologica all'articolato linguaggio dei trial, *Il Giornale di AMD* 2011;211-214. Disponibile al link: https://www.gimbe.org/pagine/269/it/la-fondazione [consultato il: 26/07/2019]
[137] Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). Principles and practice of pharmaceutical medicine (3rd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
[138] C. A. Umscheid, *Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review* in "Postgrad Med." Settembre 2011; 123(5): 194–204. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272827/ [consultato il: 30/08/2019]
[139] C. A. Umscheid, *Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review* in "Postgrad Med." Settembre 2011; 123(5): 194–204. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272827/ [consultato il: 30/08/2019]
[140] American Cancer Society – Clinical Trials What you need to know. Disponibile al link: https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html [consultato il: 30/08/2019]

su ampia scala in situazioni di vita reale[141]. Tale attività di valutazione e prevenzione è chiamata farmacovigilanza. Non a caso in questa fase vengono inclusi anche soggetti a rischio come per esempio donne in gravidanza[142]. Proprio per le sue "dimensioni" questo tipo di trial può durare molti anni.

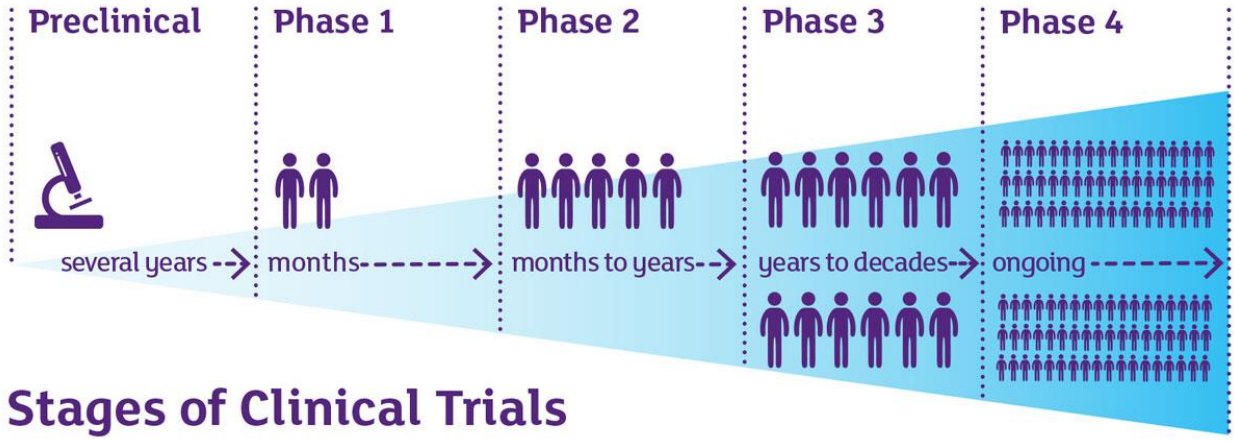


Figura 10: Infografica relativa alle fasi del trial clinico del Cancer Institute NSW

È bene specificare che il trial può essere interrotto in qualsiasi fase nel caso in cui si riscontrino elementi che contrastano con i parametri di efficacia e sicurezza[143]. Le ragioni sottostanti la conclusione anticipata di un trial possono essere di diversa natura. Tale interruzione viene consentita dopo un'analisi ad interim. Nella maggior parte dei casi la decisione di interruzione anticipata si verifica all'insorgenza di nuove evidenze scientifiche come una reazione avversa grave (*adverse drug raction* – ADR) oppure se non si sono riscontrati benefici effettivi nel trattamento. Tuttavia, il trial può anche essere interrotto a causa di un livello esiguo di partecipanti arruolati o nel caso in cui lo sperimentatore principale (*principal investigator* – PI) ritenga che il trial non si stia svolgendo nel rispetto delle regole vigenti in materia di sperimentazione scientifica[144]. A tal riguardo, la piattaforma *ClinicalTrials.gov* suddivide lo

[141] Camera dei deputati, sezione "Sperimentazione clinica dei farmaci" sul sito ufficiale. Disponibile al link: https://temi.camera.it/leg17/post/app_sperimentazione_clinica_dei_farmaci [consultato il: 30/08/2019]
[142] TP. Hill, *Conducting Phase IV clinical studies: a moral imperative?* in "Ecancermedicalscience", 2012; 6: 276. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493021/ [consultato il: 30/08/2019]
[143] Proposta di REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE /* COM/2012/0369 final - 2012/0192 (COD). Disponibile su EUR-Lex: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/TXT/?uri=CELEX:52012PC0369 [consultato il: 30/08/2019]
[144] EUPATI, Decisioni entro lo studio: apertura del cieco e conclusione in sezione "Blog Posts", 2016. Disponibile al link: https://www.eupati.eu/it/sviluppo-clinico-e-studi-clinici/decisioni-entro-lo-studio-apertura-del-cieco-e-conclusione/#Che_cosa_sono_le_analisi_ad_interim_e_quale_ruolo_svolgono_nell8217interruzione_anticipata_delle_sperimentazioni [consultato il: 28/08/2019]

stato di interruzione di un trial in diverse categorie[145]. Il trial può essere: sospeso (*suspended*), per esempio a causa di effetti tossici del farmaco, ma potrebbe essere riavviato; interrotto (*terminated*) e non sarà mai più riavviato oppure rimandato (*withdrawn*) nel caso in cui, per esempio, non vi siano abbastanza partecipanti.

1.2.4.1. I trial controllati randomizzati: randomizzazione, cecità e bias

Ai fini del presente lavoro, si è ritenuto necessario affrontare la definizione di alcuni termini tecnici propri del linguaggio dei trial, col fine di raggiungere una comprensione ottimale del tema.

La validità e la forte rilevanza che producono i risultati dei trial, in particolare quelli di fase III controllati randomizzati, risiede proprio nella pratica della randomizzazione e della cecità (o mascheramento, anche se viene impiegato più frequentemente l'equivalente inglese *blinding*) dei pazienti reclutati nel trial. Infatti, tali metodologie aiutano a prevenire il cosiddetto *reporting bias*, un fenomeno che si presenta quando la diffusione dei risultati dei trial (chiamati più comunemente *outcome*[146]) viene influenzata dalla natura "statisticamente positiva"[147] di alcuni risultati. La diretta conseguenza fa sì che tali studi vengano maggiormente citati o inseriti nelle riviste specializzate benché non risultino significativi a livello clinico. La randomizzazione si propone di fornire una valutazione oggettiva dell'efficacia di un trattamento minimizzando i *bias* rispetto ad altri studi[148]. Tale metodo consiste nell'assegnare in modo casuale i volontari o al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo, tramite l'uso di computer. Mentre l'occultamento della lista di randomizzazione è sempre possibile ed efficace a prevenire i *bias*, non è sempre possibile con il *blinding* per motivi etici o pratici. Il *blinding* in particolare consiste nel nascondere il tipo di trattamento effettuato per evitare che diverse categorie di partecipanti a un trial ne vengano influenzati, in modo cosciente e non, compromettendo in questo modo gli *outcome*. Vi possono essere vari tipologie di *blinding*:

---

[145] La classificazione è presente sotto la voce "recruitment status" del presente link: https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary [consultato il 26/07/2019]

[146] A seguito di una ricerca effettuata in articoli medico-scientifici di diversa natura in lingua italiana, ho riscontrato che il cosiddetto "endpoint" inglese presenta diversi traducenti in italiano in base all'ambito di applicazione, per esempio "biomarcatore" o "endpoint di efficacia". In ambito clinico sperimentale sono ampiamente riconosciuti i prestiti inglesi "outcome" ed "endpoint".

[147] Tratto dal sito dell'NHS nella pagina relativa alla descrizione dei trial clinici. Fonte disponibile al link: https://www.nhs.uk/conditions/clinical-trials/ [consultato il: 28/08/2019]

[148] Antonino Cartabellotta. *Randomizzazione: quando decide il caso. Gli strumenti per prevenire il bias di selezione nei trial clinici*. GIMBEnews 2009: 1:2-3. Disponibile al link. https://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/5/randomizzazione-quando-decide-il-caso-gli-strumenti-per-preven/articolo [consultato il 28/08/2019]

- “a singolo cieco”. Consiste nella mancata conoscenza del trattamento assegnato da parte del paziente;
- “a doppio cieco”, quando sia il paziente sia il team di ricerca sono all’oscuro di quale partecipante sia stato assegnato al tipo di trattamento;[149]
- “a triplo cieco” si verifica quando il paziente, il team di ricerca e coloro che valutano i risultati non conoscono il tipo di trattamento ricevuto dal partecipante[150].

1.2.5. Ulteriori classificazioni

La classificazione in fasi di sopra riportata costituisce lo scheletro di ogni trial clinico, di norma farmacologico. Tuttavia, i trial clinici, specie quelli controllati randomizzati, presentano un ventaglio di caratteristiche differenti man a mano che si scende a un livello sempre più specifico. È possibile pertanto differenziare i trial clinici in base agli obiettivi, alla modalità di assegnazione dei partecipanti, all’unità di randomizzazione, al numero di partecipanti, al numero di centri coinvolti e alla conoscenza del trattamento assegnato[151].

Al primo gruppo appartengono i trial *explanatory* vs *pragmatic*. In termini generali, gli *explanatory* trials sono concepiti per dimostrare l’efficacia di un intervento in un gruppo rigorosamente selezionato di individui, mentre i *pragmatic* trials hanno lo scopo di valutare la reale entità del beneficio dell’intervento tramite l’inclusione di elementi che permettono di stilare generalizzazioni e avanzare applicazioni cliniche[152]. Dunque, i primi confermano ipotesi fisiologiche o cliniche, mentre i secondi producono evidenze circa le possibili strategie da adottare nel mondo clinico reale a operatori sanitari e decisori di normative[153]. Inoltre, la categoria include: i trial di superiorità, che dimostrano che il trattamento sperimentale è più efficace rispetto a uno standard o di controllo; i trial di equivalenza, che dimostrano che il trattamento sperimentale è simile (e non “equivalente” o “identico” come si potrebbe erroneamente pensare) a quello standard, e infine i trial di non inferiorità i quali dimostrano che

[149] Fonte disponibile sul National Cancer Institute nella sezione “What are clinical trials?”: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/what-are-trials/randomization

[150] N. J. Salkind, *Encyclopedia of Research Design* in “SAGE Research Methods”, 2010. Consultabile online; https://methods.sagepub.com/Reference/encyc-of-research-design [consultato il: 28/08/2019]

[151] A. Cartabellotta, *Pillole di Metodologia della ricerca. Trial controllato randomizzato: un disegno, numerose varianti, Guida Metodologica all'articolato linguaggio dei trial*, “Il Giornale di AMD” 2011;211-214. Disponibile al link: https://www.gimbe.org/pagine/269/it/la-fondazione [consultato il: 26/07/2019]

[152] Z. Merali e J. Wilson, *Explanatory Versus Pragmatic Trials: An Essential Concept in Study Design and Interpretation* in “Clinical Spine Surgery”. 30(9):404–406, novembre 2017

[153] I. Ford e J. Norrie, *Pragmatic Trials* in “New English Journal of Medicine” 2016; 375:454-463. Disponibile al link: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1510059?query=recirc_inIssue_bottom_article&page=11 [consultato il: 28/08/2019]

il trattamento sperimentale non è inferiore rispetto al controllo, accettando che possa essere meno efficace di un valore standard (definito come margine di non-inferiorità) la cui differenza rilevata risulta di poco interesse da un punto di vista clinico[154].

I trial possono inoltre essere classificati in base alla modalità di assegnazione dell'intervento, chiamato anche disegno. Adottando la classificazione della John Hopkins University, si distinguono quattro categorie[155]. Nei trial con disegno parallelo, che sono i più frequenti, a seguito della randomizzazione, ciascun gruppo di partecipanti riceve un intervento differente, uno di intervento sperimentale e uno di controllo con trattamento standard o placebo[156]. Nei trial con disegno *crossover*, invece, ciascun partecipante riceve tutti gli interventi inclusi nella sperimentazione in momenti e sequenze diverse. Se si prende ad esempio un trial composto da due interventi, uno sperimentale (A) e uno di controllo (B), i partecipanti riceveranno in un primo momento il trattamento A e, in un secondo momento, il trattamento B. Il lasso di tempo compreso tra un intervento e un altro viene chiamato periodo di *wash-out*[157]. I trial con disegno fattoriale valutano l'efficacia di due o più interventi in modo individuale, ma anche in associazione e vs placebo e se tra i due tipi di trattamento vi sia alcun tipo di legame[158]. Per esempio, se si vogliono valutare gli interventi A e B, i partecipanti vengono randomizzati nei bracci A, B, A+B e placebo. Il disegno fattoriale più semplice è caratterizzato dal sistema 2 x 2, in cui i trattamenti vengono studiati nei gruppi A + B vs C + D e A + C vs B + D[159]. Se si considera l'unità di randomizzazione, costituita dal singolo partecipante, si aggiunge la dicitura di trial con randomizzazione cluster (CRT) in cui, invece del singolo individuo sia esso sano o malato, vi è un gruppo di volontari assegnati in maniera casuale[160].

Vi sono inoltre i trial clinici suddivisi in base al numero di partecipanti. Un trial clinico può

---

[154] B. Wang, Comparison of Superiority, *Non-inferiority and Equivalence Trials* in "Shanghai Arch Psychiatry". 2017; 29(6): 385–388. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925592/ [consultato il: 28/08/2019]

[155] M. Foulkes, *Study Designs, Objectives, and Hypotheses*, PhD Johns Hopkins University, 2008. Disponibile al link: http://ocw.jhsph.edu/courses/BiostatMedicalProductRegulation/biomed_lec2_foulkes.pdf[consultato il: 28/08/2019]

[156] B. Nair, *Clinical Trial Designs* in "Indian Dermatological Online Journal", 2019; 10(2): 193–201.Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434767/[consultato il: 28/08/2019]

[157] R. Ofori-Asenso e A. A. Agyema *Understanding cross over and parallel group studies in drug research* in "Precision Medicine" 2015; 2: e1046. Disponibile al link: https://www.researchgate.net/publication/299873035_Understanding_Cross_Over_and_Parallel_group_studies_in_Drug_Research [consultato il: 28/08/2019]

[158] D. J. Torgerson e C. J. Torgerson Factorial *Randomised Controlled Trials in Designing Randomised Trials* in "Health, Education and the Social Sciences", 2008; 114-118.

[159] Cfr. 158

[160] NIH Collaboratory, Cluster Randomized Trials in Rethinking Clinical Trials: A Living Textbook of Pragmatic Clinical Trials. Disponibile al link: https://rethinkingclinicaltrials.org/chapters/design/experimental-designs-randomization-schemes-top/cluster-randomized-trials/ [consultato il: 28/08/2019]

arruolare un singolo partecipante (N-of-1-trial) in cui la sperimentazione clinica individuale ha il compito di stabilire in modo empirico il trattamento ottimale. Il paziente singolo viene sottoposto a randomizzazione periodi di *wash-out* e *crossover*[161]. La tendenza opposta si riscontra invece nei cosiddetti mega-trial che vantano svariate migliaia di partecipanti[162]. I mega-trial sono sperimentazioni cliniche di solito multicentriche, in opposizione a monocentriche, poiché i partecipanti vengono arruolati senza limitazione di numero o di area geografica. L'estensione di tali trial clinici dovrebbe essere rilevante per determinare gli *outcome* della sperimentazione, benché molti siano scettici circa la vera entità dei risultati poiché a volte i risultati risultano contradittori[163]. I trial multicentrici consentono l'arruolamento di un numero elevato di partecipanti aumentando in questo modo l'applicabilità dei risultati clinici. Questa tipologia di trial richiede consistenti investimenti per l'identificazione e il reclutamento di centri[164].

In relazione alle modalità appena citate, si distinguono inoltre i trial a campione fisso (*fixed-sized*) in cui le dimensioni del campione vengono stabilite a priori, e i trial sequenziali, in cui i partecipanti vengono arruolati in sequenza fino a raggiungere una differenza significativa tra i due gruppi o una ragionevole certezza di equivalenza tra i due trattamenti. Una volta ottenuti dati significati, o a seguito di eventi dannosi alla salute dei partecipanti, lo studio viene interrotto[165].

Infine, i trial possono anche essere categorizzati in base alla conoscenza o all'occultamento del trattamento (*blinding*) come citato nel paragrafo precedente (1.2.4.1.).

---

[161] E. O Lillie *et al.*, *The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine?*

[162] R. Düsing, *Mega clinical trials which have shaped the RAS intervention clinical practice* in "Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease" 2016; 10(3): 133–150

[163] P. Greenberg, *The interpretation of clinical trials* in "NSP MedicineWise". Disponibile al link: https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-interpretation-of-clinical-trials [consultato il: 28/08/2019]

[164] S. Jeffrey et al., *Major Challenges With Global Clinical Trials — And How To Overcome Them* in "Clinical Leader", guest column, Agosto 2018. Disponibile al link: https://www.clinicalleader.com/doc/major-challenges-with-global-clinical-trials-and-how-to-overcome-them-0001 [consultato il: 28/08/2019]

[165] EUPATI – Glossary, Disegno sequenziale a gruppi. Disponibili al link: https://www.eupati.eu/it/glossary/disegno-sequenziale-a-gruppi/ [consultato il: 28/08/2019]

1.3. Standard internazionali e autorità di regolamentazione dei trial clinici

1.3.1. Nel mondo

I trial clinici sono soggetti a un **quadro normativo** molto rigoroso[166]. Prima che un trial clinico venga avviato, risulta necessaria l'approvazione da parte dell'autorità competente, la quale deve assicurare che siano soddisfatte tutte le condizioni legali, che il trial sia corretto dal punto di vista scientifico, che il farmaco dello studio sia di provata qualità e sicuro sulla base di evidenze precliniche e che vi sia un equilibrio favorevole tra benefici e rischi attesi. In parallelo alla verifica da parte dell'autorità nazionale competente, uno o più comitati etici di ricerca multidisciplinari rivedono il protocollo di studio e i documenti correlati al fine di salvaguardare i partecipanti dello studio.

A livello internazionale, vi sono diversi **standard** a cui fare riferimento durante la realizzazione di un trial. La Dichiarazione di Helsinki (DoH)[167] è il testo di riferimento internazionale che riporta i principi fondamentali della *World Medical Association* (WMA)[168] per la ricerca clinica sugli esseri umani, come i principi etici per la ricerca biomedica inclusa la ricerca di campioni biologici di origine umana. In particolare, è stata adottata nel giugno del 1964 ed è stata emendata in altre 9 occasioni. La sua ultima modificata è datata a ottobre 2013[169]. Nello specifico vengono definiti i principi fondamentali della biomedica e del medico praticante, la relazione tra rischio e beneficio nella sperimentazione clinica oltra ad approfondire una serie di problematiche di estrema rilevanza non definite nelle precedenti versioni, come il coinvolgimento dei cosiddetti gruppi vulnerabili, il consenso informato, l'uso del placebo, la necessità di registrare e riportare i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche[170].
In conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki, si affianca un altro standard internazionale, ovvero La Buona Pratica Clinica (ICH *Good Clinical Practice* – GCP[171]). Le linee guida fornite dalla GCP per progettare, condurre, registrare e relazionare trial clinici hanno

[166]EUPATI, Orientamento per il coinvolgimento dei pazienti nella revisione etica di studi clinici in "Blog Posts", 2016. Disponibile al link: https://www.eupati.eu/it/sviluppo-clinico-e-studi-clinici/orientamento-per-il-coinvolgimento-dei-pazienti-nella-revisione-etica-di-studi-clinici/ [consultato il 29/07/19]
[167]Testo disponibile sulla piattaforma online della *World Medical Association*: https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/ [consultato il 29/07/2019]
[168] https://www.wma.net/ [consultato il 29/07/2019]
[169] Fonte: Camera dei deputati in "temi dell'attività parlamentare". Disponibile al link: https://www.camera.it/leg17/561?appro=app_sperimentazione_clinica_dei_farmaci [consultato il 29/07/2019]
[170] Fonte Good Clinical Trials Network, sezione "Protocollo sperimentale emendamento/i al protocollo". Disponibile al seguente link: https://ichgcp.net/it/6-clinical-trial-protocol-and-protocol-amendments/ [consultato il: 29/07/2019]
[171] https://ichgcp.net/introduction/

lo scopo di creare uno standard comune per Unione Europea, Giappone e Stati Uniti col fine di garantire la mutua accettazione di dati clinici da parte delle autorità di regolamentazione in queste aree geografiche. Tali linee guida sono inoltre state adottate da Australia, Canada, Paesi Nordici e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e in particolare dispongono le responsabilità del Comitato di revisione centrale/Comitato etico indipendente (IRB/ICE), le qualifiche dello sperimentatore, gli accordi in materia di adeguatezza delle risorse e di assistenza medica, di aderenza al protocollo, delle procedure di randomizzazione, del consenso informato, dei rapporti sullo stato di avanzamento o interruzione dello studio e tutte le responsabilità e oneri dello sponsor del trial.

1.3.2. Negli Stati Uniti

Il presente elaborato prende in considerazione anche il sistema di regolamentazione di nuovi farmaci statunitense dato il ruolo di estrema importanza che rivestono gli Stati Uniti nell'ambito della sperimentazione clinica. Un'altra finalità consiste nel fornire una panoramica delle autorità di regolamentazione per evidenziare le differenze tra contesto americano ed europeo, oltre a mostrare brevemente la situazione italiana.

Durante gli anni '50 e '60 vi fu un'ampia diffusione di talidomide, utilizzato soprattutto come sedativo e antinausea[172]. A seguito della tragedia risultante dalla somministrazione di tale farmaco a donne incinte, il quale cagionò la formazione di alterazione congenite in neonati, la sperimentazione clinica volta a verificare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco divenne obbligatoria negli Stati Uniti grazie all'impulso di J. F. Kennedy[173]. Istituita già nel 1906 sotto il mandato del presidente Roosevelt, la *Food and Drug Administration* (FDA) è ancora oggi l'autorità nazionale competente che ha il potere di concedere l'immissione in commercio di medicinali o viveri, o il ritiro, nel proprio territorio. L'obiettivo della FDA consiste nel proteggere la salute pubblica dai rischi associati alla produzione, distribuzione e vendita di alimenti, additivi, farmaci a uso umano, dispositivi biologici, radiologici e medici, mangimi e farmaci animali e cosmetici[174]. Tale agenzia governativa appartiene al *Department of Health*

---

[172] N. Vargesson, *Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms* in "Birth Defects Res C Embryo Today". Giugno 2015; 105(2): 140–156. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737249/ [consultato il 29/07/2019]

[173] FDA, A Brief History of the Center for Drug Evaluation and Research (2018). Disponibile online: https://www.fda.gov/about-fda/virtual-exhibits-fda-history/brief-history-center-drug-evaluation-and-research[consultato il 29/07/2019]

[174] Allen, Loyd, V. Jr., Popovich, Nicholas G. and Ansel, Howard C., "New Drug Development and Approval Process," *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 9th ed., (Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2011).

and Human Services e si avvale della cooperazione con altre unità quali il *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER)[175] e il *Center for Biologist Evaluation and Research* (CBER). Mentre il primo reparto è responsabile del processo di approvazione di un farmaco, tramite la valutazione di efficacia e del miglioramento delle condizioni di salute dei consumatori[176], il secondo si concentra sulla protezione della salute pubblica in materia di vaccini, allergeni e terapie genetiche o cellulari[177].

Inoltre, la FDA è responsabile della registrazione del nuovo farmaco sperimentale (*Investigational New Drug Approval* – IND). Infatti tramite tale documento lo sponsor ottiene il permesso per trasportare e distribuire il farmaco sperimentale per poter avviare la sperimentazione su soggetti umani e quindi dare inizio al trial clinico. Al contrario, in caso di mancata autorizzazione non sarebbe possibile trasportare il farmaco sperimentale poiché la legge federale consente lo spostamento solo una volta avvenuta l'approvazione per l'immissione in commercio del farmaco candidato[178].

1.3.3. In Europa

In Europa, il documento più importante che definisce le disposizioni regolamentari per la buona pratica clinica e per i medicinali ad uso umano è la Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001[179]. Oltre a ribadire i principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki, la Direttiva 2001/20/CE cerca di uniformare tanto la terminologia relativa alla sperimentazione clinica, sia il processo di conduzione di un trial clinico con le relative stime, i requisiti ecc... Inoltre, a seguito di nuovi aggiornamenti definisce in modo più cristallino la redazione del protocollo clinico il quale deve includere gli attori della sperimentazione (sponsor, primo ricercatore e soggetti coinvolti), il consenso informato e la valutazione di efficacia e tolleranza del farmaco in ogni fase. Maggiore attenzione viene posta sul Comitato etico e sull'autorità competente, responsabili dell'approvazione del protocollo e dell'avvio e della realizzazione del trial clinico[180].

---

[175] "Center for Drug Evaluation and Research" della sezione FDA Organization. Disponibile al link: https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/center-drug-evaluation-and-research
[176] "Center for Drug Evaluation and Research" della sezione FDA Organization. Disponibile al link: https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/center-drug-evaluation-and-research
[177] CBER Offices & Divisions nel sito ufficiale FDA. Disponibile al link: https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/cber-offices-divisions
[178] Fonte: "Step 3: Clinical Research" nel sito ufficiale della FDA. Disponibile al seguente link: https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research
[179] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf [consultato il 29/07/19]
[180] Camera dei deputati. Disponibile al link. https://www.camera.it/leg17/561?appro=app_sperimentazione_clinica_dei_farmaci [consultato il 29/07/2019]

Poiché non esiste una standardizzazione tra la normativa comunitaria e gli Stati membri, spesso si verificano incongruenze nell'interpretazione di tale norma. Inoltre, a causa della complessità normativa e la prevista stipula di una polizza assicurativa a copertura di eventuali danni, la fornitura di farmaci sperimentali e le spese connesse alla gestione dello studio e al monitoraggio dei dati si stima un elevato incremento nei tempi di attivazione di un trial e delle risorse finanziarie impiegate[181]. Per tale motivo, la direttiva verrà abrogata definitivamente con l'entrata in vigore dell'ultimo aggiornamento del Regolamento UE del Parlamento e del Consiglio Europeo N. 536/2014[182], previsto entro il 2019. In particolare, date le problematiche relative alla trasparenza (*transparency*) dei risultati dei trial clinici, verrà introdotta una nuova procedura di registrazione attraverso un portale unico per i trial e un'altra procedura di verifica sulla protezione dei dati relativi ai consensi informati e ai requisiti di trasparenza. Nello specifico il database in questione è EudraCT dell'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency* – EMA)[183] il quale contiene informazioni su trial in corso di sviluppo e già conclusi e permette alle autorità competenti come l'EMA e la Commissione di accedere a informazioni, interagire e sorvegliare i trial clinici e i farmaci sperimentali. Tale Regolamento, inoltre, nasce dalla necessità di rendere l'Unione Europea più competitiva in materia di ricerca clinica, promuovendo la collaborazione tra stati attraverso anche l'inserimento della co-sponsorizzazione. Con il fine di assicurare la produzione di dati affidabili e robusti, ad alto livello scientifico, i dati sia positivi sia negativi dei trial clinici verranno presentati sul portale EMA non appena disponibili[184].

1.3.4. In Italia

L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA)[185] è l'organismo di diritto pubblico che opera sotto la direzione del Ministero di Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e dell'Economia. Collabora con le Regioni, Istituti di sanità, Associazioni di pazienti, medici e società scientifiche. Tra i compiti principali vi è quello di garantire l'accesso e l'impiego sicuro di un

---

[181] *Direttiva Europea 2001/20/EC sulla sperimentazione clinica: implicazioni sulla ricerca clinica in Italia* Gianfranco De Feo 1, Maria Carmela Piccirillo, Marilena Martino, Alessandro Morabito, *National Cancer Institute, Naples, Italy***.** Disponibile al link: https://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/PMeAL/article/view/630/717 [consultato il 29/07/2019]

[182]Dettagli disponibili al presente link fornito dalla Commissione Europea https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en [consultato il: 29/07/19]

[183] https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_it [consultato il: 29/07/19]

[184] D. Gramaglia, Direttore Ufficio Sperimentazione Clinica AIFA. Ancona, 12 Ottobre 2017. *Il ruolo del Comitato etico regionale nell'ambito della nuova normativa sulle sperimentazioni cliniche.* [consultato il: 29/07/2019]

[185] https://aifa.gov.it/l-agenzia [consultato il: 29/07/19]

farmaco, assicurare uniformità nazionale nel sistema farmaceutico con le Regioni, provvedere con il governo alla spesa farmaceutica, assicurare innovazione ed efficienza nelle procedure di registrazione e un accesso rapido a farmaci innovativi, interagisce con le Agenzie di altri Paesi, con l'EMA e altri organismi internazionali, promuove gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, dialoga con le comunità del mondo medico-scientifico e promuove la diffusione della cultura sul farmaco e le pratiche internazionali. È composta da sei Aree gestionali – cinque tecnico-scientifiche, ovvero Area Pre-Autorizzazione, Area Autorizzazione Medicinali, Area Vigilanza Post-Marketing, Area Strategia e Economia del Farmaco, Area Ispezioni e Certificazioni e un'Area Amministrativa – e in strutture trasversali di supporto, quali l'Ufficio di Presidenza, l'Area Relazioni esterne, l'Area Legale, il Settore Affari Internazionali, il Settore ICT, l'Ufficio Controllo di Gestione e l'Ufficio Qualità delle Procedure[186].

Si avvale dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC) per la gestione delle sperimentazioni cliniche in Italia. Tale strumento è preposto all'acquisizione delle domande di sperimentazione clinica comprensive di tutta la documentazione allegata da presentare all'AIFA, in qualità di Autorità Competente, e al Comitato etico. A livello europeo, l'OsSC funge da piattaforma online di *e-submission*, *workflow* e banca dati sulla sperimentazione clinica, tanto per la gestione telematica di documenti provenienti da qualsiasi autorità, regione, comitato, centro clinico o banca dati europea quanto per le informazioni rivolte a operatori e cittadini.

La normativa nazionale in materia di sperimentazione scientifica deve sottostare alle direttive comunitarie e agli standard internazionali previamente citati[187].

1.4. Problematicità relative all'etica: lungaggine e opacità dei trial clinici

L'aspetto più critico relativo alla sperimentazione scientifica riguarda **il tempo di attivazione** di un trial clinico. L'alta variabilità della documentazione richiesta dai singoli comitati etici per l'approvazione del protocollo, nel periodo compreso tra il 2010 e il 2013, hanno raddoppiato i costi della burocrazia e delle risorse necessarie per la gestione dei trial clinici e i ritardi nella

[186] Informazioni reperibili sul sito ufficiale AIFA nella sezione "Organizzazione". Disponibile al link: https://www.aifa.gov.it/nl/web/guest/organizzazione1 [consultato il: 30/07/2019]

[187] Fonte: Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, DECRETO LEGISLATIVO 14 maggio 2019, n. 52. Disponibile al link: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/06/12/19G00059/sg [consultato il: 30/07/2019]

procedura di attivazione sono aumentati del 90%[188]. In uno studio, Stewart et al.[189] hanno calcolato che il periodo compreso tra la scoperta e la commercializzazione del farmaco è aumentata da una media di 8 anni nel 1960 a 12/15 nel 2010. Benché il tasso di mortalità nei trial di fase I abbia registrato un calo, da 0,8% nel 1979 a un 0,5% nel 2002, la stima dei costi dovuta alla complessità normativa ammonta a 2.700.000 milioni di dollari per anno di vita guadagnato da un singolo paziente, senza citare i ritardi dovuti agli aspetti regolatori per lo sviluppo di terapie efficaci che possono tradursi in decine o centinaia di anni di vita perduti. Ciò è quello che in parte cerca di arginare il Regolamento che entrerà in vigore. Tuttavia, tali problematiche sollevano implicazioni etiche legate alla scelta di molti pazienti di partecipare a una determinata sperimentazione clinica. Infatti dal 17° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2018[190] pubblicato dall'AIFA emerge che in Italia circa la metà delle sperimentazioni cliniche condotte avviene in ambito oncologico ed emato-oncologico, tendenza che si riscontra anche negli anni precedenti. Quindi, data la complessità dei problemi sopra citati, molto spesso la possibilità per un paziente di accedere a un trial diminuisce nettamente. Per questo, la sperimentazione in ambito oncologico risulta l'unica via di trattamento per i pazienti.

Un altro tema a lungo e, attualmente, dibattuto riguarda la **trasparenza dei risultati** dei trial clinici. La Dichiarazione di Helsinki non lascia alcun dubbio riguardo gli obblighi etici relativi alla registrazione della ricerca e alla pubblicazione e divulgazione dei risultati la cui responsabilità ricade su sponsor, ricercatori ed editori poiché:

> Ogni studio di ricerca che coinvolge esseri umani deve essere registrato in un database pubblicamente accessibile prima dell'arruolamento del primo partecipante. [...]
>
> Ricercatori, autori, sponsor, editori e case editrici hanno obblighi etici in merito alla pubblicazione e alla divulgazione dei risultati della ricerca. I ricercatori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle loro ricerche sugli esseri umani e sono responsabili dell'accuratezza e della completezza dei loro report. Tutte

[188] G. De Feo et al., *Direttiva Europea 2001/20/EC sulla sperimentazione clinica: implicazioni sulla ricerca clinica in Italia* in "Pratica medica & Aspetti legali", vol. 7, n. 1. (2013). Disponibile al linK: https://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/PMeAL/article/view/630/717[consultato il 29/07/2019]

[189] Stewart DJ, Whitney SN, Kurzrock R. *Equipoise lost: ethics, costs, and the regulation of cancer clinical research* in "Journal of Clinical Oncology" 2010; 28: 2925-35. Disponibile al link: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2009.27.5404?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed [consultato il: 30/07/19]

[190] https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/17-rapporto-nazionale-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali-in-italia-2018 [consultato il: 30/07/2019]

> le parti coinvolte dovrebbero aderire alle linee guida condivise per il reporting etico della ricerca. Risultati negativi e non conclusivi devono essere pubblicati o resi pubblicamente disponibili, alla stessa maniera dei risultati positivi. Le fonti di finanziamento, le affiliazioni istituzionali e i conflitti di interesse devono essere dichiarati nella pubblicazione. I report di ricerche non conformi con i principi di questa Dichiarazione non dovrebbero più essere accettati per la pubblicazione[191].

Tuttavia, a fronte della mole di persone coinvolte in sperimentazioni cliniche, principi etici di tale portata tendono a essere ampliamente ignorati poiché non esiste alcuna legge sovranazionale che imponga la registrazione e la pubblicazione dei risultati dei trial clinici[192]. Molte persone sono convinte che, almeno in parte, la loro partecipazione a sperimentazioni cliniche possa contribuire all'avanzamento della medicina e ad aiutare molte altre persone. Purtroppo, questo non succede sempre. Secondo alcune stime circa la metà dei risultati di trial condotti non vengono pubblicati[193]. L'oscurantismo di tali data ha distorto sistematicamente la percezione dell'efficacia di un farmaco per diversi decenni. Nel 2015 un report condotto dal *New England Journal of Medicine* ha monitorato quanto tempo dopo la chiusura di un trial venivano pubblicati i rispettivi risultati. Lo studio ha dimostrato che, dopo la scadenza massima legislativa di un anno, solo il 17% dei trial condotti da case farmaceutiche venivano pubblicati, e solo un 8,1% di quelli condotti dai *National Institutes of Health*[194].

La ragione che sta alla base di questa tendenza può essere rinvenuta nel fatto che, pubblicare risultati negativi di trial clinici, metterebbe sotto una cattiva luce le case farmaceutiche e i ricercatori. Sono colpevoli di questa omissione anche i giornali che tendono a distorcere gli effetti benefici di molti farmaci per ottenere più notorietà[195].

---

[191] Disponibile al link: https://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/410/dichiarazione-di-helsinki-della-world-medical-association/articolo [consultato il 30/07/19]

[192] A. Cartabellotta, *Il trial clinico non è registrato? Il Comitato etico deve dire di no*. Pubblicato su "Il Sole 24 ore", sezione Sanità. (2014). Disponibile al link: https://www.gimbe.org/report_attivita/pubblicazioni/articoli/20140527-S24HS_AdP28-imp1.pdf [consultato il 30/07/19]

[193] *Spilling the beans. Failure to publish the results of all clinical trial is skewing medical science*. "The Economist", 25 giugno 2015. Disponibile a: https://www.economist.com/science-and-technology/2015/07/25/spilling-the-beans [consultato il 30/07/19]

[194] La fonte citata dall'Economist è: *Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov* di Anderson *et al.*, 2015
"New England Journal of Medicine" 2015; 372:1031-1039. Disponibile al link: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa1409364 [consultato il 30/07/19]

[195] Spilling the beans. Failure to publish the results of all clinical trial is skewing medical science. The Economist, 25th June 2015. Disponibile a: https://www.economist.com/science-and-technology/2015/07/25/spilling-the-beans [consultato il 30/07/19]

Per queste ragioni sono state lanciate diverse iniziative internazionali quali *AllTrials*[196], nata nel 2013, e *Sense About Science*[197], nel 2016, che definiscono tre set fondamentali di informazioni per il *reporting* di un trial clinico. In particolare, devono essere resi pubblici i dati relativi alla registrazione del trial, la sintesi dei risultati, i dati completi su metodi e risultati del trial. La petizione di *AllTrials* ha riscosso successo, raccogliendo quasi 80.000 sottoscrizioni ed è sostenuta da oltre 450 organizzazioni[198].

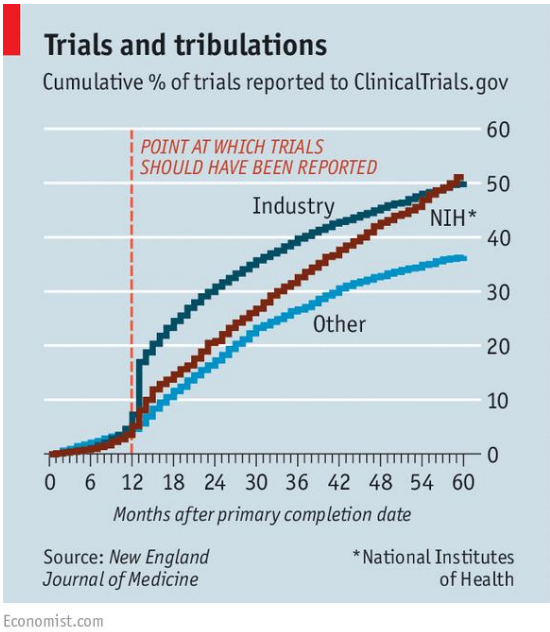


Figura 11: Le percentuali di trial conclusi, pubblicati nell'arco del tempo secondo lo studio del New England Journal of Medicine

Attualmente, sono stati fatti molti passi avanti per contrastare le enormi problematicità dovute alla non trasparenza dei risultati dei trial clinici. Ne sono una prova le numerose piattaforme che tentano di fornire una fonte unica di accesso ai trial clinici come *ICTRP Search Portal* (*International Clinical Trials Registry Platform*)[199] dell'OMS o *ClinicalTrial.gov* instituito nel 2007. Un altro esempio più specifico è costituito dal CONSORT (*CONsolidated Standards of Reporting Trials*)[200] Statement che nasce dalla necessità di migliorare la qualità del reporting dei RCTs. Tale documento è costituito da una checklist e da un diagramma di flusso che gli autori possono utilizzare per il reporting del RCT e che può facilitare l'approccio critico e l'interpretazione del trial.

Per concludere, le Nazioni Unite (ONU)[201] da anni invitano i governi a risolvere questi rilevanti problemi di salute pubblica poiché si è stimato che un aumento nella trasparenza dei trial clinici avrebbe un impatto economico modesto e un elevato rapporto costo-efficacia. Data la mancanza di fonti più recenti che non sono state possibile reperire, sembra che la comunità scientifica si

[196] http://www.alltrials.net/ [consultato il 30/07/19]
[197] https://senseaboutscience.org/ [consultato il 30/07/19]
[198] A. Cartabellotta, Il trial clinico non è registrato? Il Comitato etico deve dire di no. Pubblicato su Il Sole 24 ore, sezione Sanità. (2014). Disponibile al link: https://www.gimbe.org/report_attivita/pubblicazioni/articoli/20140527-S24HS_AdP28-imp1.pdf [consultato il 30/07/19]
[199] https://www.who.int/ictrp/search/en/ [consultato il 30/07/19]
[200] http://www.consort-statement.org/ [consultato il 30/07/19]
[201] ONU, Report of the UNITED NATIONS SECRETARY-GENERAL'S HIGH-LEVEL PANEL ON ACCESS TO MEDICINES (2016), riferimento a p. 36. Disponibile al ink: http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23068en/ [consultato il 30/07/19]

stia mobilitando per contrastare tale criticità. Ciò nonostante, la pubblicazione di documenti quali *La trasparenza dei trial clinici. Guida per policy makers*[202] tradotto dalla Fondazione GIMBE nel maggio del 2019 lascia intendere che sono necessari ulteriori sforzi per arginare questa crisi nel mondo della sperimentazione scientifica.

1.5. Sintesi

Nel presente capitolo è stata fornita una panoramica sul concetto di trial clinico, adoperando in particolare dei chiarimenti di carattere terminologico riguardanti la nozione di "studio" e "trial clinico". In seguito, sono state illustrate le tappe fondamentali della disciplina farmacologica oltre a definire e presentare le caratteristiche e le tipologie di farmaco. La parentesi aperta riguardo alla creazione e sviluppo di un farmaco sono risultate necessarie ai fini del presente elaborato, poiché la traduzione proposta di *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer* avrà come oggetto di discussione diverse sostanze farmacologiche. Successivamente è stata fornita una classificazione a livello macro delle tipologie di trial e, conseguentemente, sono state illustrate le fasi caratteristiche dei trial farmacologici. Dopo aver chiarito alcune definizioni riguardanti la terminologia specifica del trial clinico, quali randomizzazione, cecità e *bias*, sono stati presentati gli standard e le norme internazionali che regolano la pratica clinica, soffermando l'attenzione sugli Stati Uniti, l'Europa e l'Italia. Infine, sono state illustrate le problematiche più diffuse a livello di etica nei *clinical trial*, quali i lunghi tempi che intercorrono dal momento in cui si è individuata una nuova terapia fino all'avvio della sperimentazione, e la pubblicazione, distorta o assente, di molti trial clinici.

Nel capitolo a seguire verranno illustrate le nozioni teoriche e le caratteristiche salienti delle lingue speciali e del genere testuale del testo di partenza.

[202] *La trasparenza dei trial clinici. Guida per policy makers* tratto da *Transparency International, Pharmaceutical and Healthcare Programme*, pubblicato dalla Fondazione GIMBE e disponibile al link: https://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/Trasparenza_trial_clinici.pdf [consultato il: 04/07/2019]

2. LE LINGUE SPECIALI E IL LINGUAGGIO MEDICO

2.1. Panoramica sulle lingue speciali

Prima di procedere all'analisi del genere testuale oggetto della presente tesi, occorre chiarire le nozioni di lingue speciali e di linguaggio medico.
L'interesse per i linguaggi specialistici affonda le proprie radici negli anni '20 e '30, ai primi decenni della scienza linguistica (Gotti 1991:1). Ciò nonostante non vi è uniformità nell'uso dei termini per definire l'oggetto d'indagine, ovvero le cosiddette "varietà specialistiche" presenti all'interno di una lingua e che in inglese vengono definite *special languages* (Scarpa 2008: 1). Balboni (2000) definisce tali varietà "microlingue scientifico-settoriali", in cui il prefisso "micro" indica un sistema limitato in quantità all'interno della "macrolingua". Gotti (1991) introduce l'espressione "linguaggi specialistici" i quali differiscono dalla lingua comune per l'uso quantitativo delle convenzioni linguistiche. A tale definizione si aggiunge una precisazione di Scelzi che chiarisce:

> […] il linguaggio specialistico e la lingua generale sono considerati parallelamente come langue/parole […], entrambe si influenzano e si contaminano. Si può distinguere il linguaggio specialistico per la sua specificità, per la sua funzione di comunicazione nel settore della disciplina scientifica, nel contenuto e nella forma (termini)
> (2009: 121)

Come spiegava Saussure, *Langue* indica la lingua in senso astratto intesa come il prodotto che un parlante regista in modo passivo e *parole* è un atto volontario e di intelligenza, pertanto si configura come la realizzazione concreta della *langue* (1970: 23-24).

La definizione proposta da Cortellazzo (1994) sembra offrire una definizione più esaustiva di varietà linguistica di un settore specialistico:

> per lingua speciale si intende una varietà funzionale di una lingua naturale, dipendente da un settore di conoscenze o da una sfera di attività specialistici, utilizzata, nella sua interezza, da un gruppo di parlanti più ristretto della totalità dei parlanti la lingua di cui quella speciale è una varietà, per soddisfare i bisogni comunicativi (in primo luogo quelli referenziali) di quel settore specialistico. (1994: 8; 2000: 25-36)

Pertanto, ai fini del presente elaborato si adotterà il termine "**lingue speciali**" poiché più ampliamente condiviso, in particolare in Scarpa (2001, 2008) e Sobrero (1993). Quest'ultimo non rinuncia tuttavia a proporre un'ulteriore distinzione tra lingue specialistiche – in cui rientrano l'informatica, la medicina, e altre discipline caratterizzate da un'elevata tecnicità – e lingue settoriali, meglio rappresentate dalla comunicazione di settore, come nel caso del linguaggio pubblicitario, amministrativo-burocratico e politico (Sobrero e Miglietta 2011: 257).

2.2. Dimensione orizzontale e dimensione verticale

Stando alla definizione proposta da Cortellazzo, la specialità di una lingua è il risultato del soddisfacimento dei bisogni referenziali specialistici di un determinato gruppo di parlanti che condividono un certo grado di professionalità, da cui si evince il forte rapporto tra argomento e lingua che caratterizza la scienza (Scarpa 2008: 3). Infatti, sempre secondo Scarpa, le lingue speciali che maggiormente si prestano a uno studio sistematico sono quelle della scienza e della tecnologia, soprattutto in una prospettiva di traduzione poiché la società contemporanea è "dipendente dal sapere scientifico e tecnologico" (2008: 2). A tale riguardo, l'analisi delle lingue speciali fornisce una distinzione tra dimensione orizzontale e dimensione verticale.

La **dimensione orizzontale** si configura come la classificazione più intuitiva ed è costituita dalla stratificazione delle lingue speciali in base all'argomento. Nel contesto delle discipline scientifiche, viene proposta la distinzione tra "scienze fisiche", o meglio "scienze dure", quali la matematica, fisica, biologia, chimica, ingegneria, medicina, e "scienze umane" o "morbide, meglio definite dal diritto, l'economia, la sociologia, psicologia e così via (Scarpa, 2008: 4). Tuttavia, una mera distinzione di carattere contenutistico e basata sul dominio risulta insufficiente a descrivere i linguaggi specialistici poiché nessuna lingua speciale è un sistema chiuso bensì è presente un processo di osmosi tra diverse aree specialistiche, come si potrà riscontrare dal testo in esame. Tale fenomeno è definito "infrasettorialità" (Rovere 1989: 139 in Scarpa 2008: 4).

Alla luce di quanto appena affermato, diventa necessaria l'integrazione della cosiddetta **dimensione verticale**, ovvero lo studio dei linguaggi specialistici da un punto di vista sociologico incentrato sul rapporto comunicativo tra gli interlocutori (Cortellazzo 1994: 3). Ed è in questo modo che il linguaggio assume considerazioni di carattere pragmatico, in cui i partecipanti della comunicazione, anche in ambito specialistico, appartengono a un momento e a un contesto sociale e culturale che costituiscono un legame indissolubile nella comunicazione.

Scarpa infatti parla di contesto di uso extralinguistico e cotesto linguistico (2008: 6), concetti che verranno esemplificati nei paragrafi a seguire.

2.3. Funzioni comunicative e registri

In un'ottica di esigenze funzionali, è possibile attuare una distinzione tra macrofunzioni della lingua comune e quelle delle lingue speciali (Scarpa, 2001: 8). Secondo il modello funzionale del linguaggio proposto da Jackobson (1966: 186-189), le macrofunzioni linguistiche si suddividono in sei categorie (emotiva, poetica, conativa, referenziale, metalinguistica e fatica), ciascuna delle quali si origina da un determinato fattore della comunicazione. Alla luce delle funzioni individuate da Jackobson, Balboni (2000: 22) propone solo tre funzioni caratteristiche delle lingue speciali, ovvero la funzione referenziale, conativa e metalinguistica. Nelle lingue speciali le esigenze funzionali sono prevalentemente di carattere **referenziale**, ma, data la multifunzionalità tipica di ogni testo, tali varietà specialistiche non si limitano alla mera trasmissione di informazioni e conoscenze, bensì anche a persuadere il destinatario in modo tale da convincerlo della validità e importanza di quanto è stato affermato e, come fine ultimo, a orientare il suo agire di conseguenza (Scarpa, 2008: 9). Affinché vengano attuati gli scopi pragmatici di una lingua, oltre a quella referenziale sono necessarie: la funzione **metalinguistica**, ovvero nelle considerazioni esplicite dell'uso della lingua, che avviene ogni qualvolta si definisca un termine, un neologismo o un elemento non verbale (Balboni, 2000: 22); la funzione **conativa**, tipica dei manuali di istruzione in cui il destinatario viene guidato nella procedura di un macchinario; la funzione **fatica**, per mantenere un contatto con il destinatario; infine la funzione **espressiva** in cui l'emittente esprime il proprio punto di vista o giudizio (Scarpa, 2008: 9-10).

Nel modello funzionale elaborato da Halliday (1973) citato in Scarpa (2008: 10), le funzioni comunicative di un testo coesistono in modo simultaneo e sono inscindibili dalla tessitura (*texture*) del discorso. La realizzazione linguistica di tali funzioni determina il registro di un testo, ovvero il modo in cui l'utente seleziona determinate scelte linguistiche e come le impiega in determinate situazioni comunicative. Infatti i testi, oltre a rappresentare il mondo (metafunzione ideativa), si rivolgono ai destinatari in modi diversi (metafunzione interpersonale), organizzando le informazioni e tenendo conto del contesto e del mezzo fisico in cui tali informazioni vengono veicolate (funzione testuale). Le diverse dimensioni del registro sono date dalla realizzazione di queste tre funzioni tramite il campo di applicazione (*field*), lo stile (*tenor*) e il modo (*mode*).

2.4. Tipi e generi testuali

La classificazione dei testi in tipi è causa diretta dell'intenzione comunicativa che li ha prodotti (Scarpa, 2008: 13). Nell'analisi delle caratteristiche testuali dei testi specialistici si intende con "**testualità**" l'insieme delle caratteristiche intrinseche di un testo quali **coerenza** e **coesione**, in cui la prima identifica la "continuità" del senso del testo, e la seconda riguarda gli elementi linguistici impiegati per collegare semanticamente le parti del testo (Scarpa, 2001: 32). Analogamente, le innegabili somiglianze e correlazioni che si instaurano in alcuni testi, ovvero "l'intertestualità", rappresentano il livello più alto delle variabili testuali che coinvolgono le relazioni esterne di un testo con altri testi, in special modo come la produzione e la ricezione di un testo vengono influenzati all'interno di uno stesso contesto socioculturale (Scarpa, 2008: 13).

Nell'ambito delle lingue speciali, il metodo di assegnazione di un testo a un tipo avviene attraverso una classificazione di tipologie formali quali testo medico, economico, giuridico che tuttavia tende a far coincidere l'identificazione delle lingue speciali con la terminologia contenuta in esse (Scarpa, 2008: 11). Purtroppo tale criterio risulta inadeguato poiché non esprime la flessibilità tipica del discorso tecnico-scientifico a seconda dei contesti e delle situazioni (Scarpa, 2008: 11). Tipologie testuali più articolate, quindi più efficaci in un'ottica di traduzione, sono le "**tipologie funzionali**" basate su criteri sociopragmatici dell'uso. Come sintetizza Scarpa (2008: 1) tali funzioni si focalizzano sull'intenzione dominante del testo, sul rapporto che si instaura tra autore e destinatario e su come tali criteri si manifestano a livello sia micro che macrolinguistico nel testo. Pertanto, a seconda dei destinatari, della funzione e dell'intenzione comunicativa del testo, nei testi specialistici si instaura una forte correlazione tra **tipo** e **struttura** del testo dalla quale si originano consuetudini testuali standardizzate. Gli emittenti di questo tipo di testi devono accettare tali norme e convenzioni e, oltre a possedere una conoscenza approfondita del dominio, l'emittente dovrà tenere a mente le consuetudini socioretoriche che regolano l'utilizzo della lingua speciale, nonché l'appropriatezza a livello testuale, sintattico e terminologico (Gläser, 1995: 77).

Diversamente l'analisi dei generi testuali parte dall'uso della lingua per raggiungere determinati scopi comunicativi. Pertanto, con genere si intende un determinato comportamento linguistico che risponde alle convenzioni proprie di un contesto; riformulando Halliday ciascun testo possiede un "potenziale strutturale" che lo colloca in un determinato genere testuale e che lo riconduce a una situazione comunicativa precisa (Halliday e Hansan 1989: 64).

2.5. I livelli di specialità

Il testo specialistico mantiene sempre la sua funzione comunicativa, indipendentemente dal grado di specializzazione che esso possiede (Gotti, 1991 :10). A seconda del livello di conoscenza di un determinato dominio che caratterizza l'interlocutore, si distinguono tre diverse occasioni in cui l'esperto viene coinvolto a trattare un argomento:

- **esposizione scientifica** in cui l'esperto si rivolge ad altri specialisti perciò la comunicazione presenterà una amplio uso di termini specialistici;
- **istruzione scientifica** in cui lo specialista si rivolge a non specialisti con fini puramente didattici e vengono illustrati i concetti della disciplina e i termini specialistici appropriati;
- **giornalismo scientifico** dove lo specialista fornisce informazioni sull'argomento tecnico impiegando il più possibile i concetti specialistici tramite l'inserimento di esperienze comuni al destinatario e si configura come un discorso di carattere divulgativo.

(Gotti,2005: 26-27)

Dalla presente classificazione si evince che a ogni situazione corrispondono usi della lingua e tipi di testo diversi (Scarpa, 2008: 15). Al livello specialistico più alto si dà per scontato un numero di conoscenze tecniche condivise, pertanto la comunicazione prediligerà l'uso di tecnicismi (Sobrero, 1993: 240-1), forestierismi, acronimi, formulazioni linguistiche abbreviati e formulazioni multilingui, dato che vi è l'intento di ridurrei i rapporti semantici con la lingua comune (Cortellazzo, 1994 :20). A livello didattico, la presenza di tecnicismi diminuisce ma si farà ampio uso di illustrazioni e spiegazioni per chiarire ogni passaggio logico. Infine, al livello più basso corrispondente alla comunicazione divulgativa si riscontra un uso della lingua poco formalizzato in cui il linguaggio specialistico tende a usare la lingua comune come "metalingua", perdendo in parte alcune caratteristiche intrinseche. Il fine ultimo, infatti, è la facile comprensione delle informazioni comunicate anche da parte di non specialisti (Scarpa, 2008: 16).

Altre varietà discorsive tecnico-scientifiche sono state formulate da Dardano (1994b: 501-551) e Gläser (1995: 77). Il primo distingue cinque livelli quali scientifico-specializzato, scientifico pedagogico, divulgativo scientifico e semidivulgazione scientifica, a cui corrispondo le categorie di Gläser *expert-expert*, *specialist-apprentice*, *specialist-the general public* e *specialist-interested lay person*. Tuttavia, il quinto livello chiamato livello scientico-ufficiale

per Dardano e *specialist and techncian* per Gläser non presenta una corrispondenza assoluta fra i due autori a causa del diverso tipo di destinatario teorizzato per tali categorie.

2.6. Lingue speciali e lingua comune

Negli ambienti tecnico-scientifici vi è la tendenza a considerare ciascuna lingua speciale come una lingua nuova, con un senso artificiale rispetto alla lingua comune (Scarpa, 2008: 18). Da questa idea si distacca l'approccio sociolinguistico il quale considera le lingue speciali come una varietà funzionale del codice di base costituito dalla lingua comune, utilizzata in ambiti specifici (Scarpa, 2008: 18). Infatti, Cabré chiarisce come lingue speciali e lingua comune intrattengano un rapporto di intersezione in cui le prime presentano alcune caratteristiche e sono in dialogo costante:

> "we speak of special or specialized languages to refer to a set of subcodes (that partially overlap with the subcodes of the general language), each of which can be `specifically' characterized by certain particulars such as subject field, type of interlocutors, situation, speakers' intentions, the context in which a communicative exchange occurs, the type of exchange, etc. Situations in which special languages are used can be considered as `marked'. The general language […] containing both marked and unmarked varieties can be imagined as a set of intertwined, interrelated sets. What all the sets share is the general language. Each one of the subsets can be a special language."

(Cabré, 1998: 61)

Da questo estratto risulta evidente il punto di vista sociolinguistico che considera la lingua comune come un insieme di *subcodes*, ovvero **sottocodici**. L'influenza delle varietà tecnico-scientifiche sulla lingua comune risulta estremamente pervasiva tanto da portare alcuni studiosi come Dardano (1994: 428) a parlare di "stilizzazione tecnologica" della lingua contemporanea. Ciò è sintomo di una società sempre più pervasa dalla tecnologia e dalla necessità di rimanere sempre aggiornati: la comunicazione specialistica acquisisce carattere dinamico poiché cerca di avvicinarsi sempre di più alla gente comune. Pertanto, a questa necessità di interconnessione tecnologica si riscontra quella della comunità scientifica di informare il pubblico affinché la scienza possa diventare un bene condiviso con i non esperti.

2.7. L'inglese come lingua della scienza

La storia sembra suggerire che il mondo abbia bisogno di una *lingua franca* per parlare di scienza. Ogni periodo di avanzamento sociale è stato accompagnato dalla forza unificatrice di una lingua condivisa. Ne sono un esempio il greco, il latino, o in un contesto più lontano il cinese e l'arabo[203]. Questa tendenza si riscontra anche nella società contemporanea in cui l'inglese è globalmente riconosciuto come la lingua franca della comunità scientifica internazionale[204]. L'inglese ha raggiunto livelli di diffusione in ambito scientifico e tecnologico senza precedenti, tanto da far parlare di monolinguismo delle pubblicazioni internazionali[205]. Tale supremazia della lingua inglese in campo scientifico tecnologico si presenta come il risultato di una serie di eventi casuali che affondano le proprie radici nella Seconda Guerra Mondiale. Infatti, mentre la scienza moderna è figlia della prima Rivoluzione industriale, la crescita esponenziale dell'attività scientifica è il risultato degli anni di guerra da cui ne derivò la forte dipendenza da scienza e tecnologia, capaci di definire le sorti di una guerra[206]. Gli Stati Uniti furono in particolare coloro che trassero più vantaggio dalla guerra poiché fece fiorire lo sviluppo tecnologico e scientifico della nazione:

> [i]t is a "law" of science that those doing the greatest amount of research both require the greatest quantities of information from the information banks and contribute the greatest quantities of new information to those information banks. Vast numbers of scientists were trained in English, and vast quantities of information were written, abstracted, stored, and disseminated in English. (Ammon, 2001: 10)

Il progresso scientifico dipende da un sistema di stoccaggio di informazioni contenute in un archivio di conoscenze pregresse in forma scritta. Non sorprende, quindi, che negli anni '50 e '60 circa il 60% delle pubblicazioni di carattere scientifico fosse in inglese, seguito dal 25% della comunicazione scientifica russa[207].

Tuttavia, nella decade successiva tale assetto subirà dei mutamenti dovuti sia al rifiuto americano di apprendere una nuova lingua, sia alla decadente concorrenza della lingua russa.

---

[203]Scott L. Montgomery, English and Science: realities and issues for translation in the age of an expanding *lingua franca*. http://www.jostrans.org/issue11/art_montgomery.php

[204] Mićić, S., *Languages of medicine – present and future* in JAHR, vol. 4, n. 7, 2013: 220

[205] David O'Neil English as the lingua franca of international publishing in World Englishes 2018; 37:146–165

[206] Robert B. Kaplan, English – the Accidental Language of Science in Ammon, 2001

[207] Gordin, Michael D., *How did Science come to speak only English?*, 2015 consultabile su: https://aeon.co/essays/how-did-science-come-to-speak-only-english

Inoltre, nel contesto della Guerra fredda, la scelta di impiegare di una lingua veniva interpretato come un chiaro schieramento politico (Gordin, 2015). In questo modo, intorno agli anni '80 l'inglese dominò in breve tempo l'80% delle pubblicazioni nell'ambito delle scienze naturali (*Ibid*.). Tale tendenza si riscontra anche in anni recenti, in cui si stima che, a livello globale, il 90% degli articoli che hanno come oggetto le scienze naturali vengano pubblicati in inglese. Analogamente si è registrato un 95% per la fisica e la matematica[208]. Tali dati fanno parlare di "imperialismo linguistico" (Phillipson, 1992), termine coniato per descrivere la monopolizzazione della comunicazione internazionale come una delle sfaccettature della globalizzazione. Nel contesto della medicina, l'influenza che esercita la lingua inglese in ambito medico sulla società contemporanea ha portato studiosi come Wurff (2004: 188)[209] a parlare dell'**era dell'inglese medico**, un fenomeno che sembra riproporsi nel tempo, così come accadde per l'ascesa del latino medico, designato dai medici come lingua di comunicazione internazionale.

Non è un caso che all'influenza che esercita una lingua a livello globale sia necessariamente connessa la sfera di influenza che uno stato possiede:

> "[...] Science and technology, just like business and finance, just like languages, are contemporary objects of regional, national and international positioning in the pecking order of recognised powers."
>
> (Martel in Ammon, 2001: 29)

Esistono studi che misurano e comparano il grado di influenza e potere tra Stati[210]. Ne è un esempio l'indice *Elcano Global Presence Index*[211] (*Informe Elcano de Presencia Global 2015* – Olivié *et al*. 2015), il quale misura l'esatto posizionamento di uno Stato fuori dai propri confini, tenendo conto di determinate sfere di influenza quali l'economia, il settore militare e le cosiddette *soft dimensions*, ovvero le sfere concernenti la vita comune. Secondo il report del 2018 di tale indice[212], un dato prevedibile è costituito dagli Stati Uniti che occupano il primo posto nella classifica degli stati più influenti. Tuttavia, si riscontra una tendenza inversa rispetto ai dati del 2015, ovvero il Regno Unito è stato scalzato dal secondo posto dalla Cina e ora è

[208] David O'Neil English as the lingua franca of international publishing in World Englishes 2018;37:146–165
[209] H. R. Wulff, Journal of the Royal Society of Medicine Volume 97: 187-188, aprile 2004 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1079361/pdf/0970187.pdf [consultato il 05/08/2019]
[210] Christiansen, T., THE RISE OF ENGLISH AS THE GLOBAL LINGUA FRANCA Is the world heading towards greater monolingualism or new forms of plurilingualism?, 2015
[211] https://www.globalpresence.realinstitutoelcano.org/en/home [consultato il 07/08/2019]
[212] Dati consultabili al seguente link: https://blog.realinstitutoelcano.org/en/the-2018-elcano-global-presence-index-is-here/ [consultato il 07/08/19]

sceso al quarto posto, un dato riconducibile in parte alle conseguenze della Brexit.

Una delle conseguenze della scelta di pubblicare in lingua inglese, rispetto alla lingua nativa, riguarda la maggiore citazione degli articoli in lingua inglese; pertanto molti autori si vedono costretti a pubblicare in una lingua non nativa al fine di suscitare interesse e ottenere maggiore visibilità, credibilità e prestigio all'interno della comunità scientifica[213]. Serianni (2005: 183) afferma che l'uso dell'inglese è entrato nell'abitudine al punto da ridurre l'impiego delle lingue mediche nazionali, quali l'italiano. Le ragioni di tale fenomeno sono da ricondurre all'avanzamento della ricerca medica statunitense, all'interesse degli autori non anglofoni a introdurre le loro ricerche nel circuito internazionale garantito dai repertori americani e infine all'interesse delle riviste di assicurarsi un "buon fattore" di impatto attraverso le citazioni (*Ibid*.). La predilezione per l'inglese nella comunicazione tecnico-scientifica ha tuttavia altre ripercussioni negative. Molto spesso importanti notizie di dominio scientifico vengono ignorate a causa dell'erronea percezione di ricercatori e redattori a considerare le pubblicazioni in una lingua diversa dall'inglese contenenti notizie di carattere locale e di poca rilevanza. Emblematico è il caso della *pitta ninfa*, un uccello tipico delle zone asiatiche, che è stato classificato come specie a rischio ma tale notizia non è trapelata perché gli articoli pubblicati erano esclusivamente in cinese[214]. Tale atteggiamento ha come conseguenza l'impoverimento di "lingue diverse" nel trattare temi di carattere scientifico poiché non riescono a mantenere il passo con le nuove scoperte e a trovare un equivalente per esprimere nuovi concetti[215]. Bianco (2007) definisce tale fenomeno "*domain collapse*" [216] ovvero collasso di dominio, inteso come il progressivo deterioramento delle capacità di una lingua nella comunicazione specialistica. Come afferma Meneghini (2007: 113) riformulando Kushner (2003):

> "If there is no effort to create scientific semantics in the native language within a national scientific community, the country and its culture will not be able to absorb the scientific ideas and knowledge that ultimately serve its society"

[213] Meneghini R. e Packer A. L., Is there science beyond English? Initiatives to increase the quality and visibility of non-English publications might help to break down language barriers in scientific communication in *EMBO Reports*, 2007: 112–116., consultabile al link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1796769/

[214] Adam Huttner Koros, "The hidden bias of science's universal language" in *The Atlantic* sezione "Science", 2015 consultabile su https://www.theatlantic.com/science/archive/2015/08/english-universal-language-science-research/400919/

[215] Ben Panko, English is the language of Science. That isn't always a good thing in *Smithsonian.com*, 2017 consultabile su https://www.smithsonianmag.com/science-nature/english-language-science-can-cause-problems-180961623/

[216] JL. Bianco, Language, Place and Learning in PASCAL Hot Topic (2007). The Pascal Observatory. Disponibile al link: http://lcn.pascalobservatory.org/sites/default/files/joe_lo_bianco_-_language_place_and_learning_-_august_2007.pdf

Ciò nonostante, la necessità di perseguire una comunicazione scientifica più ampia pur mantenendo le esigenze delle comunità scientifiche personali potrebbe realizzarsi tramite la pubblicazione di articoli in formato bilingui o plurilingui[217].

2.8. La lingua medica

La definizione di lingue speciali proposta da Cortellazzo (1994) e illustrata nel paragrafo 2.1 si adatta in particolar modo alla lingua della medicina nella quale il lessico non esaurisce i tratti linguisticamente rilevanti, concetto che verrà ampliamente illustrato nei paragrafi a seguire, ma entrano in gioco anche aspetti di carattere testuale e sintattico:

> L'articolo del medico che, in un giornale, tratta un argomento che interessa il largo pubblico; il foglietto illustrativo di un medicinale; un trattato di patologia e l'articolo di una rivista scientifica; un referto radiologico: sono tutti testi assai diversi tra loro, in funzione del destinatario (largo o ristretto, competente o profano); dell'emittente (il grande scienziato, ma anche l'anonimo estensore del foglietto illustrativo); della tendenza a modellarsi su schemi preesistenti o a intervenire con più libera iniziativa stilistica; del diverso impegno di elaborazione richiesto dalla sede che ospita il pezzo. Ciò che li accomuna è proprio un tratto lessicale: il ricorso a tecnicismi di vario tipo, da rachide a glicosuria. (Serianni, 2005: 114)

Pertanto, per realizzare un'analisi delle caratteristiche del linguaggio della medicina occorre tenere a mente tutti i livelli dell'intera struttura linguistica (Balboni, 2000: 51).

Il linguaggio medico rientra nell'ambito dei sottocodici, ovvero presenta dei "componenti aggiuntivi" rispetto a un codice che, in questo caso, sono riconducibili a livello lessicale e viene impiegato in rapporto a determinati argomenti scientifici e da determinati gruppi socioprofessionali (Berruto 1974: 68). Tanto Serianni (2005) quanto Beniamen (2015: 17) presentano due caratteristiche proprie del linguaggio della medicina che non si riscontrano in nessun'altra lingua speciale:

- La forte **proliferazione terminologica**, poiché si stima che in un dizionario di uso circa un lemma su venti è appartenente all'ambito medico;

[217] Robert B. Kaplan, English – the Accidental Language of Science in "The dominance of English as a language of science: effects on other languages and language communities" di Ulrich Ammon 2001

- La forte **ricaduta sul linguaggio comune**, dovuta sia ai grandi mezzi di divulgazione di massa sia all'ampio vocabolario che la lingua medica condivide con il linguaggio comune (es. occhio, lingua, ...) e i parlanti si ritrovano molto spesso in situazioni quotidiane a venire a contatto con tale ambito.

Dunque risulta lecito affermare che la ingente varietà terminologica che oscilla tra specialismo accademico ed espressione comune va ricondotto proprio a questa stratificazione culturale e professionale (Gualdo e Telve, 2015: 283-284). Tali caratteristiche fanno sì che la medicina si configuri come una scienza in parte discostata dalle altre scienze "dure", quali fisica e matematica, poiché queste ultime presentano un'elevata formalizzazione di elementi non verbali (grafici e formule). Tuttavia, come accennato in precedenza e come afferma Magris (1992: 4) con particolare riferimento al linguaggio medico, risulta quasi impossibile tracciare delle linee nette tra discipline o tra linguaggi speciali. In un esempio riportato da Magris (1992: 19) in un testo medico, l'aggettivo *significant* è stato spesso tradotto con *rilevante* o *di rilievo* e raramente con *significativo*. Poiché il testo medico in esame presentava dei calcoli statistici, l'unica traduzione possibile per l'italiano era quest'ultima proprio perché ci si riferisce a un concetto propriamente statistico. Tale caratteristica è particolarmente evidente nel testo che verrà preso in analisi nel presente elaborato: nel trial clinico, infatti, il linguaggio medico viene contaminato da altri settori di specialità come la farmacologia e la statistica, ma anche da sottodomini quali l'oncologia. Ciò è inoltre giustificato dall'ulteriore "classificazione orizzontale" operata da Magris (1992: 5) in cui il linguaggio medico viene suddiviso in linguaggio della **medicina teorico-specialistica**, in cui vi è un'esigenza di produrre classificazioni estremamente precise effettuate sulla base di considerazioni anatomopatologiche, microbiotiche e biochimiche, e **medicina clinica**, caratterizzata da un andamento tendenzialmente pratico e che si serve di concetti collettivi che trovano espressione linguistica in termini meno specifici.

La comunicazione medica avviene con attori, scopi e canali differenti: comunicazione medico-paziente (e i relativi foglietti dei farmaci); riviste rivolte al medico di famiglia e divulgazione sanitaria (tramite grandi quotidiani o trasmissioni televisive); la manualistica universitaria; la documentazione ospedaliera e la documentazione medico-legale (referti, cartelle cliniche, autopsie) (Serianni 2005: 10). Tali varianti danno vita a un crescente divario tra linguaggio medico semplificato, accessibile ai non specialisti, e linguaggio iperspecialistico che tende a diventare di difficile comprensione anche per gli specialisti del settore. Tale tendenza è giustificata dalla sempre maggiore visibilità che la medicina sta acquisendo in tempi recenti.

Nonostante in passato, il gruppo di medici ha sempre rappresentato un ceto sociale chiuso, portatori di un sapere scientifico ignorato dalle masse (Beniamen 2015: 15), al giorno d'oggi, come afferma Serianni, nessuna scienza è al pari della medicina nel coinvolgere il pubblico. Tale tendenza risiede nell'esigenza del malato a rimanere informato, sia della frequente "proiezione dell'attività sanitaria" al di fuori dei limiti specialistici (2005: 239).

Alla luce delle considerazioni riportate finora, l'analisi sociolinguistica della comunicazione medico-scientifica deve necessariamente soddisfare le tre condizioni proposte da Sager *et al.* (1980: 52) in Scarpa (2008: 20):

- *intention condition*, ovvero l'intenzione dell'emittente di produrre un cambiamento nelle conoscenze del destinatario in un settore specialistico;
- *knowledge condition*, ovvero la conoscenza più approfondita dell'argomento da parte dell'emittente rispetto al destinatario;
- *code condition*, ovvero l'uso di un codice convenzionale che aiuti il destinatario a concentrarsi quanto più possibile sul contenuto del messaggio.

L'ultimo requisito che deve possedere una lingua speciale affinché possa essere usata in una situazione comunicativa specialistica è uno stile trasparente. Tale stile a sua volta dovrà rispondere ai requisiti di precisione, oggettività, economia, chiarezza e appropriatezza (Scarpa 2008: 20) affinché la comunicazione risulti efficace ed efficiente.

2.8.1. Aspetti lessicali e terminologici

Magris spiega che gli autori che si sono occupati di lingue speciali convengono nell'affermare che la lingua della medicina, come le altre lingue speciali, si distingue maggiormente dalle altre sul **piano lessicale** (1992: 3). Secondo Sager *et al*. (1980) citato in Magris (1992), tale caratteristica rispecchia gli aspetti principali dell'evoluzione di scienza e tecnologia, quali l'ampliamento e la razionalizzazione delle conoscenze umane (Magris, 1992: 3). Secondo le stime di De Mauro (1994) tra i 2.130 termini tecnico-scientifici accolti in un registro di neologismi ben 207 sono inerenti alle discipline mediche, mentre Gualdo e Telve (2015: 114-115) tramite una verifica effettuata sui lemmi nel GRADIT (1999-2000) riportano che il lessico medico italiano costituisce una sezione molto consistente attestandosi al 13,70% del complessivo 52,50% del patrimonio tecnico-scientifico del vocabolario italiano.
Cabré (1998: 73) opera una suddivisione del lessico specialistico su tre livelli:

- lessemi appartenenti alla sfera della lingua comune (*cervello*, *medicina*, *pressione*);

- elementi lessicali specifici attribuibile in una sfera a confine tra la lingua speciale e la lingua comune (*imaging*, *scanner*, *composizione chimica*);
- termini specifici di una disciplina che vengono impiegati da specialisti (*acido lattico*, *spettroscopio*, *adenosina trifosfato*).

Dall'analisi delle principali caratteristiche lessicali dei linguaggi speciali, Gotti (1991: 17-26) identifica:

- la **monoreferenzialità**, o monoreferenzialità semantica (Scarpa, 2008: 55) privilegia l'aspetto denotativo, per cui il significato dei termini specialistici è desumibile indipendentemente dal concetto. Il termine non può essere sostituito ed è rappresentativo di un concetto. Per questo Bloomfiel (1970), citato in Gotti (1991: 18), definisce il rapporto che si instaura tra termine e concetto come un "accordo di definizione". Per tale motivo l'utente del linguaggio specialistico è spesso portato a coniare nuovi termini, piuttosto che attribuire un altro significato a un termine già esistente (*Ibid.* 18). La stabilità che contraddistingue le lingue speciali è dovuta alla facilità di reperire strumenti lessicali non ambigui, benché tale stabilità a volte possa essere minacciata dal carattere sempre più internazionale che sta acquisendo la comunicazione scientifica (Balboni, 2000: 53);
- la **non-emotività**, che esemplifica il principio secondo cui il lessico di specialità ha funzioni puramente denotative. Infatti nelle lingue speciali il tono rimane sempre neutro, poiché la forza del discorso è conferita dai concetti e non da un uso enfatico della lingua (Gotti, 1991: 20).
- la **trasparenza**, che permette la rapida decodificazione del significato di un termine. Pertanto, il termine deve rimandare direttamente all'idea che esprime. Lavoisier fu il primo portatore di questo principio dato che, grazie alla sua riforma di denominazione dei composti chimici, fu possibile attribuire un significato preciso a ogni suffisso di origine greca, ampliamente impiegati nel Medioevo e nel Rinascimento la cui scelta era all'arbitrio di chi per primo coniava il termine. Tale operazione di sistematicità fu essenziale per la formazione delle regole di formazione terminologica tanto per la ridefinizione degli elementi già conosciuti, tanto per i termini che man a mano venivano scoperti. Sulla scia di Lavoisier anche Linneo effettuò una sistematizzazione dei vari elementi del mondo naturale (Gotti, 1991: 24). Nel campo medico, tale sistematizzazione ha offerto un enorme vantaggio decodificatorio che permette il ricongiungimento diretto alle equivalenze semantiche degli elementi. Come illustra

Gotti, la parola *gastroenterologia* può essere scomposta in *gastro*=stomaco, *entero*= intestino, *logia*=studio. Fondendo i significati parziali si giunge alla definizione del termine complessivo, ovvero "studio dell'intestino e dello stomaco".

- la **sinteticità**, impiegata per esprimere i concetti specialistici nella forma più breve possibile. Come elenca Gotti (1991: 25-26) con particolare riferimento al linguaggio medico, si può attuare un'operazione di riduzione del termine stesso (in inglese *urinalysis* è la forma ridotta di *urinoanalysis*, o *haemostat* ottenuto da *haemostatic forceps*), oppure tramite l'uso di acronimi e abbreviazioni (DOA = *dead on arrival*, oppure DKA = *diabetic ketoacidosis*).
- la **metaforizzazione** si configura apparentemente come diretta conseguenza della violazione del principio di mancanza di emotività, ma è un fenomeno alquanto diffuso nei testi scientifici. I processi di metaforizzazione possono derivare sia da altre lingue speciali, sia dalla lingua comune e vengono risemantizzati per designare nuovi concetti e conferire loro maggiore tangibilità e forza persuasiva (Scarpa, 2008: 64). Infatti tramite il loro alto potere evocativo permettono l'instaurarsi di una serie di rinvii a vari livelli del linguaggio e sono tipici della comunicazione tra esperti, ma anche in una prospettiva divulgativa e didattica. Tuttavia, la caratteristica soggettiva intrinseca della metafora ha fatto parlare spesso di imprecisione e vaghezza (Gotti, 1991: 50).

Le lingue speciali si avvalgono degli stessi procedimenti di formazione della lingua comune per costruire l'inventario di parole proprie di una disciplina (Cortellazzo, 1990: 12). Allo stesso modo la lingua della medicina sfrutta internazionalismi e parole formatesi all'interno dell'italiano per sviluppare la propria terminologia. Come afferma Villanova (2014: 2) le innovazioni linguistiche della medicina affondano le proprie radici su un vocabolario classico rifunzionalizzato e ibridizzato volta per volta. Infatti la particolare situazione della medicina risiede nella stratificazione di tradizioni, che si conforma come un corpus testuale di lunga durata (*Ibid*.).

I procedimenti su cui si basa la formazione di parole tecniche sono sostanzialmente tre:

- **rideterminazione semantica**, o risemantizzazione, in cui a un termine appartenente alla lingua comune viene attribuita un'altra valenza semantica più specialistica (Sobrero, 1993 245). Ne sono un esempio il termine *cellula* o *glandula*; [218]

[218] Maria Contini. La medicina moderna e la risemantizzazione del latino: alcuni esempi, 69-80 (2011)

- **prestiti** e **calchi** da altre lingue. Gusmanni (1981) e Dardano e Trifone (1985: 361) citati in Scarpa (2008: 63) suddividono i prestiti in tre categorie:
  1) prestiti non integrati, ovvero il termine viene preso in prestito senza subire alcuna modifica come *trial*, *follow-up*, *bias*, *blinding*;
  2) calco omonimico, quando il termine subisce un processo di naturalizzazione nella lingua d'arrivo come *randomizzato* derivante da *randomized*;
  3) calco sinonimico, o calco traduzione, in cui il termine viene tradotto letteralmente nella lingua d'arrivo, come *first-line drugs* tradotto con *farmaci di prima linea*.

La lingua italiana a differenza delle lingue germaniche come l'inglese ha una ridotta capacità di creare composti o giustapposizioni nominali, pertanto tende a fare affidamento sulla derivazione, quali processi di affissazione, e laddove ricorre alla composizione, predilige termini di origine greca o latina (Iacobini & Thornton 1992: 27 in Ross, 2004: 109). Dunque non stupisce che la categoria dei **forestierismi**, come cita Cortellazzo, sia tra le più ampie e produttive:

> La categoria che pervade di sé tutte le altre è certamente il forestierismo [...]. In tutti i tempi le lingue speciali sono state caratterizzate da una circolazione internazionale delle terminologie sia attraverso l'uso di un'unica lingua di comunicazione (oggi l'inglese, un tempo il latino), sia attraverso le traduzioni. (Cortelazzo, 1990: 12)

Al giorno d'oggi, l'angloamericano costituisce la lingua predominante nei linguaggi medici nazionali poiché l'inglese è diventato lingua di riferimento internazionale nella comunicazione medica (Villanova, 2014: 1). A volte l'anglicismo risulta la voce preferita nell'uso reale rispetto all'equivalente italiano o convive accanto ad esso (Gualdo e Telve, 2015: 301). Ciò potrebbe ricondursi all'evidente connotazione tecnico-sanitaria che tali termini possiedono e a cui gli operatori sanitari faticano a rinunciare, come nei casi di "imaging" o "outcome" (*Ibid.*). Tuttavia, la terminologia medica è composta prevalentemente da parole di origine greco-latina. Secondo una stima fornita da Lucchesi (1987: 8) in Magris (1992: 21) il 75% di termini scientifici inglesi è di derivazione greca o latina. Non stupisce quindi che il linguaggio medico affondi le proprie radici nelle lingue classiche. A questa forte presenza di greco e latino sono state date motivazioni di carattere linguistico: il greco e il latino sono anche dette *lingue sintetiche* per la loro capacità di comprimere i rapporti in forme linguistiche brevi e sono inoltre *lingue morte* quindi sono meno suscettibili ai cambiamenti di significato (Magris 1992: 21).

Beniamen (2015: 33) suddivide i latinismi in tre categorie: espressioni integralmente in latino come *in situ*, *post partum*, ma anche parole come *ictus* e *die*; le parole parzialmente adattate che vivono come composti e possono considerarsi recuperi dotti che contrastano con le forme semplici integrate, ad esempio *cervello* / *cerebellite*, *corteccia* / *cortico-surrenale* o *occhio* / *oculorinite*; parole integralmente adattate ovvero completamente in linea con l'evoluzione fontetico-grafica dell'italiano di cui ne sono un esempio *cuore* (*cor*, *cordis*), *polmone* (*pulmo*, *onis*) e *vitiligine*.

Molto spesso l'uso del latino si riscontra nella necessità di velare eufemisticamente il significato di alcune espressioni inerenti alla sfera sessuale (*libido*, *coitus interruptus*), alla sfera della morte (*exitus*, *obitus* per decesso) o che abbiano qualche relazione con ciò che è immorale (*potus* per alcolismo) (Villanova 2014: 1). Oltre che nell'anatomia, il latino si mostra in modo preponderante nella nomenclatura della terminologia farmaceutica e farmacologica (Gualdo e Telve, 2015: 298). In tale ambito, la resistenza del latino è dovuta in parte all'*European Pharmacopoeia*[219] del Consiglio d'Europa che promuove la terminologia farmaceutica e farmacologica secondo gli standard attualmente in uso in Europa, Giappone e Cina (*Ibid*.)

Vi sono altri modi per formare parole in ambito medico:

- **acronimi**, **sigle** e **simboli** (Gualdo e Telve, 2015: 291). Per esempio, HIV (*Human Immunodeficciency Virus*) si presenta come una sigla, mentre TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) o CT (*Computerized Tomography*) come acronimi. Serianni (2003: 93) specifica che vi è una tendenza sempre più frequente in italiano a mantenere l'ordine anglosassone nelle iniziali, ad esempio AIDS (*Adquired* Immune *Deficiency Syndrome*) che avrebbe dovuto presentarsi come SIDA, acronimo utilizzato in Francia e Spagna traducibile come *Sindrome da Immunodeficienza Acquisita*;
- **derivati** come già accennato dalle lingue classiche. Oltre ai derivati per analogia come *cancro* che deriva dal greco *karkinos*, termine con cui si voleva sottolineare la somiglianza tra la forma irregolare dei tumori e quella dei granchi, all'interno di tale categoria si collocano i **sintagmi eponimi**, ovvero derivanti dal nome di chi per primo ha descritto un fenomeno o una procedura (*morbo di Parkinson*), da riferimenti geografici (*sindrome di Stoccolma*) o da riferimenti storico-letterari (*sindrome di Peter Pan*) (Scarpa, 2008:62);

[219] https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition [consultato il 09/08/2019]

- **neoformazioni**, o **neologismi**, formati per derivazione o composizione. Il fenomeno più frequente riguarda **l'affissazione** (prefissi e suffissi) che occupano una posizione fissa nella parola e tramite valori di tipo relazionale, determinano il significato della parola complessa (Beniamen 2015: 42). È presente, anche se in misura minore rispetto alla categoria degli affissi, la composizione che consiste nell'aggiungere a uno o più termini un'unità sintattica, diventando un elemento inseparabile. Esempi di prefissoidi usati molto nella pratica clinica si riscontrano *post-*, in *post- operatorio*, oppure *per-* e *sotto-* come in *periombelicale* e *sottoscapolare* (Varantola 2014: 1). Scarpa (2008: 61) cita come suffissoide particolarmente produttivo in medicina *-tomia*, che indica taglio, come *laparotomia* e *appendicectomia*. In Beniamen (2015), invece, si presentano diversi esempi di composizione, per esempio *ossiemoglobina* = forma ossidata dell'emoglobina o *epatosplenomegalia* = ingrossamento del fegato e della milza. Tali esempi sono composti da tre elementi formativi.

Di seguito si riportano alcune tabelle[220] esemplificative di radici greche e latine con la variante ortografica in italiano e in inglese e la corrispettiva equivalenza:

Radici di origine greca

italiano	***inglese***	***significato***	***traduzione IT>EN***
anti-	anti-	contro	anticorpo>antibody
dis-	dys-	male, alterazione di funzione	distrofia>dystrophy
ipo-	hypo-	alterazione quantitativa in funzione per difetto	ipospadia>hypospadias
-oma	-oma	rigonfiamento, tumore, tumefazione	linfoma>lymphoma
-osi	-osis	malattia, condizione, processo degenerativo	linfocitosi>lymphocitosis

Radici di origine latina

italiano	***inglese***	***significato***	***traduzione IT>EN***
ab-	ab-	avvicinamento	abduzione>abduction

[220] I dati sono stati ricavati rielaborando la tabella fornita da Cornegliani, Formazione in pillole (2017) e da Magris (1992)

inter-	inter-	tra	intervertebrale>intervertebral
dis-	dis-	separazione	dislocazione>dislocation
-ia	-ia	condizione, stato	anemia>anaemia/anemia

Tuttavia, è bene tenere a mente che le radici classiche possono assumere significati diversi nel passaggio tra le varie lingue (Magris 1992: 51).

Un altro fenomeno di composizione molto produttivo e impiegato con sistematicità nelle lingue speciali, e in particolare nella lingua della medicina, è la formazione SOSTANTIVO + AGGETTIVO, come *drug-resistant* in inglese (Scarpa, 2008: 61). A causa del particolare influsso che l'inglese esercita, nella lingua medica dell'italiano assumono sempre maggiore frequenza gli aggettivi premodificati da un sostantivo. Citando l'esempio precedente si riscontrano parole come "farmaco-resistente", ma anche "HIV-positivo" e "razza-specifica" (*Ibid*. 73).

I parlanti tendono a esprimersi secondo il principio di **economicità**, omettendo gli elementi ridondanti di lunghe parole composte senza, tuttavia, perdere il significato originale (Džuganová, 2013: 60). In linea con questa tendenza Džuganová (2013: 58) chiarisce che, nonostante in passato si facesse impiego di elementi neoclassici, al giorno d'oggi si predilige la *multi-world formation* di cui ne è un esempio l'AIDS, già accennato, in cui la nomenclatura *Adquired Immune Deficiency Syndrome* subisce un'operazione di accorciamento data la complessità del termine. Tale tipologia di sigle, come anche SARS o BSE, sono entrate talmente nell'uso comune che per la maggior parte dei parlanti l'etimologia di tali parole risulta oscura. In tempi recenti si è assistito a uno sviluppo nelle branche della medicina di nuove apparecchiature e sistemi diagnostici (come la laparoscopia o la mammografia) tramite cui è stato possibile individuare nuove patologie. L'evoluzione delle conoscenze in campo medico presenta, tuttavia, due tendenze opposte: se da un lato contribuiscono all'ampliamento del vocabolario, dall'altra attuano un processo di detecnificazione di alcune parole come "malinconia", "nostalgia", "influenza", o di perdita di polisemia o iperonimia, come nel caso di "arteria" che, in passato, oltre al significato attuale designava anche la "trachea" (Gualdo e Telve, 2015: 288).

Le malattie di nuova scoperta esigono un'immediata denominazione affinché possano essere documentate e diffuse attraverso i canali di comunicazione scientifica. Tale fenomeno ha causato la proliferazione di sinonimi (si pensi alle diverse denominazioni di encefalopatia spongiforme bovina, o "morbo della mucca pazza", virus H5N1, o influenza aviaria, virus

H1N1, o influenza suina) (Džuganová, 2013: 56). La **sinonima**, come afferma Gotti (1991: 36) è una chiara violazione del principio di trasparenza. Nonostante in tempi recenti si stia adoperando una normalizzazione della terminologia medica, l'internazionalizzazione e la multidisciplinarietà che hanno caratterizzato tale disciplina negli ultimi decenni hanno decretato la fine del ruolo fondamentale delle lingue classiche come sorgente di nuovi termini (Magris, 1992: 59-60). Ciò ha causato la proliferazione della sinonimia e, nei casi in cui non esista una netta differenziazione funzionale tra ambiti di uso diversi, tale conseguenza può riflettersi in modo negativo sulla comunicazione specialistica. Un caso frequente di sinonimia consiste nella competizione di due o più termini, in cui il primo è un prestito e quindi scelto per la maggiore brevità, per designare uno stesso concetto in uno stesso ambito disciplinare. Un esempio concreto è rappresentato da "trial clinico" in cui la forma ibrida viene privilegiata rispetto a "sperimentazione clinica" o "studio clinico controllato" (Scarpa, 2008: 59). Secondo Vitali (1983: 192) citato in Gotti, uno dei fenomeni di oscurità che maggiormente appaiono nel linguaggio medico è la ricerca di termini volutamente tecnici laddove si potrebbero usare parole di uso comune (ad esempio *piressia criptogenetica* anziché *febbre di origine sconosciuta* oppure *destruente* per *distruttivo*).

Occorre ad ogni modo specificare che di norma l'italiano denota la tendenza a un registro più alto in ambito medico rispetto ad altre lingue (Viezzi, 1992: 54). Mentre l'inglese predilige parole "comuni", in italiano si ricorre maggiormente alla terminologia "specializzata" come nel caso di *generalized weakness* tradotto con astenia o *liver disease* con *epatopatia* (*Ibid*.). In particolare, Viezzi (1992: 55) si concentra sulla traduzione di *disease*, il cui traducente diretto in italiano sarebbe "malattia" ma, a seguito di un'analisi comparata di traduzioni, ha riscontrato che il traducente di gran lunga più usato è "patologia" e, a sua volta, l'inglese *pathology* viene tradotto con "forma patologica". Inoltre, Vitali (1983, 193) cita per la lingua medica anche casi di **ridondanza**, dovuta a elementi lessicali pleonastici, determinati dalla stratificazione nel corso del tempo di meccanismi di formazione dalle fonti classiche (Gualdo e Telve, 2015: 290) e che costituiscono una chiara violazione del principio di sinteticità. L'esempio riportato è costituito dal termine *laparocolectomia* dove l'elemento *laparo-* risulta superfluo poiché una *colecotomia* implica già di per sé l'incisione della parete addominale. Secondo Džuganová (2013: 56) ci sono due tendenze macro e opposte nella terminologia medica:

> "a very precisely worked-out, internationally standardized anatomical terminology and a quickly developing clinical terminology of all medical branches, characterised by a certain terminological chaos"

Nonostante esistano classificazioni internazionali fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, *l'International Classification of Disease* (ICD)[221], sono spesso rifiutate dalla comunità scientifica.

Circa due terzi delle parole italiano appartengono a lingue speciali e circa un sesto di tutto il lessico italiano è caratterizzato da parole di ambito medico o biomedico. Tale trasferimento dell'informazione scientifica dal livello specialistico al divulgativo viene definito "travaso di livello" (Sobrero 1993: 271). Ciò è possibile perché nella società odierna vi è un'esigenza di istruire le masse per sensibilizzare l'opinione pubblica in materia di salute, prevenzione e ambiente poiché costituiscono la chiave del progresso. A tal riguardo Sobrero (1993: 272) ha riscontrato tre possibili strategie in testi di carattere divulgativo:

- sostituzione di un termine tecnico con la parola del lessico comune (ad esempio, leucociti > globuli bianchi; ipertensione arteriosa > pressione alta);
- scomposizione di un composto nominale nelle sue parti costituenti, che vengono tradotte in italiano (epatopatia > sofferenza del fegato; ipercolesterolemia > eccesso di colesterolo nel sangue);
- associazione di una spiegazione al termine tecnico (una dose, cioè una pillola, capsula o fiala);
- scomposizione di una sigla (AIDS, cioè "Sindrome da Immunodeficienza Acquisita").

Tuttavia, è necessario specificare che tali ricorsi non vengono impiegati con sistematicità, bensì il loro uso è lasciato alla discrezione e all'intento dell'autore, medico o specialista. La capacità di un non specialista di dedurre il significato di termini tecnici, qualora sconosciuti, dipende dal grado di conoscenza del parlante: il non specialista colto sarà in grado di inferire il significato di termini che presentano i fenomeni di affissazione di origine greca e latina poiché è probabile che possieda una conoscenza base delle lingue classiche, mentre sarà più difficile che riesca a dedurre il significato da eponimi o sigle, similarmente al parlante non specialista e non colto (Cortellazzo 1994: 33).

[221] Ad oggi si è giunti all'undicesima versione di tale standardizzazione. Documento disponibile al seguente link: https://www.who.int/classifications/icd/en/ [consultato il 09/07/2019]

2.8.2. Aspetti morfosintattici

Le lingue speciali sono inoltre dotate di meccanismi sintattici caratteristici che non si riscontrano nella lingua comune, benché facciano ricorso a regole sintattiche esistenti in tale sistema. L'atipicità di tali fenomeni morfosintattici è di tipo quantitativo, ovvero diventano caratteristici delle lingue speciali data la maggior frequenza che presentano in queste rispetto alla lingua comune (Gotti, 1991: 65). L'uso più o meno frequente di tali costruzioni sintattiche risponde ai requisiti funzionali e stilistici di economia e chiarezza espositiva che sono propri dei testi tecnico-scientifici.

2.8.2.1. La nominalizzazione

Tra i fenomeni sintattici più frequenti vi è la nominalizzazione che consiste nel fare ricorso all'uso di un sostantivo piuttosto che esprimere concetti che designano azioni o procedimenti tramite un verbo (Gotti, 1991: 76). La conseguenza diretta di tale fenomeno comporta una maggiore densità nominale nei testi specialistici (Scarpa, 2008: 43): secondo una stima riportata da Sager *et al*. (1980) si rileva che i nomi costituiscono circa il 28% dei testi di carattere generale a fronte di quelli specialistici che raggiungono il 44%. Tale meccanismo è particolarmente impiegato nelle lingue speciali perché consente di produrre testi più concisi, densi dal punto di vista concettuale e sintetici e compatti da un punto di vista sintattico (Scarpa, 2001: 37). Sebbene il ricorso alla nominalizzazione venga giustificato dalla volontà di conferire maggiore sinteticità al testo, in certi casi si riscontra una preferenza dello stile nominale anche laddove l'uso di un verbo renderebbe l'enunciato più conciso (Gotti, 1991: 77). Tuttavia, tale meccanismo non è giustificato solo da motivazioni di maggiore sinteticità. Secondo Gotti, nella lingua parlata e nella lingua scritta tali esigenze sono prettamente guidate dall'economicità, nei testi letterari sono esigenze di carattere stilistico, mentre nei testi tecnico-scientifici sono di natura **testuale-referenziale**. Infatti lo stile nominale rende la ripresa di concetti in chiave tematica, facilitando la progressione a livello testuale (*Ibid*. 78). Un ulteriore vantaggio dell'impiego della nominalizzazione è la maggiore oggettivazione del pensiero dell'autore che, di riflesso, conferisce maggiore astrattezza e staticità ai fenomeni descritti (Halliday, 1990 in Gotti, 1991: 79).

Un'altra conseguenza diretta dello stile nominale, oltre all'alta densità lessicale, è il **depotenziamento** del verbo, come definito in Scarpa (2008: 43), ovvero la perdita del valore del verbo (Gotti, 1991: 79). I processi di nominalizzazione comportano, inoltre, una drastica riduzione dei verbi come categoria grammaticale (Hoffmann, 1985: 139) nei testi tecnico-

scientifici, posizionati al quarto posto per frequenza, dopo sostantivi, aggettivi e preposizioni. Come afferma Altieri Biagi (1974: 74) il verbo si riduce a mera copula e, benché non scompaia, si svuota completamente da un punto di vista semantico. Magris (1992: 69) riporta una tendenza in tale fenomeno che si esprime nella sostituzione di verbi dotati di significato specifico con un verbo di significato generale seguito da un sostantivo: ad esempio il verbo *analizzare* potrà essere sostituito con *effettuare un'analisi*. Diventano pertanto verbi tipici dell'indagine scientifica tutti i verbi che indicano processi e relazioni "esterne" (causare, comportare, *to follow*, *to be due to*) e "interne" (provare, indicare, *suggest*, *show*), oltre ai verbi copulativi (costruire, equivalere, *consist of*, *mean*) e i verbi stativi (essere posizionato, *to be limited to*...) (Halliday, 1988: 173).

2.8.2.2. Densità lessicale e complessità del periodo

Una delle conseguenze del frequente impiego della nominalizzazione e dei vari processi di premodificazione nei testi specialistici è l'aumento della densità lessicale di tali testi, ovvero la percentuale di elementi lessicali rispetto alle parole totali del testo che Gotti (1991) definisce *content words* o Halliday (1988) *lexical items*. L'elevata densità terminologica di termini specialistici che tendono a presentarsi con molta frequenza all'interno del testo è caratteristica dei testi tecnico-scientifici (Piscopiello e Bertaccini, 2009: 3).

Un altro effetto connesso direttamente alla nominalizzazione è la semplificazione della struttura del periodo. In particolare, è tipico delle lingue speciali **l'andamento paratattico** basato sulla coordinazione e la riduzione del periodo a frasi semplici del tipo SINTAGMA NOMINALE + VERBO + SINTAGMA NOMINALE (Gotti, 1991: 82). Nella maggior parte dei testi specialistici, quindi, la struttura è di norma lineare e non marcata, con una propensione soprattutto in inglese per frasi semplici e concise (Scarpa 2008: 45). Tuttavia, la maggior semplificazione della frase non deve lasciare indurre che i concetti trattati siano di più facile comprensione, al contrario «la complessità dei concetti trattati è dunque lasciata alle relazioni di tipo sintattico e semantico dei gruppi nominali presenti nella frase» (Gotti, 1991: 83). Poiché l'uso del verbo è ridotto, vi è anche un limitato numero di frasi subordinate e una predisposizione per frasi principali. L'eliminazione dell'ipotassi nei testi specialistici, tuttavia, non semplifica il processo di decodificazione. Infatti il periodo è generalmente caratterizzato

da forme non finite, come l'inglese *-ing*, participio passato e infinito, che possono esprimere relazioni di vario tipo e che assumono funzioni sempre diverse.[222]

2.8.2.3. Forma passiva e spersonalizzazione

Un'altra caratteristica più volte messa in evidenza riguardo le lingue speciali consiste nell'ampio uso della forma passiva. Come afferma Gotti (1991: 97) tale forma è significativamente presente nei testi in lingua inglese perché è uno dei modi principali per evidenziare processi di spersonalizzazione che in altre lingue vengono ottenuti tramite l'impiego di forme impersonali (come l'uso di *si* in italiano). Altieri Biagi (1990: 30) chiarisce che "la costruzione passiva privilegia gli oggetti sui soggetti, i fenomeni sui processi", quindi l'obiettivo è quello di ridurre al minimo la soggettività e la componente umana, tramite l'eliminazione del complemento d'agente (Scarpa, 2001: 40). Parallelamente a questi due esempi citati, si riscontrano l'uso della quarta persona ed espressioni metonimiche (quali "precedenti studi sono giunti alla conclusione che...") come conseguenza del processo di nominalizzazione e dell'assenze di soggettività (Gualdo e Telve, 2015: 305). Tuttavia, è possibile riscontrare un uso sia della diatesi passiva sia di quella attiva in testi specialistici. L'alternanza di entrambe le forme, dovute a motivazioni di tipo non sintattico, sono volte a rispettare fini comunicativi diversi. In questo caso l'impiego di una forma piuttosto che dell'altra è legata a questioni di natura pragmatica e testuale (Gotti, 1991: 98) poiché la forma passiva viene impiegata per tematizzare l'azione, facendo coincidere l'elemento "tema" con l'informazione nota, mentre quella nuova viene situata in posizione rematica (*Ibid*.). Dunque, entrambe le forme attiva e passiva coesistono, ma mentre la prima (*we*) viene impiegata per indicare una scelta procedurale propria dell'autore, quella passiva mostra "una procedura standardizzata di uso comune" o fa riferimento a studi compiuti da altri autori che condividono e accettano i risultati dell'autore (Scarpa, 2008: 46). Inoltre, l'uso del pronome *we* implica l'importanza del contributo che ha fornito l'autore e l'originalità della procedura sviluppata, per tale motivo la prospettiva assume tratti propriamente pragmatici (Tarone *et al*., 1981 citati in Scampa, 2008: 46).

Il fenomeno della spersonalizzazione nei diversi testi di carattere specialistico si rifà alle premesse di oggettività proprie degli approcci empirici e del loro carattere induttivo (Gotti,

[222] Barber (1972) citato in Gotti (1991: 94) fornisce degli esempi per distinguere la forma nominale e aggettivale delle forme non-finite: "Resistance *welding* is performed by *passing* a very heavy current through the pieces of metal to be joined". "In this way, exposures *extending* even over several successive clear nights can be made, the plate-holder *being shielded* from the daylight and the instrument *set* again, with the aid of the *guiding* star, upon exactly the same point of heavens as before".

1991: 101). Sul piano della lingua ciò si traduce nella riduzione della componente umana e, contrariamente, da un processo di "personificazione" dei fenomeni descritti. A livello espressivo, quindi, non sorprende che i verbi maggiormente impiegati nell'indagine scientifica siano "dimostrare", "suggerire", "evidenziare", "indicare", "confermare", e così via, ovvero tutti verbi che trovano soggetto nei fatti o negli eventi riportati. Inoltre, non vi è menzione dell'interlocutore, nonostante sia coinvolto nel discorso e nei risvolti pratici, mentre l'autore tende a riferirsi a sé stesso in terza persona (*l'autore, il gruppo di ricerca*), oppure delegando a oggetti la funzione di esprimere le proprie opinioni attraverso i processi (ad esempio *il libro esamina, l'articolo dimostra*) (Gotti 1991: 102).

Un'ulteriore tendenza sintattica che si riscontra nella lingua medica italiana è l'allungamento della frase sia in casi di "impersonalizzazione" che di "esplicitazione" (Viezzi, 1992: 53). Infatti in italiano le frasi risultano più ricche, lunghe ed esplicite rispetto all'inglese, ma tale tendenza non produce alcun effetto funzionale e le frasi non risultano più chiare o di immediata comprensione (*Ibid*. 53-55). Secondo uno studio sulla traduzione di foglietti illustrativi riportato da Viezzi (*Ibid*.), tale allungamento risulta evidente per esempio nella frase *with each succeeding year, more drugs are released* tradotto con *ogni anno si assiste a un progressivo incremento del numero dei farmaci immessi sul mercato.*

2.8.2.4. Modi e tempi verbali

Un'ulteriore caratteristica delle lingue speciali è il verbo che tende a perdere il suo riferimento temporale concreto. Balboni (2000: 45) afferma in merito alla lingua medica, con particolar riferimento all'inglese, che esiste una classica tripartizione: il *simple present* viene impiegato per indicare l'ipotesi da verificare e le conoscenze acquisite; il *simple past* descrive l'esperimento; il *present perfect* viene usato per descrivere il risultato in cui le descrizioni iniziate nel passato hanno validità anche nel presente. In particolare, il presente indicativo si presenta come il verbo maggiormente impiegato nei testi specialistici, circa nell'89% dei casi (Barber, 1962 citato in Gotti, 1991: 92). È altrettanto vero che tale relazione dipende dal tipo di testo analizzato, piuttosto che dal livello di specificità dell'argomento. Pertanto, risulta essenziale affermare che il presente indicativo sembra prevalere nei testi di carattere espositivo in cui sono presenti descrizioni, definizioni, osservazioni, formulazioni di leggi scientifiche ed esposizioni di procedimenti. Come afferma Hoffmann (1985: 105), questa frequenza del presente, va attribuita alla tendenza all'astrazione citata precedentemente. Per quanto riguarda l'uso dell'imperfetto e del passato prossimo, così come il *simple past* in inglese, vengono

impiegati nella lingua della medicina per descrivere qualcosa che è stato superato, come un'ipotesi già confutata (Magris, 1992: 69).

Un altro dato degno di menzione che emerge dagli aspetti verbali nei testi specialistici riguarda "l'alto uso rispetto alla lingua generale delle forme non-finite" (Gotti, 1991: 94). Tale caratteristica risponde ai requisiti di sinteticità, fondamentale nella comunicazione scientifica. Gotti (*Ibid.*) afferma che l'ampio uso delle forme terminanti col suffisso *-ing* permette di evitare di fare ricorso a frasi relative (*participants still having CR or PR*) e permette di alleggerire le frasi secondarie di tipo concessivo tramite l'omissione del soggetto (*although causing side effects the drug may reduce the symptoms*). Infine, il participio passato viene impiegato per semplificare la struttura della frase passiva (*bone scans – if clinically indicated – must have been done*). Tali fenomeni sono osservabili anche all'interno della lingua comune e sono perfettamente compatibili con essa, ma ciò che contraddistingue una lingua speciale è la frequenza d'uso con la quale queste forme ricorrono in testi specialisti.

2.8.3. Aspetti testuali

Anche dal punto di vista testuale sono presenti diversi fenomeni che si distinguono in testi prevalentemente di tipo specialistico. Secondo Cortellazzo (1990: 19), dopo il piano lessicale quello testuale è il livello che più contraddistingue le lingue speciali tra le stesse e anche tra la lingua comune. In assenza di tratti lessicali o morfosintattici che possano distinguere un determinato testo, è possibile identificare alcuni testi specialistici in virtù della loro organizzazione testuale tramite schemi vincolanti, e dunque prevedibili (Scarpa, 2008). Magris (1992: 72) afferma che la struttura testuale di un testo scientifico, in particolare medico, è strettamente in relazione con la funzione comunicativa del testo stesso, tanto da determinare sia i singoli mezzi linguistici, sia il loro ordinamento e collegamento all'interno del testo. Inoltre, affinché i processi cognitivi risultino validi, tali testi devono seguire una progressione logica del discorso che risulta fondamentale per la comprensione di un testo scientifico. Se si prende in esame un referto di una diagnosi la suddivisione della struttura sarà scomposto nelle fasi della visita, ovvero dell'anamnesi, e quella dell'esame obiettivo (*Ibid.*). Pertanto, tra gli elementi fondamentali che costituiscono la "testualità" e che permettono la distribuzione delle informazioni e della "continuità di senso" vi sono la **coerenza logico-semantica** e la **coesione** (Scarpa, 2008: 37). Mentre la coerenza è costruita dall'emittente del testo, la coesione è una proprietà intrinseca del testo stesso e concerne l'insieme di risorse linguistiche che collegano semanticamente le parti di un testo. La copresenza di questi elementi del testo si può manifestare attraverso:

- la **ripetizione** di una parola o un termine, ricorso prediletto dall'inglese, o tramite l'impiego dia anafore e catafore in italiano. Il fine è quello di garantire la coreferenza, ovvero il richiamo di un elemento testuale;
- i **connettori logici** che permettono di scandire l'evoluzione del testo chiarendo i vari tipi di rapporto tra le parti del teso (causa-effetto: *di conseguenza*, *quindi*; contrasto: *invece*, *al contrario*; esemplificazione: *ad esempio*; ampliamento: *inoltre*).

(*Ibid*.)

Tra gli aspetti di analisi delle caratteristiche testuali, rientra la strutturazione tematica di testi specialistici, vale a dire l'alternanza di parti tematiche, in cui si presenta l'argomento, e quelle rematiche, che illustrano ciò che viene detto riguardo al tema (Gotti, 1991: 111). La successione in un testo lineare dovrebbe seguire la successione tra il "dato" (tema) e il "nuovo" (rema). Vi sono casi, tuttavia, in cui lo specialista è cosciente dei vantaggi che certe informazioni acquisiscono in posizione tematica invece che rematica e viceversa (Gotti, 1991: 114). Si è riscontrato infatti come nelle relazioni chirurgiche l'alternanza del soggetto in posizione tematica o rematica obbedisca a principi di carattere pragmatico: il soggetto si colloca in posizione tematica ogni volta che il chirurgo ritenga che l'elemento di discussione sia stato rilevante ai fini dell'operazione, mentre ogni informazione secondaria viene posta in posizione rematica (*Ibid*.). Un testo specialistico ben redatto di norma dovrebbe rendere trasparenza la sua coerenza, la sua struttura concettuale (Balboni, 2000: 44). La rigidità e la costanza nell'organizzazione testuale è diretta conseguenza dell'espressa manifestazione di coerenza e coesione di testi lessicalmente chiari e non contradditori (Sobrero, 1993: 251). Sobrero osserva che la struttura di testi scientifici è molto rigida poiché ogni testo prodotto presenta quattro macroparti fondamentali – introduzione, problema, soluzione, conclusione – che si articolano in altre sottosezioni. Tuttavia, come si potrà riscontrare in seguito, la struttura del testo in esame presenta delle peculiarità che non si identificano in nessun altro tipo di testo.

Sul piano linguistico, Sobrero definisce una gerarchia delle informazioni suddivisa in paragrafi concettuali. Ciascun paragrafo divide il testo in capitoli, paragrafi e sottoparagrafi. Dai testi specialisti emerge, inoltre, una forte componente extralinguistica, come grafici, formule, diagrammi di flusso, che come definisce Balboni (2000, 59) costituiscono un tipo di supporto al testo che permette il meccanismo di raccordo lingua-immagine. Porcelli (1998: 10-11) in Balboni (2000: 39) evidenzia alcune caratteristiche comuni ai testi speciali che vanno a costituire l'ipertesto linguistico in cui il lettore può muoversi in base ai propri scopi:

- la struttura presenta paragrafi brevi con titoli e sottotitoli;
- sono presenti note a piè di pagina;
- vi sono ampie citazioni derivate da altre fonti;
- si includono riquadri e dati con annotazioni complementari;
- vi è un'ampia presenza di grafici, figure, tabelle, diagrammi;
- appare spesso un glossario in appendice di termini tecnici;
- sono dotati di un indice analitico per consentire una ricerca rapida per parole chiave;
- presentano una bibliografia o una lista di riferimenti bibliografici.

2.9. Sintesi

Nel presenta capitolo è stata fornita una breve panoramica sulle lingue speciali, adottando la letteratura esistente, con il fine di tracciare i tratti più salienti da un punto di vista, lessicale, morfosintattico e testuale. L'analisi si è sviluppata a un livello più specifico relativo alle caratteristiche distintive della lingua medica, tenendo a mente il ruolo dell'inglese come lingua franca e la sua relazione con l'italiano nella medicina. Tale digressione è risultata necessaria per poter affrontare un'analisi più approfondita del testo preso in esame dal presente elaborato. Grazie alle nozioni teoriche precedentemente illustrate, nel seguente capitolo sarà possibile adoperare un'analisi ad hoc del testo di partenza e del genere testuale di appartenenza. In tal modo si offriranno gli strumenti necessari per individuare i potenziali destinatari e le strategie traduttive più adatte alla tipologia in esame.

3. IL GENERE TESTUALE E IL TESTO DI PARTENZA

3.1.Introduzione

Il presente capitolo si dedicherà ad approfondire le caratteristiche testuali e il genere del testo di partenza, con particolare riferimento alla comunicazione in ambito sanitario. Si riscontrerà, infatti, che il trial in questione *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer* presenta molte difficoltà da un punto di vista formale poiché non è ascrivibile a un genere ben definito. La peculiarità di tale testo non affiora solo dal suo carattere interdisciplinare già menzionato, il quale ha portato a definire un vero e proprio "linguaggio dei trial"[223], ma anche da un punto di vista strutturale poiché la sperimentazione in ambito clinico è una disciplina relativamente recente, quindi ancora in fase di definizione. Gli sponsor che hanno collaborato alla realizzazione del trial sono la casa farmaceutica Bayer S.p.a, con Onyx Therapeutics e pubblicato sulla piattaforma *ClinicalTrials.gov*.

Lo studio è stato avviato nel febbraio del 2011 e i risultati aggiornati sono stati resi noti a novembre del 2018. Lo scopo primario di tale testo è quello di informare gli specialisti del settore circa i dati risultanti dalla sperimentazione con il fine di valutarli e conseguentemente applicare nuove terapie o procedure nella cura dei pazienti. Rimane implicito, dunque, l'alto grado di specializzazione di tale testo in cui densità e precisione terminologica rivestono un ruolo di fondamentale importanza. Per tale motivo, si illustrerà perché la traduzione di un trial clinico risulta fondamentale sia per la ricerca futura, sia per la salvaguarda dei pazienti di tutto il mondo.

3.2. La comunicazione in ambito sanitario

La comunicazione in ambito sanitario sta acquisendo sempre maggiore importanza in termini di prevenzione e miglioramento della salute e della qualità della vita. Ciò è possibile proprio perché l'unico modo per far fronte alle minacce del mondo contemporaneo, quali nuove malattie e calamità naturali, sorge dalla necessità di comprendere e modificare il comportamento umano tramite l'ausilio di teorie che sensibilizzino la popolazione sui rischi e

[223] Antonino Cartabellotta. *Pillole di Metodologia della ricerca.* **"**Trial controllato randomizzato: un disegno, numerose varianti, Guida Metodologica all'articolato linguaggio dei trial", *Il Giornale di AMD 2011;211-214*. Disponibile al link: https://www.gimbe.org/pagine/269/it/la-fondazione

sulle norme sociali, al fine di suscitare una componente emotiva in materia di salute[224].

La comunicazione è l'elemento che accomuna ogni essere umano. Se si adotta la suddivisione in funzioni della comunicazione proposta da Carey (1989), ovvero *trasmissione* e *rito*, la comunicazione assume un ruolo strumentale di acquisizione di coscienza, nel primo caso, mentre nel secondo possiede un ruolo rituale poiché proietta l'essere umano all'interno di una comunità sociale. Pertanto, in una prospettiva ritualistica, il pubblico destinatario appartiene a una rete sociale nella quale intrattiene determinati e costanti rapporti che traggono significato dall'agire sociale. Quindi gli interventi della comunicazione producono un effetto a livello sociale poiché sono in grado di determinare la tipologia dell'informazione alla quale si è più esposti, attraverso meccanismi di esposizione selettiva; il significato dedotto dalla comunicazione, chiamata percezione selettiva, dipendente da fattori quali l'esperienza individuale, le conoscenze e le convinzioni personali, oltre a fattori esterni macrosociali come relazioni e norme social che guidano e plasmano il comportamento individuale[225].

Data la complessa natura dei fattori decisivi di formazione e di comportamento in materia di salute, risulta necessario un approccio multidisciplinare per promuovere un cambiamento efficace, coinvolgendo professionalità diversificate (Rimal e Lapinski, 2009). Per questo motivo, considerando che la comunicazione è un sistema dinamico e in continua evoluzione, è necessario che i canali di comunicazione si basino sulla tecnologia affinché si adattino al pubblico di destinatari, quali internet e social media. È bene tenere a mente che non tutti i mezzi di comunicazione di massa si prestano ugualmente alle diverse tipologie di testi di ambito medico (ad esempio risulta impossibile trasmettere i risultati di un trial randomizzato via radio) (*Ibid*.).

È stato dimostrato che la comunicazione sanitaria risulta fondamentale nella relazione medico-paziente. Infatti, alcune informazioni possono inconsapevolmente aumentare la sintomatologia, aumentare gli stress somatici del paziente che si vanno a sommare agli effetti collaterali dei farmaci[226]. Benché sia certo che gli aspetti cognitivi non possono provocare sintomi, costituiscono invece molto spesso la causa del loro peggioramento. In numerosi ambiti si può riscontrare il potenziale iatrogeno della comunicazione del medico, ad esempio la prescrizione

---

[224] Rajiv N. Rimal, Maria K. Lapinski, Why health communication is important in public health in "Bull World Health Organ", 87, 2009: 247 consultabile su https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672574/pdf/08-056713.pdf [consultato il 13.08.2019]

[225] Cfr. 223

[226] Antonio Cartabellotta L'importanza delle parole: la comunicazione medico-paziente può peggiorare i sintomi? *Evidence* 2018;10(2) disponibile al link https://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/528/limportanza-delle-parole-la-comunicazione-medicopaziente-/articolo [consultato il: 13/08/2019]

di nuove terapie, la spiegazione del modulo di consenso informato, la presentazione di risultati incerti dei test diagnostici, la preparazione dei pazienti a procedure dolorose[227]. Risulta dunque evidente l'importanza dell'informazione al paziente che funge da mediatore tra malattia e sintomi: è necessaria un'accurata e mediata azione di comunicazione da parte del medico per prevenire effetti avversi amplificati.

Tale effetto risulta estremamente evidente nei trial clinici randomizzati data l'assegnazione casuale di pazienti a un determinato braccio di trattamento. L'incertezza relativa al trattamento assegnato, oltre alla diffidenza del paziente nei confronti della ricerca clinica, può influenzare gli *outcome* del trial. Pertanto, l'intenzione di un paziente ad arruolarsi in un trial clinico dipende quasi interamente dalle capacità comunicative dei selezionatori[228].

Alla luce di quanto illustrato, ricercatori e specialisti delle diverse discipline e della comunicazione sanitaria sono tenuti a coniugare i loro sforzi per dare un miglioramento decisivo alla tutela dei pazienti. Una delle conseguenze a prova dell'aumento della conoscenza in ambito sanitario è rappresentato dal *medical writing.*

3.2.1. Il *medical writing*

L'aumento degli studi scientifici, l'esperienza acquisita nella ricerca clinica e i progressi che hanno interessato la comunità scientifica hanno dato il via a una crescita esponenziale di nuove conoscenze e informazioni in ambito medico. Le informazioni scientifiche devono essere diffuse e presentate in maniera efficace adattandosi alle diverse tipologie di pubblico, come medici e professionisti del settore, pazienti o consumatori ma anche agenzie di controllo di nuovi farmaci[229]. Tale obiettivo è stato raggiunto tramite la nascita della disciplina del *medical writing*[230] che consiste nel redigere documenti scientifici in campo medico. I responsabili della redazione di tali testi vengono chiamati *medical writers* i quali non sono necessariamente scienziati che svolgono uno studio in prima persona, ma collaborano a stretto contatto con medici e specialisti nella creazione di dati e contribuiscono a presentare le informazioni secondo

---

[227] Barsky AJ. The iatrogenic potential of the physician's words. JAMA 2017;318:2425-2426 [consultato il: 13/08/2019]

[228] Aurora Occa and Susan E. Morgan. *Training Programs for Improving Communication about Medical Research and Clinical Trials: A Systematic Review.* Dicembre 2017. Disponibile al link https://www.intechopen.com/books/clinical-trials-in-vulnerable-populations/training-programs-for-improving-communication-about-medical-research-and-clinical-trials-a-systemati [consultato il: 13/08/2019]

[229] Suhasini Sharma, "How to Become a Competent Medical Writer?" In *Perspective Clinical Research*, 2010 Jan-Mar; 1(1): 33–37. Disponibile al link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149406/ [consultato il: 13/08/2019]

[230] In mancanza di una traduzione italiana uniformemente accettata, l'uso dell'inglese è stato introdotto in italiano, come dimostrano alcune fonti quali https://www.springerhealthcare.it/medical-writing/ [consultato il 14/08/19]

i canoni di scrittura adeguati[231]. Le competenze del *medical writer* non sono circoscritte alla profonda comprensione della disciplina medica e biomedica o della terminologia relativa, bensì risultano di fondamentale importanza le cosiddette soft skills, come la curiosità, la precisione e la passione, oltre ovviamente a ottime capacità redazionali che consentono di interpretare e comunicare informazioni a un pubblico sempre diverso[232]. Le conoscenze in ambito medico e terapeutico sono fondamentali, e molto spesso il *medical writer* tende a specializzarsi in un determinata branca, come ad esempio l'oncologia[233]. Occorre inoltre una buona capacità di analisi di dati statistici, saper vagliare una gran quantità di informazioni elaborando un pensiero critico e sapere selezionare le informazioni chiave tramite un'organizzazione del testo ben strutturata, mantenendo pur sempre lo stile dell'autore. In base a quanto affermato, risulta necessario che il *medical writer* faccia affidamento a riviste specializzate nel settore per trovare soluzioni originali che molto spesso sono attinte da fonti eterogenee che si collocano al di fuori delle scienze dure, come le ricerche di mercato o l'economia comportamentale[234].

Negli ultimi anni l'attività di *medical writing* è sempre più richiesta da agenzie governative; tuttavia, è grazie alle case farmaceutiche che tale pratica ha potuto stabilirsi nel campo della ricerca. La necessità di redigere accurati documenti in ambito biomedico risiede in tre fattori principali: dato l'incremento nella produzione di nuovi farmaci sperimentali da parte delle case farmaceutiche, vi è una quantità ingente di documenti che devono essere presentati alle autorità di regolamentazione; il numero di riviste biomediche è aumentato parallelamente alla crescita della pubblicazione di articoli scientifici; grazie a internet la maggior parte delle pubblicazioni in ambito medico diventa di facile accesso sia per gli esperti del settore sia per il pubblico in generale[235].

---

[231] Aurora Occa and Susan E. Morgan. *Training Programs for Improving Communication about Medical Research and Clinical Trials: A Systematic Review.* Dicembre 2017. Disponibile al link https://www.intechopen.com/books/clinical-trials-in-vulnerable-populations/training-programs-for-improving-communication-about-medical-research-and-clinical-trials-a-systemati [consultato il: 13/08/2019]

[232]Benjamin Gallarda, "A PhD and medical writing: A good match" in Volume 25, Issue 2 - *Medical Communication*, 2016. Disponibile al link: https://journal.emwa.org/medical-communication/a-phd-and-medical-writing-a-good-match/

[233] Continued Medical Education: [it] consists of educational activities which serve to maintain, develop, or increase the knowledge, skills, and professional performance and relationships that a physician uses to provide services for patients, the public, or the profession. https://www.accme.org/accreditation-rules/policies/cme-content-definition-and-examples [consultato il 14.08.2019]

[234] Benjamin Gallarda, A PhD and medical writing: A good match in Volume 25, Issue 2 - Medical Communication, 2016. Disponibile al link: https://journal.emwa.org/medical-communication/a-phd-and-medical-writing-a-good-match/

[235] Aurora Occa and Susan E. Morgan. *Training Programs for Improving Communication about Medical Research and Clinical Trials: A Systematic Review.* Dicembre 2017. Disponibile al link https://www.intechopen.com/books/clinical-trials-in-vulnerable-populations/training-programs-for-improving-communication-about-medical-research-and-clinical-trials-a-systemati [consultato il: 13/08/2019]

Secondo un'analisi del Center Watch[236] negli anni compresi tra il 2003 e il 2008 il mercato del *medical writing* è raddoppiato da $345 milioni a $694 milioni[237]. Il fine ultimo del *medical writing* è fornire informazioni che migliorino lo stato di salute e le condizioni delle persone. Da qui deriva l'obiettivo di specialisti e ricercatori di permettere l'accesso a pubblicazioni di carattere scientifico a un pubblico sempre più ampio. Tuttavia, vi sono fattori che minacciano questo principio di trasparenza, alla base della ricerca scientifica.

Nell'ambito dei trial clinici, oltre ai problemi di carattere etico citati nel paragrafo 1.3.5., bisogna citare le barriere che sorgono dal carattere globale che tali sperimentazioni stanno acquisendo negli ultimi anni. I trial stanno diventando un business sempre più globale dovuto in parte dalla delocalizzazione dei trial clinici verso paesi in via di sviluppo[238]. Secondo uno studio, se si spostasse la procedura finale della fase di un trial dagli Stati Uniti o dall'Europa in America Latina o Asia sarebbe possibile risparmiare $600 milioni all'anno per uno studio che coinvolge 6.000 soggetti[239]. Tuttavia, la tendenza sempre maggiore è quella di sviluppare il protocollo clinico in uno Stato anglofono e avviarlo in un paese che non condivide la stessa lingua madre. A tale difficoltà che riguarda un livello prettamente linguistico di comprendere e interpretare i risultati del trial, si aggiunge la diversa legislazione che caratterizza ogni singolo stato per la conduzione di sperimentazioni scientifiche[240]. Date le conseguenze estreme che potrebbe causare una cattiva interpretazione o traduzione di un trial clinico in termini di sicurezza umana, la traduzione ricopre un ruolo primario nella diffusione di tali documenti. Tuttavia, in parte per velocizzare i problemi derivanti dalle tempistiche di sviluppo e approvazione, molti trial vengono avviati senza che la documentazione relativa di buona prassi sia completamente tradotta, dando inoltre per scontato che chiunque ricercatore sia in grado di

[236] https://www.centerwatch.com/

[237] Dati forniti da Suhasini Sharma, How to Become a Competent Medical Writer? In Perspective Clinical Research, 2010 Jan-Mar; 1(1): 33–37. Disponibile al link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149406/ [consultato il: 13/08/2019]

[238] Matthias Steiert, Ph.D., Elanna Mariniello, B.A., and Afaf Steiert, M.Sc. The Role Of Language Translation In Clinical Trials, 2013. Disponibile al link: https://www.clinicalleader.com/doc/the-role-of-language-translation-in-clinical-trials-0001

[239] Tratto da Morningside Translation, The Critical Role of Language in Global Clinical Trials 2016. Disponibile al link: https://www.morningtrans.com/the-critical-role-of-language-in-global-clinical-trials/

[240] Tratto da Morningside Translation, The Critical Role of Language in Global Clinical Trials 2016. Disponibile al link: https://www.morningtrans.com/the-critical-role-of-language-in-global-clinical-trials/

comprendere la lingua di partenza[241].

A livello macro[242], la pratica de *medical writing* può dividersi in:

- *Regulatory medical writing* che di norma comprende tutti i documenti relativi al processo di sviluppo di un farmaco o di un dispositivo, quali il protocollo clinico, il report dello studio clinico, il consenso informato, brochure della sperimentazione e documenti sommari.
- *Medical communication* concerne tutta la documentazione relativa ai farmaci, alla medicina e alla salute che specialisti o industrie farmaceutiche promuovo per sensibilizzare la popolazione.

[241] Matthias Steiert, Ph.D., Elanna Mariniello, B.A., and Afaf Steiert, M.Sc. The Role Of Language Translation In Clinical Trials, 2013. Disponibile al link: https://www.clinicalleader.com/doc/the-role-of-language-translation-in-clinical-trials-0001

[242] Sally Jackson, Raquel Billiones. A Career Guide to Medical Writing. Ever thought about being a medical writer?, 2016. Pubblicato da EMWA e disponibile al link: https://www.emwa.org/Documents/Resources/EMWA%20MW%20Career%20Guide%20Oct2016.pdf

Il *medical writing* include diverse tipologie di testo che si differenziano per il loro scopo finale o per il pubblico a cui si riferiscono. Le categorie[243] vengono riportate di seguito:

- *Medical journalism*. Include giornali e articoli di riviste che si rivolgono al pubblico in generale;
- *Medical education*. Si divide in testi o supporti e-learning dedicati all'apprendimento dei medici o materiale di divulgazione e istruzione per pazienti;
- *Medical marketing of healthcare products* si riferisce a monografie, brochure o letteratura promozionale dedicata ai professionisti in ambito sanitario, contenuti online per medici ma anche per pazienti-consumatori;
- *Pubblication/presentation* si presentano articoli di giornali o manoscritti quali articoli di ricerca, report di casi studio o recensioni, oltre agli abstract o poster di presentazione per meeting e conferenze di specialisti;
- *Research documents* in cui si collocano i protocolli clinici dei trial, le brochure della sperimentazione, i consensi informati, i report degli studi e le proposte di ricerca;
- *Regulatory documents* che devono essere presentati alle autorità di controllo nelle diverse fasi di approvazione di un farmaco o di un prodotto come i fogli illustrativi e i documenti da presentare a norma di legge.

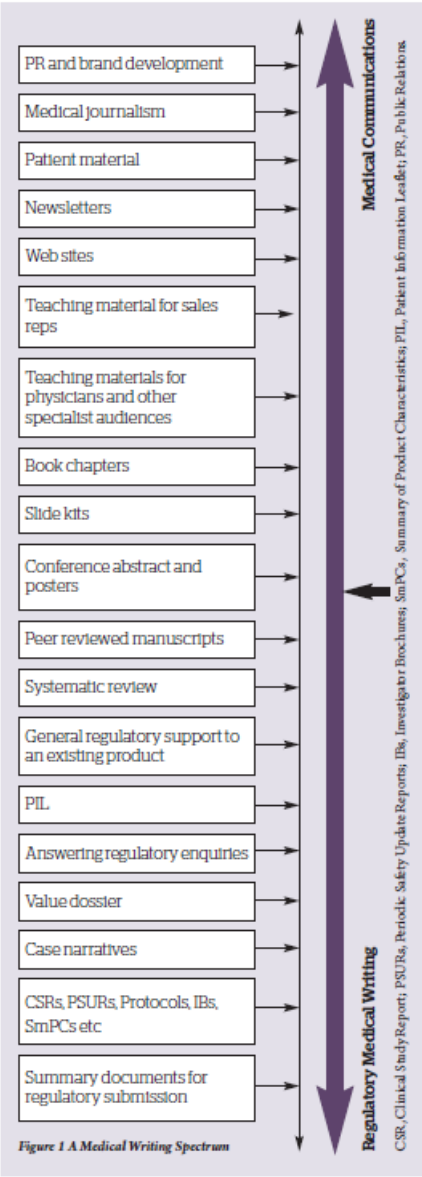


Figura 12: La classificazione del medical writing secondo l'EMWA

(S. Sharma, How to Become a Competent Medical Writer? 33–37)

3.3. Il genere testuale

Nonostante i generi testuali esistenti si presentino in un numero elevato, di anno in anno esso va ampliandosi poiché sempre nuovi tipi di testi continuano ad apparire (Gotti, 1991: 115). Tale

[243] Suhasini Sharma, How to Become a Competent Medical Writer? In *Perspect Clin Res*. 2010 gen-mar; 1(1): 33–37 Disponibile al link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149406/ [consultato il: 13/08/2019]

affermazione sembra adattarsi perfettamente ai trial clinici essendo la sperimentazione clinica un settore ancora in via di definizione data la peculiarità della sua forma e struttura. Di norma i testi di livello alto di taglio sperimentale, ma anche osservazionale in materia di salute, prevenzione e scienze naturali dovrebbero seguire, sia pur non obbligatoriamente, le linee guida di IMRAD[244] (Gualdo e Telve, 2015: 308), acronimo che sta per *Introduction*, *Method*, *Result and Discussion*. Tale modello, prodotto dall'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) si propone come strumento di riferimento per editor e autori a livello internazionale. La sezione degli articoli specialistici che riguardano la presentazione di risultati o esperimenti è stata oggetto di molti studi finché gli studiosi non sono giunti all'elaborazione di uno schema comprensivo delle micro-fasi più comuni:

- Informazioni relative agli scopi, metodi e risultati di altri ricercatori;
- Specificazione dei risultati;
- Esiti con commenti dell'autore;
- Confronto con ricerche precedenti;
- Spiegazione dei risultati ottenuti;
- Affermazioni sulla generalizzabilità di tali risultati;
- Ipotesi di tipo teorico derivanti dalla ricerca sperimentale;
- Riferimenti a ricerche precedenti;
- Suggerimenti e proposte;
- Giustificazioni ed eventuali approfondimenti sulla ricerca.

(Gotti, 1991: 125)

Cortellazzo (1990: 29-30) distingue il livello di conoscenza medica in base a una prospettiva linguistica di testi che sono stati prodotti:

- al livello alto si collocano i trattati scientifici, le comunicazioni di congressi e, a volte, manoscritti universitari;
- al livello intermedio si presentano le comunicazioni per operatori sanitari, come la diffusione di risultati della scienza, delle nuove scoperte scientifiche per gli operatori del settore quali medici e infermieri;
- al livello base si posiziona la stampa divulgativa che si occupa di divulgare i risultati citati nel livello precedente al vasto pubblico.

[244] https://sokogskriv.no/en/writing/structure-and-argumentation/the-imrad-format/

Ancora una volta rimane in dubbio dove collocare il trial clinico del presente elaborato. Ciò nonostante si potrebbe collocare a metà tra il livello alto e quello intermedio. Tale indecisione nell'assegnare il testo a l'una o l'altra categoria risponde al divario esistente che caratterizza la lingua speciale dell'ambito medico rispetto alla lingua comune, in cui risulta fondamentale uno scambio di informazioni tra specialisti (medici) e "profani" (pazienti) (Serianni, 2005: 78).

La situazione dei testi di carattere medico è alquanto eterogenea poiché comprende testi come il foglietto illustrativo di un medicinale, un trattato di patologia o un referto radiologico (Beniamen, 2015: 93). Secondo la suddivisione proposta da Maglie (2009: 42-3)[245], tra i generi testuali più diffusi nella lingua della medicina si riscontrano i *case reports*, che descrivono l'andamento di un determinato caso. Nel contesto dei testi di lingua medica, i *case reports*, insieme ai *research papers*, ai *review articles* e gli *editorials*, costituiscono una delle categorie più ampie della letteratura medica[246]. L'importanza conferita ai *case reports* deriva dal fatto che vengono considerati le pietre miliari della ricerca clinica: "prospective, retrospective and observational randomized controlled trials are always constructed on the basis of data obtained from individual patients"[247].
Tuttavia, secondo quanto illustrato nel paragrafo precedente si potrebbero ricondurre i trial clinici alla categoria dei *research document* poiché costituiscono una sezione fondamentale di un documento più ampio, ovvero il protocollo clinico[248].

3.3.1. Il protocollo di un trial clinico

Ogni trial clinico dovrebbe basarsi su un protocollo clinico che fornisce descrizioni dettagliate sulle procedure pianificate onde "garantire la comprensione di: background, razionale, obiettivi, popolazione in studio, interventi, metodi, analisi statistiche, aspetti etici, azioni per la gestione e divulgazione del trial; riproducibilità degli aspetti metodologici rilevanti e di conduzione del trial; valutazione del rigore scientifico ed etico del trial, dall'approvazione etica alla

[245] Secondo la classificazione fornita da Maglie, i testi medici più diffusi sono: manuscripts, journarl articles, editorials and letters to the editor, review articles, systematic reviews, research papers, case-reports, case-series studies, case histories,reports,abstracts, value-added abstracts, documents, grant proposals e patient information leaflets (PILs). Tratto da *Understanding the Language of Medicine* (2009)
[246] Yuliia Lysanets, Halyna Morokhovets and Olena Bieliaieva. "Stylistic features of case reports as a genre of medical discourse" in *Journal of Medical Case Reports*, 2017; 11: 83. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346841/ [consultato il: 13/08/2019]
[247] Protopapas AD, Athanasiou T. "Evolving dimensions in medical case reporting" in *J Med Case Rep*. 2011; 5:164–6. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094294/ [consultato il: 13/08/2019]
[248] Luciana Ramos, La investigación clínica y la traducción: parte I. Protocolos clínicos: práctica guiada de traducción médica del inglés al español, parte II (webinar, 2019). Presentazione disponible su proz.com

divulgazione dei risultati"[249]. Il protocollo è un documento "vivo"[250] poiché viene spesso modificato durante il trial. Tale audit trasparente, che permette di tracciare le date di modifica rilevanti nel disegno e conduzione di un trial, è una componente essenziale della sperimentazione scientifica. Nel 2007 è stata lanciata l'iniziativa SPIRIT [251]– *Standard Protocol Item*: *Recommendations for Interventional Trials* – con lo scopo di colmare alcuni gap relativi al contenuto e alle linee guida di alcuni protocolli clinici, migliorando la completezza dei trial clinici tramite raccomandazioni basate su evidenze, finalizzate a definire un set minimo di item da includere nel protocollo. Nel 2013 lo SPIRIT Statement è stato sviluppato attraverso la consultazione di 115 stakeholders con ruoli non mutuamente esclusivi, la cui collaborazione ha portato all'inclusione di una checklist di 33 item e un diagramma. È stato inoltre redatto un documento esplicativo associato, *Explaination and Elaboration* (E&E), che descrive nel dettaglio il razionale e le prove di efficacia a supporto di ogni item presente nella checklist, fornendo istruzioni ed esempi reali[252]. Di seguito si riportano le linee guida[253] fornite dalla SPIRIT Statement 2013 Checklist, comprensive di item da riportare nel protocollo di un trial clinico e nei documenti associati:

Sezione/Item	**N° item**	**Descrizione**
Titolo	1	Titolo descrittivo che identifica il disegno dello studio, la popolazione, gli interventi e l'acronimo del trial se disponibile
Registrazione del trial	2a	Codice identificativo del trial e nome del registro. Se il trial non è ancora registrato, riportare il nome del registro in cui si intende registrarlo.
	2b	Tutti gli item del dataset definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la registrazione dei trial (tabella in appendice)
Versione del protocollo	3	Data e versione identificativa del protocollo
Finanziamento	4	Fonti e tipologie di supporto finanziario, materiale e di altra natura
Ruoli e responsabilità	5a	Nomi, affiliazioni e ruoli di chi ha contribuito alla stesura del protocollo
	5b	Nome e informazioni per contattare lo sponsor dello studio
	5c	Ruolo dello sponsor e di eventuali finanziatori nel disegno dello studio; nella raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati; nella stesura del report; nella decisione di sottomettere il report per la pubblicazione, indicando se avranno l'ultima parola su una di queste attività
	5d	Composizione, ruoli e responsabilità di: centro di coordinamento, comitato direttivo, comitato per l'aggiudicazione degli outcome, team di data management e altre persone o gruppi che effettuano la supervisione del trial, se applicabile (vedi item 21a relativo al comitato di monitoraggio dei dati)

[249] Fondazione GIMBE. SPIRIT Statement 2013: checklist per il protocollo dei trial clinici. Disponibile al link: https://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/499/spirit-statement-2013-checklist-per-il-protocollo-dei-trial-cli [consultato il: 13/08/2019]
[250] An-Wen Chan, DPhil, et al. "SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials" in *Ann Intern Medicine*, 2013 Feb 5; 158(3): 200–207. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5114123/ [consultato il: 13/08/2019]
[251] https://www.spirit-statement.org/ [consultato il: 13/08/2019]
[252] An-Wen Chan et al. SPRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541470/#ref1
[253] Tabella disponibile al link: https://www.gimbe.org/pagine/927/it/spirit [consultato il: 13/08/2019]

Sezione/Item	N° item	Descrizione
INTRODUZIONE		
Background e razionale	6a	Descrizione del quesito di ricerca e motivazione per avviare il trial, includendo una sintesi degli studi rilevanti (pubblicati e non) che riportano rischi e benefici di ciascun intervento in studio
	6b	Motivazioni relative alla scelta dei controlli
Obiettivi	7	Specifici obiettivi o ipotesi
Disegno del trial	8	Descrizione del disegno del trial, inclusa la variante di trial (es. gruppi paralleli, crossover, fattoriale, gruppo singolo), il rapporto di allocazione e la tipologia (es. superiorità, equivalenza, non inferiorità, esplorativo)
Partecipanti, interventi e outcome		
Setting dello studio	9	Descrizione dei setting dello studio (es. poliambulatorio, ospedale universitario) ed elenco dei paesi dove saranno raccolti i dati. Indicazioni su dove reperire l'elenco dei centri partecipanti allo studio
Criteri di eleggibilità	10	Criteri d'inclusione ed esclusione dei partecipanti. Se applicabile, criteri di eleggibilità dei centri partecipanti allo studio e dei professionisti che erogheranno gli interventi in studio (es. chirurghi, psicoterapeuti).
Interventi	11a	Interventi per ogni gruppo con dettagli sufficienti per consentire di replicarli, incluse modalità e tempistiche di somministrazione
	11b	Criteri per sospendere o modificare gli interventi assegnati a un determinato partecipante (es. modificare la dose del farmaco in seguito ad effetti avversi, per richiesta del partecipante, in conseguenza di un miglioramento/peggioramento della malattia)
	11c	Strategie per migliorare l'aderenza agli interventi previsti dal protocollo e procedure per monitorare l'aderenza (es. restituzione di compresse, test di laboratorio)
	11d	Assistenza e interventi sanitari concomitanti e rilevanti permessi/non consentiti durante il trial
Outcome	12	Outcome primario, outcome secondari e altri outcome, con indicazione della variabile di misurazione specifica (es. pressione sistolica), di metrica dell'analisi (es., modifica dei dati basali, valore finale, tempo all'evento), del metodo di aggregazione (es. mediana, proporzione) e il timing di rilevazione per ciascun outcome. È fortemente raccomandata la spiegazione della rilevanza clinica degli outcome di efficacia e di sicurezza selezionati.
Timeline	13	Pianificazione delle tempistiche di arruolamento, erogazione degli interventi (compresi i periodi di run-in e washout), valutazioni e visite per i partecipanti. È fortemente raccomandato l'uso di un diagramma (figura).
Dimensione del campione	14	Stima del numero di partecipanti necessario per raggiungere gli obiettivi dello studio e modalità per calcolarla, inclusi i presupposti clinici e statistici per calcolare la dimensione del campione
Reclutamento	15	Strategie finalizzate a ottenere un adeguato arruolamento dei partecipanti al fine di raggiungere le dimensioni del campione stimate
Allocazione		
Generazione della sequenza	16a	Metodo di generazione della sequenza di allocazione (es. numeri casuali generati da un computer) e lista di ogni eventuale variabile utilizzata per la stratificazione. I dettagli relativi a ogni eventuale restrizione pianificata per ridurre la prevedibilità della sequenza casuale (es. blocchi) devono essere riportati in un documento separato, inaccessibile a chi arruola i partecipanti o assegna gli interventi.
Modalità di occultamento dell'allocazione	16b	Meccanismo di implementazione della sequenza di allocazione (es. telefono centralizzato; sequenza numerica di buste opache e sigillate), con la descrizione di ogni eventuale step finalizzato a mantenere occultata la sequenza sino all'assegnazione degli interventi
Implementazione	16c	Chi genera la sequenza di allocazione, chi arruola i partecipanti e chi assegna i partecipanti agli interventi
Blinding	17a	Chi è in cieco dopo l'assegnazione agli interventi (es. partecipanti, professionisti sanitari, valutatori dell'esito, chi analizza i dati) e relative modalità
	17b	Se il trial è in cieco, indicazione delle circostanze in cui è permesso interrompere il blinding e procedura per rivelare l'intervento assegnato a un partecipante durante il trial
Metodi di raccolta dati	18a	Azioni pianificate per la valutazione e la raccolta degli outcome, dei dati basali e di altri dati del trial, incluso ogni eventuale processo correlato per promuovere la qualità dei dati (es. misure duplicate,

Sezione/Item	N° item	Descrizione
		training dei valutatori) e una descrizione degli strumenti dello studio (es. questionari, test di laboratorio) con indicazione della loro affidabilità e validità, se note. Indicazioni su dove reperire i moduli di raccolta dati, se non inclusi nel protocollo
	18b	Azioni pianificate per sostenere la permanenza dei partecipanti nel trial e per completare il follow-up, incluso un elenco completo degli outcome da raccogliere per i partecipanti che escono dallo studio o deviano dai protocolli di intervento
Gestione dei dati	19	Azioni pianificate per l'inserimento, la codifica, la sicurezza e l'archiviazione dei dati, incluso ogni eventuale processo correlato per promuovere la qualità dei dati (es. doppio inserimento dei dati; check di range per i valori dei dati). Indicazioni su dove reperire i dettagli delle procedure di gestione dei dati, se non incluse nel protocollo
Metodi statistici	20a	Metodi statistici utilizzati per analizzare l'outcome primario e quelli secondari. Indicazioni su dove reperire ulteriori dettagli sulle analisi statistiche pianificate, se non incluse nel protocollo
	20b	Metodi statistici utilizzati per ogni eventuale analisi aggiuntiva (es. analisi per sottogruppi e analisi aggiustate)
	20c	Definizione della popolazione analizzata in relazione alla mancata aderenza al protocollo (es. analisi secondo randomizzazione) e di ogni eventuale metodo statistico per gestire i dati mancanti (es. imputazione multipla)
Monitoraggio dei dati	21a	Composizione del comitato di monitoraggio dei dati; sintesi del suo ruolo e struttura del reporting; dichiarazione di indipendenza dallo sponsor e dei conflitti d'interesse; indicazioni su dove reperire ulteriori dettagli del suo atto costitutivo, se non incluso nel protocollo. Se non è previsto alcun comitato di monitoraggio dei dati, riportare le motivazioni.
	21b	Descrizione di ogni eventuale analisi ad interim e delle linee guida per l'interruzione del trial, indicando chi è autorizzato ad accedere ai risultati intermedi e chi prenderà la decisione finale d'interrompere lo studio.
Eventi avversi	22	Azioni pianificate per la raccolta, valutazione, reporting e gestione delle segnalazioni, sia richieste che spontanee, degli eventi avversi e di altri effetti non previsti degli interventi in studio o relativi alla conduzione del trial
Auditing	23	Frequenza e procedure per effettuare l'audit sulla conduzione del trial, se previsto, specificando se tale processo è indipendente da ricercatori e sponsor
Approvazione etica	24	Azioni pianificate per richiedere l'approvazione del comitato etico
Emendamenti al protocollo	25	Azioni pianificate per comunicare rilevanti modifiche al protocollo (es. modifica dei criteri di eleggibilità, outcome, analisi statitiche) a chi di competenza (es. ricercatori, comitati etici, partecipanti, registri di trial, riviste, agenzie regolatorie)
Consenso o assenso	26a	Chi dovrà raccogliere e con quali modalità il consenso informato o l'assenso dei potenziali partecipanti al trial o dei loro rappresentanti legali (item 32)
	26b	Ulteriori disposizioni per il consenso alla raccolta e all'utilizzo di dati e campioni biologici dei partecipanti al trial in studi secondari, se applicabile
Riservatezza	27	Modalità per raccogliere, condividere e conservare le informazioni personali sui partecipanti potenziali e arruolati al fine di proteggerne la riservatezza prima, durante e dopo il trial
Disclosure sui conflitti di interesse	28	Conflitti d'interesse finanziari e di altra natura dei ricercatori responsabili dell'intero studio e di ogni centro partecipante
Accesso ai dati	29	Dichiarazione di chi potrà accedere al dataset finale del trial e disclosure di eventuali accordi contrattuali che limitano l'accesso ai ricercatori
Assistenza ausiliaria e post-trial	30	Disposizioni, se applicabili, per l'assistenza ausiliaria e post-trial e per l'indennizzo dei soggetti che hanno subito danni in seguito della partecipazione al trial
Policy di disseminazione	31a	Azioni pianificate da parte di ricercatori e sponsor per comunicare i risultati del trial a partecipanti, professionisti sanitari, pubblico e altri gruppi rilevanti (es. attraverso pubblicazioni, reporting in banche dati, altri accordi per la condivisione dei dati), indicando ogni eventuale restrizione alla pubblicazione
	31b	Linee guida per definire l'authorship e ogni eventuale utilizzo di *medical writer* professionisti

Sezione/Item	N° item	Descrizione
	31c	Eventuali azioni pianificate per garantire pubblico accesso al protocollo integrale, al dataset a livello di partecipanti e al codice statistico
Materiale per il consenso informato	32	Modulo di consenso e altra relativa documentazione consegnata ai partecipanti e ai loro rappresentanti legali
Campioni biologici	33	Azioni pianificate per la raccolta, la valutazione di laboratorio e la conservazione di campioni biologici destinati ad analisi genetiche o molecolari nel trial in corso e per l'utilizzo futuro in studi ancillari, se applicabile

Tabella 1: La Checklist dello SPIRIT Statement 2013, edizione italiana a cura della Fondazione GIMBE

In base alla checklist di sopra riportata, il trial clinico del presente elaborato è costituito dalle parti corrispondenti alle informazioni introduttive quali titolo, numero identificativo, disegno obiettivi, ma anche da sezioni relative ai partecipanti, interventi e *outcome*. In particolare, gli item che interessano il presente trial clinico vanno dal titolo (item 1) fino agli eventi avversi (item 22). Le sezioni relative all'etica e alla diffusione dei risultati sono escluse dal documento in esame, per questo motivo non lo si può considerare un protocollo clinico a tutti gli effetti.

Nonostante ogni sperimentazione scientifica necessiti di un proprio protocollo, la definizione è alquanto variabile tra ricercatori, sponsor e stakeholder. In particolare, lo SPIRIT 2013 interessa i trial clinici randomizzati, ma si può applicare a qualsiasi tipo di trial clinico indipendentemente dal disegno, dal tipo di intervento e dall'oggetto della sperimentazione[254]. SPIRIT 2013 prende in considerazione anche altri documenti di regolamentazione internazionali relativi ai trial clinici. Nello specifico, rispetta i principi etici della Dichiarazione di Helsinki, include gli item della *International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice* e integra la *Good Clinical Practice* fornendo informazioni aggiuntive sugli item chiave del protocollo. Inoltre, il documento aderisce anche ai requisiti di registrazione dei trial richiesti dall'OMS, dell'*International Committee of Medical Journal Editors*[255], e alle normative previste da *ClinicalTrials.gov* e dalla Commissione Europea. Molti item e l'utilizzo coerente di una terminologia fa affiancare lo SPIRIT Statement 2013 al CONSORT 2010 per la stesura di trial clinici e per questo motivo sono stati coinvolti anche i responsabili di altre iniziative rilevanti per i protocolli quali i registri di trial oltre a *Clinical Data Interchange Standards Consortium Protocol Representation Group*[256] e il software *Pragmatic Randomized Controlled Trials in Health-Care* (PRACTIHC Software tool)[257].

[254] An-Wen Chan, DPhil, et al. "SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials" in *Ann Intern Medicine*, 2013 Feb 5; 158(3): 200–207. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5114123/ [consultato il: 13/08/2019]
[255] http://www.icmje.org/ [consultato il: 13/08/2019]
[256] https://www.cdisc.org/news/new-protocol-representation-model [consultato il: 13/08/2019]
[257] https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(06)00237-X/fulltext [consultato il: 13/08/2019]

Infine, l'aderenza a SPIRIT 2013 fornisce e porge chiarezza sulle informazioni necessarie da inserire nei protocolli per la valutazione critica dei trial clinici. Risulta evidente che il confronto tra protocollo e report finali dei trial permette di visualizzare il *reporting* selettivo degli *outcome* oltre a eventuali modifiche all'*outcome* primario, dato che entrambi i documenti rispecchiano l'obiettivo originale del ricercatore. Tramite il miglioramento dei contenuti dei protocolli, della stesura e dell'implementazione, oltre a fornire una registrazione più immediata e una valutazione più chiara dell'efficienza dei trial, si contribuisce a migliorare anche la loro trasparenza a beneficio dei pazienti.

3.4. Analisi del testo di partenza

Nella presente sezione verrà realizzata un'accurata analisi del testo di partenza. Il discorso si svilupperà a partire dagli attori principali del testo, emittenti e destinatari, per proseguire verso una descrizione più dettagliata della struttura, comprensiva delle micro-fasi e dei sottodomini coinvolti, e delle caratteristiche lessicali e morfosintattiche del testo, fornendo esempi pratici reperiti dal testo in esame.

3.4.1. Gli emittenti

3.4.1.1. *ClinicalTrials.gov*

ClinicalTrials.gov è un archivio online contenente circa 314.162 studi clinici su soggetti umani volontari, condotti sia da privati che da enti pubblici, nei 50 Stati federali degli USA e in 209 paesi in tutto il mondo[258]. L'archivio online è sotto il controllo della *National Library of Medicine*[259] (NLM) con sede ai *National Institutes of Health* (NIH). La piattaforma è stata istituita nel 1997 a seguito del *Food and Drug Modernization Act* (FDAMA) attraverso cui il *Department of Health and Human Services*, con la collaborazione degli NIH, aveva sottolineato la necessità di stabilire un registro complessivo di tutti i trial clinici, privati o pubblici, condotti con il fine di provare l'efficacia di un farmaco per malattie o patologie che potessero minacciare la vita umana[260]. Con l'approvazione dell'*Amendments Act* della FDA (FDAAA) nel 2007 sono state inserite ulteriori disposizioni circa l'inserimento della pubblicazione dei risultati dei trial oltre a informazioni aggiuntive quali resoconto dei pazienti, *outcome* dello studio e eventi avversi. La versione che si può consultare oggi è frutto dell'aggiornamento avvenuto nel 2007.

[258] Home page del sito ClinicalTrials.gov. Disponibile al link: https://clinicaltrials.gov/ct2/home
[259] https://www.nlm.nih.gov/ [consultato il: 13/08/2019]
[260] ClinicalTrials.gov Background in Clinical Trials.gov. Disponibile al link: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background [consultato il: 13/08/2019]

Un'ultima lieve modifica alla norma relativa alla pubblicazione dei trial clinici e ai relativi risultati è stata definita nel 2016 con il fine di rendere più chiari gli *outcome* e di incrementare il tasso della loro pubblicazione[261].

L'obiettivo primario di *ClinicalTrials.gov* è fornire un accesso agevole ai pazienti, alle rispettive famiglie, agli specialisti in ambito sanitario e a ricercatori, affinché possano consultare tutte le informazioni relative a uno studio clinico riguardo un'ampia varietà di malattie o condizioni[262]. Nonostante il numero di trial registrati sia aumentato notevolmente negli ultimi anni, l'archivio non contiene tutti i trial che sono stati realizzati negli Stati Uniti poiché per alcuni tipi di sperimentazione non è previsto l'inserimento nel database, secondo la normativa vigente. Le informazioni relative ai trial sono fornite e aggiornate dallo sponsor o dallo sperimentatore principale direttamente su *ClinicalTrials.gov*. Nello specifico l'archivio mette a disposizione informazioni relative ai protocolli clinici tra cui: la malattia oggetto dello studio; il tipo di intervento (prodotto medicinale, comportamento o procedura studiata); titolo, descrizione e disegno dello studio; criteri di inclusione; luogo in cui viene condotto lo studio; contatti relativi ai centri che conducono lo studio e i link a altri siti[263] contenti informazioni rilevanti circa uno studio come *MedlinePlus*[264], per informazioni relative ai pazienti, o *PubMed*[265] per le citazioni o gli abstract di specialisti nel campo della medicina. Altri studi includono, inoltre, una descrizione dettagliata dei partecipanti allo studio, gli *outcome* e un riassunto degli effetti avversi.

Il portale *PubMed Central* (PMC) nel contesto dei trial si configura come una risorsa fondamentale poiché contiene, oltre agli articoli delle riviste specializzate in ambito medico, i cosiddetti *authors' manuscript* in cui, per esempio, si descrivono le motivazioni che hanno portato alla realizzazione del trial, quali sono stati i calcoli per gli *outcome* e quali sono stati i dettagli degli effetti sul paziente. Nel caso del trial in questione *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer* è presente il *manuscript* dell'autore[266] che descrive nei minimi dettagli i risultati ottenuti dal presente trial di fase III, avviato a seguito di

---

[261] ClinicalTrials.gov Background in Clinical Trials.gov. Disponibile al link: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background [consultato il: 13/08/2019]

[262] What's New in ClinicalTrials.gov. Disponibile al link: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/new [consultato il: 13/08/2019]

[263] Media/Press Resources in ClinicalTrials.gov. Disponibile al link: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/for-media

[264] https://medlineplus.gov/

[265] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

[266] Il relativo documento è consultabile al seguente link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699974/ [consultato il: 20/08/19]

un trial di fase II in cui gli sperimentatori sembravano aver dimostrato gli effetti curativi del *sorafenib* in pazienti affetti da cancro al seno. L'importanza attribuita alle presenti risorse online risiede nella pratica della *peer-review* (letteralmente "recensione dei pari grado"[267], quindi un giudizio operato dagli specialisti della comunità scientifica), ovvero nella modalità di valutazione qualitativa di contenuti a carattere scientifico in base all'applicazione di criteri come l'*impact factor* (IM)[268], un indice bibliometrico capace di valutare in linea di massima la rilevanza e l'autorevolezza di una rivista a confronto con altre riviste simili. Più l'*impact factor* sarà alto, maggiore sarà l'autorevolezza del testo. Tale strumento svolge un ruolo fondamentale nel garantire la credibilità e la visibilità di certe pubblicazioni di carattere scientifico, oltre a promuoverne il progresso tramite revisori con elevata reputazione nella loro esperienza scientifica[269]. Inoltre, come si riscontrerà in seguito, *PubMed Central* è una risorsa preziosa per la creazione del database terminologico diviso in domini del presente elaborato.

3.4.1.2. Lo sponsor: Bayer S.p.a.

Lo sponsor è la persona fisica o l'ente che si occupa della gestione e del finanziamento di un trial clinico e che possiede piena responsabilità dell'avvio della sperimentazione. Nel caso in questione lo sponsor del trial è la multinazionale farmaceutica Bayer®[270] fondata nel 1863 con sede a Leverkusen, in Germania. La mission di Bayer consiste nel migliorare la qualità della vita delle persone e la sua struttura prevede tre aree d'affari: *Pharmaceuticals*[271], *Consumer Health*[272] e *Crop Science*[273]. La divisione *Pharmaceuticals* si focalizza sui medicinali soggetti a prescrizione in settori quali la cardiologia, l'oncologia, la ginecologia, l'ematologia e l'oftalmologia, oltre a commercializzare mezzi di contrasto per la diagnostica. La divisione *Consumer Health* incentra la sua attività sui medicinali non soggetti a prescrizione medica, mentre la divisione *Crop Science* si sviluppa nell'area delle sementi, della protezione delle colture e del controllo dei parassiti. Pertanto, il business del Gruppo non abbraccia solamente i

[267] http://www.treccani.it/vocabolario/peer-review/
[268] A. De Robbio, L'Open Access come strategia per la valutazione delle produzioni intellettuali, 2009. Disponibile al link: http://eprints.rclis.org/14186/1/derobbio.pdf
[269] https://www.cnr.it/sites/default/files/public/media/doc_istituzionali/linee-guida-integrita-nella-ricerca-cnr-commissione_etica.pdf?v=04
[270] Bayer è un marchio registrato del gruppo Bayer AG https://www.bayer.com/ [consultato il: 20/08/2019]
[271] http://pharma.bayer.com/en/home/ [consultato il: 20/08/2019]
[272] https://www.bayer.com/en/consumer-health-division.aspx [consultato il: 20/08/2019]
[273] https://www.cropscience.bayer.com/ [consultato il: 20/08/2019]

medici, ma anche i veterinari, agricoltori e consumatori. Il Gruppo presenta e opera in tre ambiti strategici differenti e di primaria importanza[274]:

- Bayer S.p.a. riguarda le attività incentrate sulla salute dell'uomo e degli animali;
- Bayer Crop.Science S.r.l. opera nel settore delle colture, del giardinaggio, dell'igiene e della sanificazione ambientale;
- Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l. si occupa della produzione di specialità farmaceutiche, di prodotti cosmetici ad uso dermatologico e all'importazione, e per il confezionamento e la distribuzione di prodotti medicinali biologici.

La multinazionale, sin dalla sua fondazione, è sempre stata caratterizzata dall'intensa attività di ricerca condotta nei laboratori che l'ha portata ad espandersi in nuove aree del mercato, come nel settore farmaceutico. Infatti nel 1899 la società introdusse l'aspirina, ma le vengono attribuite la creazione anche di altri prodotti quali l'eroina, il prontosil, l'iprite, il tabun, il poliuretano, il policarbonato, la ciprofloxacina e il vardenafil[275]. Negli anni '90 la società affrontò i mercati globali tramite attività di fusione, acquisizione mirate e alleanze che la portarono presto a competere e a sperimentare nei mercati più innovativi, ad esempio nel segmento delle biotecnologie o della ricerca sul cancro. L'assetto che oggi propone coniuga l'innovazione dei settori farmaceutico, dei fertilizzanti, degli insetticidi, igienico e dei nuovi materiali sintetici[276].

Secondo le stime pubblicate sul *Mid-Annual Report* [277] della società, al 2018 la compagnia godeva di un fatturato pari a 46 miliardi di euro, con un'impennata registrata dalla divisione *Pharmaceuticals* in cui la vendita dei medicinali soggetti a prescrizione è aumentata del 3,9% per un totale di 4.422 miliardi di euro. Tuttavia, le stime per la fine del 2019 non saranno altrettanto positive dato che, a causa degli enormi danni causati dal cambiamento climatico, la divisione *Crop Science* ne ha fortemente risentito con un calo delle vendite pari al 3,1%[278].

---

[274] Profilo e Organizzazione in Bayer Italia. Disponibile al link: https://www.bayer.it/bayer-in-italia/profilo-e-organizzazione/ [consultato il: 20/08/2019]
[275] The Encyclopedia Britannica https://www.britannica.com/topic/Bayer-AG [consultato il: 20/08/2019]
[276] In "Overview" – "History" del sito Bayer Global. Disponibile al link: https://www.bayer.com/en/history.aspx [consultato il: 20/08/2019]
[277] Fonte disponibile in "Investor News" di Bayer Global: https://www.investor.bayer.de/en/nc/news/investor-news/investor-news/bayer-on-track-in-operational-business/ [consultato il: 20/08/2019]
[278] Second quarter of 2019: Bayer on track in operational business – Mid-Annual Report. Disponibile su Bayer Global al link: https://www.investor.bayer.de/en/nc/news/investor-news/investor-news/bayer-on-track-in-operational-business/

3.4.1.3. I collaboratori: Onyx Therapeutics

Onyx Therapeutics o Onyx Pharmaceuticals appartiene al gruppo Onyx® ed è un'azienda biofarmaceutica specializzata nel trattamento del cancro, con sede a San Francisco. Tramite la collaborazione con Bayer Health Care Pharmaceuticals l'azienda è riuscita a sviluppare con successo il Nexavar® (*sorafenib*), un farmaco con molecole di piccolo calibro approvato per il trattamento del cancro al fegato e del cancro ai reni in stadio avanzato. Il Nexavar® è stato testato anche in altre tipologie di carcinomi. Un esempio concreto di sperimentazione del *sorafenib* è costituito dal trial clinico che verrà tradotto nel presente elaborato. Alla società si riconosce anche la scoperta del Kiprolis® (*carfilzomib*), approvato dalla FDA nel 2012 e impiegato nel trattamento del mieloma multiplo, e dello Stivarga® (*regorafenib*) in collaborazione con Bayer e ancora in fase di sperimentazione, ma già in circolazione per il trattamento delle metastasi colorettali o gastrointestinali.
Nel 2011 Onyx® ha stretto un accordo con Bayer attraverso cui riceverà un 20% di royalty per ogni vendita netta di *regorafenib* in ambito oncologico[279]. A partire dal 2013 la società è stata formalmente acquisita da Amgen Inc[280], una delle aziende leader nel campo delle biotecnologie, per un totale di 10,4 miliardi di dollari[281].

3.4.2. I destinatari

Al livello più specialistico si collocano i testi di tipo descrittivo quali referti o cartelle cliniche (Gualdo e Telve, 2015: 305). Risulta evidente che, data l'elevata specializzazione che caratterizza la compilazione di un trial clinico, il registro *ClinicalTrials.gov* sia rivolto a un contesto sanitario statunitense, ma anche globale, nonché a persone con poteri decisionali in materia di prontuari terapeutici ospedalieri o di nuove sperimentazioni cliniche. Tuttavia, stando alle dichiarazioni del sito stesso illustrate nei paragrafi precedenti, il registro si prefigge di rendere le informazioni sui trial clinici più chiare e accessibili alla figura della *layperson*, che letteralmente indica il "profano", "la persona che non possiede una conoscenza specializzata o qualificata in una determinata materia"[282], nonostante debba attingere le

[279] Fonte disponibile al link: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1012140/000119312511268911/d242697d8k.htm [consultato il: 20/08/2019]
[280] https://www.amgen.com/ [consultato il: 20/08/2019]
[281] http://investors.amgen.com/news-releases/news-release-details/amgen-acquire-onyx-pharmaceuticals-125-share-cash?ID=1849611&c=61656&p=irol-newsArticle [consultato il: 20/08/2019]
[282] https://www.lexico.com/en/definition/layperson [consultato il: 20/08/2019]

conoscenze da altre o fonti o specialisti per comprendere il significato di molti termini. Tale intento è reso possibile dalle novità introdotte da internet e dal sistema **Open Access** (Accesso Aperto). Quest'ultimo consiste in una modalità di pubblicazione scientifica che incoraggia scienziati, ricercatori e studiosi a divulgare le proprie scoperte, rendendole liberamente accessibili alla comunità scientifica internazionale tramite deposizione del lavoro all'interno di un archivio aperto, come *ClinicalTrials.gov*, oppure pubblicando l'articolo su periodici ad accesso libero che offrono la fruizione gratuita di tali elaborati per chiunque ne sia interessato[283]. Il vantaggio di tale metodo risiede nell'immediata diffusione dei risultati di ricerche scientifiche, facendo ottenere maggiore visibilità all'attività scientifica. Ciò permette di arginare in parte il problema relativo alla mancanza di trasparenza dei trial clinici già menzionato. La *layperson*, quindi, designa il potenziale lettore di qualsiasi rivista o risorsa medica specializzata. Alla luce di quanto affermato, in una prospettiva della comunicazione sanitaria, il trial clinico si prefigge l'obiettivo di incrementare le conoscenze del lettore (funzione referenziale) su una determinata sperimentazione, ma anche di spingerlo verso un determinato comportamento (funzione conativa), ovvero di prestarsi come volontario per eventuali future sperimentazioni o di sostenere in qualche modo la ricerca clinica. In tal modo il prestigio dell'autore aumenterebbe fino ad affermarsi come un punto di riferimento nella comunità scientifica (funzione identificativa)[284].

Si può dunque dedurre che la comunicazione del presente trial avviene su più piani. Se si considera la distinzione emittente → destinatario, gli autori non solo esercitano un impatto sulla comunità scientifica o sui familiari dei pazienti o potenziali volontari, ma vi sarà anche un andamento inverso, destinatario → emittente poiché gli autori a loro volta vengono influenzati da pubblicazioni diffuse in precedenza, creando un *continuum* di informazioni e nuove prospettive. Sul piano specialista-non specialista, si riscontra la stessa tendenza, ovvero la comunicazione avviene sullo stesso piano di esperti, specialista → specialista, o su livelli diversi di conoscenza, specialista → non specialista.

3.4.3. La struttura del testo

Il trial clinico *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer* è stato avviato il 21 febbraio del 2011 ed è stato concluso il 20 ottobre del 2017. I dati aggiornati

[283]Fonte in Associazione italiana di endourologia sezione "Associazione": Disponibile al link: http://www.ieanet.it/ieanet/doc/cos_e-un-open-access-journal_ [consultato il: 20/08/2019]
[284] Jakobson, R. (2002), *Saggi di linguistica generale*, Milano: Giangiacomo Feltrinelli Editore.

risalgono al 6 novembre del 2018, mentre i dati reperiti per la stesura dell'*outcome* primario datano al 12 maggio 2014. Il documento è diviso in tre sezioni:

- *study details*;
- *tabular view*;
- *study results*.

La sezione relativa a *study details* fornisce una panoramica dello studio, descrivendo l'obiettivo primario del trial clinico in questione, quali sono i farmaci impiegati nella sperimentazione, il disegno dello studio, i bracci e il tipo di trattamento assegnato a ciascun gruppo e i criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti volontari. Inoltre, tale sezione presenta una parte più discorsiva relativa alla necessità di incentivare la ricerca sul cancro al seno, poiché il trial prende in esame proprio il *sorafenib* e la *capecitabina* per il trattamento del cancro alla mammella. È stata inclusa una sezione riassuntiva ma molto dettagliata sui tipi di valutazione e calcoli relativi agli *outcome* primari e secondari, con relativa spiegazione del calcolo statistico.

La *tabular view* comprende tutte le informazioni di *tracking* del trial quali le tappe in cui il trial ha subito un cambiamento (prima pubblicazione dei risultati, la data formale di inizio dello studio, la data effettiva di avvio, ecc...) con relativa descrizione degli *outcome* o del tipo di trattamento effettuato. Tale sezione ripropone sotto forma di cartella clinica ciò che è stato sommariamente descritto nella sezione precedente come tutte le informazioni relative alla descrizione dello studio. Nello specifico il trial randomizzato di fase III in questione testa l'efficacia e la sicurezza del *sorafenib* combinato con la *capecitabina*, in un braccio, in relazione con la *capecitabina* combinata col placebo nell'altro. Sono stati inclusi tutti i volontari maggiorenni che presentano qualsiasi tipo di tumore al seno HER2 negativo. Sono stati inclusi nello studio 537 partecipanti provenienti da 25 paesi. Infine, sono state incluse tutte le informazioni di carattere amministrativo quali il numero identificativo del trial (*NTC Number*), autorità di regolamentazione, sponsor e collaboratori.

La sezione *study results* illustra la divisione in bracci e il numero di partecipanti per ogni somministrazione del tipo di trattamento. Vengono inoltre forniti tutti i calcoli statistici degli *outcome* e la percentuale di partecipanti che hanno riscontrato una determinata reazione, sia benefica che avversa, al trattamento. In questa ultima sezione è possibile trarre conclusioni circa l'esito della sperimentazione. Nel caso del presente trial clinico, il trattamento sperimentale non ha superato la fase III a causa di eventi di tossicità acuta.

3.4.4. Multidisciplinarità

Come accennato nei paragrafi precedenti, il trial clinico rappresenta l'esempio più esaustivo di testo in cui si intrecciano diversi ambiti multidisciplinari e per il quale è richiesto che il *medical writer* competente abbia un livello adeguato di conoscenze anche in altre discipline[285]. Infatti, è possibile distinguere una serie di domini che non includono solamente l'ambito farmacologico, bensì anche quello oncologico, ematologico, relativo alla sperimentazione clinica vera e propria, terapeutico o diagnostico, e lambiscono settori come quello statistico, matematico e geometrico. Tale eterogeneità nei campi di applicazione è ciò che rende il trial clinico un genere a sé stante, che è impossibile ricondurre a una tipologia di testo già conosciuta. Le scienze matematiche sono permeate all'interno della struttura del testo poiché risultano indispensabili nel momento in cui bisogna stabilire l'efficacia o la tossicità di un farmaco sperimentale. Da qui sorge, tuttavia, la difficoltà legata al riconoscere il significato di un determinato elemento lessicale nel suo contesto, come affermava Magris (1992: 19) in merito all'aggettivo *significant* precedentemente riportato (2.8.). È a questo livello che il tradizionale distacco della medicina dalle scienze dure (Beniamen, 2015) viene meno: il trial clinico, poiché deve presentare gli effetti nel corso del tempo derivanti dalla somministrazione di un determinato farmaco, dovrà fare uso di supporti non-verbali, quali grafici e diagrammi, ma anche segni e simboli, per comprendere la reale entità della sperimentazione.

3.4.5. Caratteristiche lessicali e terminologiche

I trial clinici devono essere redatti e inseriti nell'archivio online con estrema rapidità. Ciò è in parte dovuto a compensare i lunghi tempi di attesa che intercorrono tra l'avvio e la conclusione della sperimentazione. Per tale motivo, è possibile riscontrare delle imprecisioni a livello di lingua che possono fuorviare il lavoro del traduttore. Tuttavia, dato l'ampio uso di termini appartenenti a più sfere di specialità, data la concisione (dovuta in parte alla velocità nella redazione del testo) e la necessità estrema di chiarezza e precisione volta a preservare la sicurezza di vite umane, la lingua impiegata è caratterizzata da un elevato grado di specializzazione in ambito tecnico-medico. L'assenza quasi assoluta di definizioni o spiegazioni dei termini che vengono impiegati suggerisce che la tipologia di destinatari si inserisce principalmente in una cerchia di esperti del settore. A questo tipo di destinatari si

[285] Gallarda, B.W. *A PhD and medical writing: A good match* in "Medical Writing", vol. 25 n. 2, giugno 2016.

rivela la natura fondamentalmente informativa del testo (*intention condition* citata in Sager et al. e riportata nel paragrafo 2.8). L'unica eccezione è costituita dalla sintesi fornita da NRES[286], *Department of Natural Resources & Environmental Sciences* dell'Illinois, in cui viene illustrata una panoramica sul cancro al seno e il trattamento, con relative definizioni del termine tecnico presentato:

A) The average survival of patients with breast **cancer that has spread to other parts of the body** (**metastasis**) is 2 to 3 years after diagnosis, and although a number of treatment options are available, including various chemotherapy agents, no single standard of care exists.
B) The study drug (Sorafenib) works by inhibiting certain pathways in the body that contribute to tumour growth and the formation of new **blood vessels** (**angiogenesis**).

La tendenza didascalica riscontrata della sezione sopra citata suggerisce che il tipo di destinatario a cui si sta rivolgendo l'autore è costituito dai pazienti o dalle famiglie di volontari che si sottopongono alla sperimentazione, ma anche che il tipo di autore presenta uno stile di gran lunga diverso rispetto alle altre sezioni del testo. Dunque, è possibile dedurre che il trial clinico in esame presenta diversi autori. Tuttavia, l'intento informativo emerge maggiormente nella sezione relativa agli *outcome measures* in cui vengono illustrati, con relative definizioni, gli *endpoint* primari e secondari con i criteri di progressione usati nei calcoli statistici. Ciò suggerisce che il ricercatore di un trial clinico possiede conoscenze diverse in materia di calcoli statistici e matematici, rispetto a qualsiasi professionista che deve applicare e, di conseguenza, valutare che il tipo di trattamento possa dare beneficio a un paziente. Di seguito si riportano alcuni esempi:

A) PFS **was defined** as the time from date of randomization to disease progression, radiological or death due to any cause, whichever occurs first.
B) DCR **was defined** as the proportion of participants whose best response was CR, PR, stable disease (SD) or Non-CR/Non-PD.
C) The EQ-5D **was** a generic Quality of life (QoL) based instrument validated in cancer populations.

Da notare come non vengano fornite definizioni del lessico di "base" appartenente alla sfera dell'oncologia (*locally advanced or metastatic breast cancer, solid tumors, lesions, chemotherapy*), della terminologia inerente a farmaci già approvati e in commercio

[286] https://nres.illinois.edu/

(*capecitabine, sorafenib, placebo, anthracycline* e *taxane*) e di termini statistici (*randomization*). Come si può riscontrare dal secondo esempio riportato nella lista precedente, il trial è ricco di acronimi e delle cosiddette *multi-word phrases* (2.8.), di recente introduzione e particolarmente efficaci nel designare concetti complessi:

A) A total scale score was calculated (range from 0 to 32), with higher scores indicating low symptomatology and reflecting a better **Health-Related Quality of Life** (HRQoL). The results on the **analysis of covariance** (ANCOVA) of time-adjusted **area under curve** (AUC) for the FBSI-8 score were reported.
B) At 154 sites in 22 countries, participants with histologically or cytologically confirmed **human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative adenocarcinoma** of the breast, and locally advanced or metastatic disease, were screened.

L'uso di acronimi e sigle è una strategia efficace per abbreviare nomi propri o di enti (Gotti, 1991: 195) in virtù del principio di sinteticità e chiarezza descritto nel paragrafo precedente. La presenza di acronimi e di sigle che compaiono nel corpo del testo sono numerose e si collocano in diversi ambiti specialistici. Tale tendenza è tipica del linguaggio della medicina e della farmacologia. Per questo motivo, di seguito verrà riportata una tabella comprensiva degli elementi abbreviati che compaiono nel trial in questione, suddivisi per ambito e con la relativa forma estesa.

Endpoint	PFS: Progression-free Survival OS: Overall Survival TTP: Time to Progression ORR: Objective Response Rate CR: Complete Response PR: Partial Response DCR: Disease Control Rate DOR: Duration of Response
Variabili e analisi statistiche	CIs: Confidence intervals ANCOVA: analysis of covariance AUC: area under curve VAS: Visual Analogue Scale (CV): Coefficient of variation
Enti, istituzioni, organizzazioni	ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group FDA: Food and Drug Administration

Misurazioni oncologiche	RECIST: Response Evaluation Criteria for Solid Tumors FBSI: Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast Symptom Index NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event
Biomolecole o cellule	WBC: white blood cell ALT: alanine aminotransferase AST: aspartate aminotransferase GGT: gamma-glutamyl-transferase DHPD: Dihydropymiridine dehydrogenase
Dispositivi medici e documentazione legale	CT: computer tomography MRI: magnetic resonance imaging ICT: Informed Consent Form

Tabella 2: Sigle e acronimi divisi secondo l'ambito di specializzazione

Inoltre, nel trial compaiono anche diversi eponimi in relazione ai metodi di trattamento o calcolo utilizzato come: *Kaplan-Meier estimates*, *Cox model* e *Cochran-Mantel-Haenszel method/test*.

Tralasciando le sigle già citate, il lessico è costituito soprattutto da nomi propri, che si riferiscono alle sostanze farmaceutiche, o a eventi di carattere oncologico. Nonostante l'alto grado di elementi appartenenti al dominio statistico, i lessemi più ricorrenti all'interno del testo sono *dose* (freq. 234), *capecitabine* (freq. 215), *sorafenib* (freq. 122) e *placebo* (freq. 101) le cui occorrenze sono state stimate utilizzando il *concordancer AntConc*[287].

3.4.6. Caratteristiche morfosintattiche

Da un punto di vista morfologico, predominano i verbi al *present perfect* e al *past simple*. Tale predilezione risulta in linea con la categoria *case-report* citata previamente in riferimento alla quale Maglie (2009) definiva "one of the few text genres in medical journals which tells a story" dato che l'obiettivo primario di questi testi è "to give an account of past events"[288]. Pertanto, il

[287] AntConc 3.4.4 è uno strumento per la ricerca terminologica e l'analisi di occorrenze, concordanze e collocazioni su singoli testi o corpora. Disponibile per il download su: http://www.laurenceanthony.net/software/antconc/ [consultato il: 22/08/19]
[288] Yuliia Lysanets, Halyna Morokhovets and Olena Bieliaieva. Stylistic features of case reports as a genre of medical discourse in Journal of Medical Case Reports, 2017; 11: 83. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346841/

passato viene impiegato maggiormente nella descrizione del tipo di trattamento effettuato sui pazienti:

A) Subjects who **have received** no prior taxane and anthracycline for the treatment of breast cancer (either in adjuvant, neo-adjuvant or metastatic setting).
B) A treatment cycle **consisted** of 21 days.

Le occorrenze del *present simple* sono invece limitate alla sintesi descrittiva riportata nella sezione introduttiva al trial:

> Data from a Phase IIb clinical study **suggests** that there **is** a role for the combination of Sorafenib and Capecitabine to treat locally advanced or metastatic breast cancer.

Vi è un uso esteso dei modali *will* e *must*. Riguardo al primo, *will* costituisce una peculiarità delle lingue speciali poiché non viene impiegato per esprimere il suo aspetto temporale ma per indicare l'inevitabilità di un fatto. Pertanto, nell'esempio (a) *will* tende ad assumere il valore di modale epistemico, che esprime il grado di certezza del parlante nei confronti della propria tesi, mentre nell'esempio (b) si definisce un'ipotesi legata alla realtà dello stato delle cose che potrebbe realizzarsi in futuro (Scarpa, 2008: 49):

A) However, despite advances in treatment of the early-stage disease, about 25-40% of patients **will** develop recurrence or spread to other parts of the body that is largely incurable.
B) During the weekly visits the subjects **will** be check for any side effects and blood draws **will** happen for the study on Day 1 of each cycle.

Di norma, l'uso di *will* nel presente trial viene impiegato per definire le fasi necessarie dell'intera sperimentazione, prima di passare alla procedura successiva. Da notare, inoltre, come nell'esempio (B) vi sia un errore nella forma del verbo che dovrebbe presentarsi al participio *checked*. Tale esempio di redazione imprecisa può essere connesso a fattori pratici, quali l'esigenza di pubblicare nel minor tempo possibile i risultati del trial clinico, o di carattere linguistico poiché è possibile che l'autore non presenti come prima lingua l'inglese, dato il carattere multicentrico del trial in esame (Cap. 1, 2, 3). Per quanto riguarda il verbo *must*, il verbo definisce generalmente i requisiti che devono possedere i volontari per arruolarsi al trial, quindi detiene una funzione prescrittiva:

A) Prior regimens **must** have included an anthracycline (eg, doxorubicin, epirubicin) and a taxane (eg, paclitaxel, docetaxel), either in combination or in separate regimens, in

either the neo-adjuvant/adjuvant or the metastatic setting or both, as either monotherapy or as part of a combination with another agent.

B) Subject **must** have received up to two prior chemotherapy regimens (adjuvant/neo-adjuvant treatments are considered one regimen), and no more than one prior regimen for advanced and/or metastatic disease.

Da un punto di vista sintattico, i verbi risultano esclusivamente alla terza persona, singolare o plurale, in cui predomina la diatesi passiva che suggerisce la neutralità e un'assenza di emotività e coinvolgimento dell'autore. Come afferma Trimble (1985) in Scarpa (2008: 46), la forma passiva è di solito degeantivata. Per questo motivo vengono impiegate forme statiche come il verbo *to be*. Tale fenomeno è classificabile (*Ibid*.) come un caso di *hedging*, dato che, omettendo il soggetto dell'azione, l'autore elimina ogni tipo di responsabilità che potrebbe ricadere sull'agente, sentendosi in questo modo più libero di diffondere informazioni (Trimble, 1985: 138):

A) Sorafenib tablets **were administered** orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine **was administered** orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria **were met** for a participant, capecitabine dose **was escalated** to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant. Placebo tablets matching with sorafenib **were administered** orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine **was administered** orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria **were met** for a participant, capecitabine dose **was escalated** to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.

Al principio di neutralità rispondono anche le forme impersonali. Nello specifico, nel testo sono presenti participi e gerundi in *-ing* i quali si configurano come una strategia molto efficace nel rendere la concisione del testo senza esplicitare l'agente:

A) Placebo tablets **matching** with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle.

B) The FBSI-8 was an 8-item questionnaire. Participants responded to each item **using** a 5-point Likert-type scale **ranging** from 0 (not at all) to 4 (very much). A total scale

score was calculated (range from 0 to 32), with higher scores **indicating** low symptomatology and **reflecting** a better Health-Related Quality of Life (HRQoL).

Inoltre, le forme impersonali in *-ing* permettono la creazione di enunciati di diversa natura e funzione sintattica, esprimendo rapporti di vario tipo quando impiegate in sintagmi nominali con funzione aggettivale o sostantivale e possono essere precedute da preposizioni come *by* o *with* (Scarpa, 2008: 45):

A) The time-adjusted AUC was calculated **by dividing** the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.
B) A total scale score was calculated (range from 0 to 32), **with** higher scores **indicating** low symptomatology and reflecting a better Health-Related Quality of Life (HRQoL).

Tuttavia, è bene esemplificare che il testo di partenza risulta quasi spoglio da un punto di vista strutturale-sintattico e preposizioni e congiunzioni sono pressocché inesistenti. Da qui ne deriva la struttura del periodo alquanto semplificata. Tale caratteristica risponde alle tendenze generali dei testi specialistici, ma risulta anche in conformità con la struttura del trial che è costituito prevalentemente da elenchi o tabelle. Per questo motivo, diversi elementi verbali vengono sostituiti dalla punteggiatura (a) o da simboli (b):

A) Measure Description**:** ECOG status 0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction**;** 1=Restricted in physically strenuous activity but ambulatory, able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work; 2=Ambulatory, capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours; 3=Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours; 4=Completely disabled.
B) Subject must have discontinued prior chemotherapy (including both targeted and biologic therapies), prior therapeutic radiation therapy, or prior hormonal therapy for locally advanced or metastatic disease >= 4 weeks (28 days) before randomization.

A questa sintassi “spoglia” corrisponde uno stile prevalentemente paratattico nella maggior parte dei casi, a parte alcune eccezioni, caratterizzata da frasi che non eccedono le due righe. Ancora una volta, la semplificazione della struttura del periodo risponde ai criteri di chiarezza e concisione, precedentemente illustrati, in funzione del contenuto del messaggio che l’emittente intende trasmettere. Dunque, nelle lingue speciali lo stile paratattico tende a

prevalere su quello ipotattico (Gotti, 1991). La strategia dell'enumerazione crea frasi "apparentemente instabili" dovuto alla dipendenza da frasi principali seguite da due punti:

A) Adequate bone marrow, liver and renal function within 7 days prior to randomization

In questo esempio, il verbo è implicito nella frase e ciò costituisce un'ulteriore difficoltà per la comprensione del testo. Da qui si riscontra la perdita del valore del verbo che non viene nemmeno presentato come "copula", ma scompare totalmente (2.8.2.1). Un'ulteriore semplificazione della sintassi è causa diretta del fenomeno della nominalizzazione, che Cortellazzo (1994) definisce "il tratto semantico più rilevante". La nominalizzazione, oltre a semplificare il periodo, ne comporta una schematizzazione, ottenendo vantaggi in termini di coesione testuale, poiché ne facilita la progressione (Gotti, 1991: 78). Come afferma Altieri Biagi (1974: 73), la conseguenza diretta della nominalizzazione è che la lingua dilata la funzionalità sintattica di sostantivi e aggettivi. Nel presente testo, l'impiego di tale strategia permette di esprimere i concetti con immediatezza e chiarezza, senza ricorrere a perifrasi o subordinate. Di seguito si riportano i sostantivi deverbali presenti all'interno del testo con la relativa frequenza.

Sostantivo deverbale	***Derivazione***	***Frequenza nel testo***
survival	to survive	12
growth	to grow	7
formation	to form	2
development	to develop	2
transformation	to transform	2
spread	to spread	8
combination	to combine	14
increase	to increase	24
appearance	to appear	9
reduction	to reduce	9
decrease	to decrease	9
shrinkage	to shrink	3
maintenance	to maintain	3
resection	to resect	2
recurrence	to recur	4
relapse	to relapse	4

termination	to terminate	3
progression	to progress	49

Tabella 3: Sostantivi deverbali nel testo di partenza

3.4.7. Caratteristiche testuali

Il testo di partenza si caratterizza prevalentemente per la sua funzione informativa (House, 1981) poiché incentrato sull'esposizione dei contenuti. Tuttavia, i testi non presentano distinzioni nette di tali funzioni, ma ne presentano diverse con maggiore o minore grado di intensità (*Ibid*.). Pertanto, il presente trial svolge implicitamente una funzione vocativa, in linea con gli obiettivi proposti da ClinicalTrials.gov, che si rivolge sia a esperti del settore, che devono applicare un determinato trattamento, sia a pazienti e familiari per conoscere la natura dei risultati e valutare un eventuale reclutamento a futuri trial. Secondo la teoria del "vincolo interpretativo" di Sabatini (1999: 140-150), l'autore, nell'atto della creazione della "materia base" (*Ibid*.) e della forma testuale, stabilisce quale margine di interpretazione vuole lasciare al lettore all'interno di una situazione comunicativa. In base a questo principio, Sabatini distingue i testi in:

- **rigidi** o molto vincolanti, in cui l'autore si aspetta che il destinatario interpreti il testo esattamente secondo l'intenzione comunicativa dell'emittente;
- **semirigidi** o mediamente vincolanti, in cui l'autore permette un certo margine di interpretazione in cui il destinatario si vede in parte sollecitato a integrare le informazioni con le proprie idee o conoscenze;
- **elastici** o poco vincolanti, in cui l'autore lascia piena libertà al destinatario permettendogli così di plasmare la materia da lui creata.

Alla luce della classificazione proposta, il trial in esame appartiene alla categoria dei testi rigidi, in cui solitamente si collocano i testi tecnico-scientifici e normativi (Sabatini, 1999: 140-150). Uno dei tratti più evidenti dei testi rigidi si manifesta sotto forma di ripetizioni di sostantivi in posizione ravvicinata o all'interno di uno stesso enunciato che, per motivi di chiarezza e precisione, non vengono mai sostituiti da sinonimi o pronomi:

> Per RECIST version 1.1, **progressive disease** was determined when there was at least 20% **increase** in the **sum** of diameters of the target **lesions**, taking as a reference the smallest **sum** on study (this included the baseline **sum**

> if that was the smallest **sum** on trial). In addition to a relative **increase** of 20%, the **sum** had demonstrated an absolute **increase** of at least 5 mm. Appearance of new **lesions** and unequivocal progression of existing non-target **lesions** was also interpreted as **progressive disease**.

A livello testuale, il trial presenta i tratti tipici delle lingue speciali e, in particolare della comunicazione scientifica. Il tipo di testo, *Phase III Trial*, e l'emittente, Bayer, sono chiaramente esplicitati. Come già accennato la coesione del testo è conferita principalmente dall'andamento dei contenuti, seguendo la progressione di *study detail*, *tabular view* e *study results*, anteriormente descritta. L'organizzazione delle informazioni è costituita in un primo momento dalla descrizione dello studio e dalle definizioni relative alle misurazioni degli *outcome* (corrispondenti alla sezione *study detail* e *tabular view*) e, in un secondo momento, dai commenti relativi agli *outcome* ottenuti comprensivi di dati. L'autore fa poco ricorso a connettivi logico-testuali o a forme di rimando, benché vi sia una certa presenza di congiunzioni e avverbi temporali presenti soprattutto nella parte descrittiva relativa agli *outcome measures*. Di seguito si riportano i connettivi suddivisi per categoria logica di appartenenza e accompagnati dalla loro frequenza nel testo:

Categoria di connettivi	***Connettivo***	***Frequenza nel testo***
Temporali	after	35
	from	68
	until	38
	when	10
	at the time	13
	prior to	9
	before	10
	within	15
	then	3
	later	27
Di gerarchia	in addition	6
Causali	therefore	2
Di modo	otherwise	1

Tabella 4: Connettivi presenti nel testo e divisi per categoria

La presenza esigua di connettivi, tuttavia, rimane in linea con le caratteristiche strutturali del testo che, come menzionato nel paragrafo precedente, presentano le informazioni

principalmente tramite tabelle. Pertanto, lo stile che si richiede è alquanto schematico e la progressione è fornita in primis dai titoli descrittivi di ogni casella. Secondo Varantola (1986: 15), la tendenza che si riflette in testi specialistici ad alto contenuto di informazioni, "privi" di una struttura sintattica o di connettori risponde ai requisiti della "*economy grammar*" citata in Halliday (1966) in cui la trasmissione del messaggio fa affidamento sulle conoscenze condivise di autore e destinatario: più il tasso di inferenza è maggiore, più la comunicazione si situa nel contesto di *expert-expert* (*Ibid*. 15).

3.5. Sintesi

Nel presente capitolo si è svolta un'analisi dettagliata del testo di partenza individuato per il presente elaborato, tramite una descrizione del genere testuale di appartenenza e delle caratteristiche formali. Si è adoperata una descrizione della comunicazione medico-sanitaria e si è illustrata la pratica del *medical writing*. In seguito a un'accurata ricerca, l'analisi ha tentato di delineare le caratteristiche del genere del trial clinico, ascrivibile alla categoria dei *case-report*. Dopo aver descritto nel dettaglio la struttura interna, gli emittenti e i destinatari, è stata fornita una panoramica delle caratteristiche lessicali, terminologiche, morfosintattiche e testuali del testo di partenza, riportando esempi concreti del trial in analisi. Tale procedura è risultata necessaria ai fini di individuare le strategie ottimali per la traduzione del testo, oltre a ottenere maggiore coscienza delle problematiche traduttive e dell'approccio al testo.
Nel capitolo successivo si provvederà alla descrizione della metodologia adottata, a priori e a posteriori del processo traduttivo, e delle risorse create a supporto del lavoro di documentazione e di traduzione del trial clinico in esame.

4. METODOLOGIA E RISORSE

4.1. Introduzione

Nel presente capitolo si illustrerà la metodologia adottata per la traduzione del trial clinico, oggetto del presente elaborato. Il discorso si articolerà fornendo in un primo momento le nozioni teoriche relative ai corpora, per definire in seguito le fasi che hanno caratterizzato il processo di creazione delle risorse a supporto della traduzione, presentata nel capitolo a seguire (Cap. 5). Oltre alla compilazione di corpora specializzati, la fase di creazione delle risorse si è incentrata anche sul reperimento di vocabolari, glossari, manuali e sulla consultazione di diversi portali e banche dati online.

4.2.Le risorse di riferimento: i corpora

4.2.1. La linguistica dei corpora

L'avvento del *world-wide web* e della conseguente possibilità di avere a disposizione una gran mole di dati in modo rapido hanno suscitato l'interesse di molti ricercatori nel campo della traduzione (Zanettin: 2002). Tale interesse si è sviluppato nella creazione di raccolte di testi in formato elettronico, chiamati corpora:

> [A] corpus is a collection of machine-readable authentic texts (including transcripts of spoken data) which is sampled to be representative of a particular language or language variety.
>
> (McEcnery et al. 2006: 5)

Nesselhauf (2005: 2) attribuisce a questa raccolta di testi un valore sistematico definendo il corpus come "a systematic collection of naturally occurring texts". In virtù di tale carattere "sistematico", ogni corpus è il risultato di una selezione guidata da criteri che debbano essere rappresentativi di una varietà del linguaggio, come lingua comune o speciale, scritta o parlata, o anche sottocategorie della lingua o fenomeni linguistici di particolare rilevanza interesse (Sorce, 2017: 28).

I computer e vari software di analisi di testi in formato digitale (*machine-readable*) hanno rivoluzionato il *modus operandi* dei traduttori i quali, in precedenza, avevano basato la propria ricerca prettamente nel reperimento di testi in formato cartaceo che rispecchiassero una

situazione comunicativa simile al TP e al TA (Zanettin, 2002), permettendo di immagazzinare enormi quantità di dati e di interrogare in maniera avanzata il contenuto di ogni testo (Sorce, 2017). Pertanto, per linguistica dei corpora si intende un "approccio metodologico basato sull'analisi di ampie raccolte di testi in formato elettronico progettate e costruite ad hoc" (Bernardini & Zanettin, 2000: 13).

Il carattere multidisciplinare della linguistica dei corpora fa sì che si intrecci con altri campi quali la lessicografia, la traduzione, la terminologia o l'insegnamento di lingue straniere (McEnery, T. et al., 2012: 227). L'analisi computazionale del linguaggio permette di svelare aspetti e usi di una lingua, circoscrivendo una porzione delimitata di un sistema linguistico o una varietà (lingua speciale), difficilmente individuabili in altro modo (Bhatia, 2002: 13). Come affermano McEnery e Wilson (2001) la rappresentatività è la caratteristica intrinseca di un corpus poiché si propone come campione per la comprensione e lo studio dell'intero sistema della lingua. Il disegno di un corpus, pertanto, è in un rapporto di dipendenza con ciò che vuole rappresentare e, a sua volta, il criterio di rappresentatività determina il tipo di questioni da sollevare e la generalizzazione dei risultati della ricerca (Biber, 1998: 246).
La metodologia relativa ai corpora non fa riferimento solo al modo in cui essi vengono creati, bensì anche al modo in cui vengono indagati. I nuovi software di analisi di testi in formato elettronico che svolgono una ricerca in maniera automatica o semi-automatica permettono di sfruttare le potenzialità del corpus in modo veloce e affidabile (Zanettin, 2002: 3).
I metodi e le strategie relativi all'indagine dei corpora verranno illustrati nei paragrafi a seguire.

4.2.2. Le tipologie di corpora

Esistono molteplici categorizzazioni per definire le tipologie di corpora. Nesselhauf (2005) opera una suddivisione in base alla varietà linguistica o lingua analizzata. Tra i parametri per la classificazione dei corpora proposta si riportano quattro delle categorie principali che coincidono con la suddivisione proposta da Sorce (2017):

- la generalità;
- la modalità;
- la cronologia;
- la lingua.

Ai fini del presente elaborato, la categoria della generalità costituisce la sezione più rilevante poiché vi rientrano i **corpora generali** o di riferimento (*reference* o *general purpose corpora*)

in contrapposizione con i **corpora specializzati**. Un corpus specialistico (o verticale) si configura come una raccolta di testi, relativamente di piccole dimensioni, orientata a una determinata varietà del linguaggio, ristretta a un dominio specifico, e include testi che presentano argomenti omogenei (per esempio la medicina), tipi o generi testuali o entrambi (Bernardini e Ferraresi, 2013). Contrariamente, il corpus generale o di riferimento è orientato a rappresentare tutti gli aspetti caratteristici della lingua, proponendosi come risorsa di riferimento per la descrizione di un sistema linguistico, e di norma include testi appartenenti a una gamma di domini che rientrano sia nel linguaggio scritto che in quello parlato (Aston, 1999: 240). Per questo presenta dimensioni maggiori rispetto ai corpora specializzati:

> "A general reference corpus is not a collection of material from different specialist areas - technical, dialectal, juvenile etc. It is a collection of material which is broadly homogeneous, but which is gathered from a variety of sources so that the individuality of a source is obscured unless the researcher isolates a particular text."

(Sinclair, 1991: 17)

Un corpus specializzato nel rappresentare una variante circoscritta della lingua, ovvero un genere, un registro o un contesto, viene costruito ai fini di individuare in modo accurato le caratteristiche che si differenziano dalla lingua comune, pertanto la sua definizione acquisirà significato solo in relazione a un corpus generale (McEnery et al. 2006: 60).
La suddivisione dei corpora secondo la categoria della modalità comporta la distinzione tra:

- corpus di scritto, che include testi della lingua scritta;
- corpus di parlato, che include testi della lingua parlata;
- corpus misto, come il British National Corpus (BNC), in cui rientrano testi scritti e trascrizioni.

(Nesselhaulf, 2005: 2,3)

Sempre in riferimento alla categoria della modalità Sorce (2017) include altre due tipologie di corpora rispetto a Nesselhauf (2005), ovvero lo *speech database*, che presenta campioni di lingua parlate in forma di segnale acustico con eventuale trascrizione, e il corpus multimediale, composto da testi scritti, video e audio.
Da un punto di vista cronologico si distinguono il corpus sincronico, che include testi di una particolare finestra temporale (es. Brown Corpus), e il corpus diacronico in cui i testi appartengono a diverse finestre temporali, reperiti con il fine di delineare un mutamento

linguistico nel tempo (*Ibid*.).

Infine, se si prende in considerazione la categoria della lingua si riscontrano i corpora monolingue, che contengono testi in una sola lingua e possono avere un carattere generale quanto specializzato (Aston, 1999: 293), o i corpora bilingue o plurilingue che contengono testi in diverse lingue. La categoria dei corpora plurilingue si suddivide in due ulteriori sottocategorie, i corpora comparabili e paralleli. Mentre un corpus comparabile si propone come una raccolta di testi in due o più lingue che condividono caratteristiche comuni, come il dominio, la tipologia testuale o il grado di specializzazione (Bowker e Pearson 2002: 93), un corpus parallelo o (di traduzione) è costituito da testi in una determinata lingua A e dalla corrispettiva traduzione in lingua B. In quest'ultima tipologia di corpora i testi vengono di norma allineati per segmenti o frasi in modo tale da facilitare il recupero di elementi equivalenti in testi paralleli (Zanettin, 2001).

Tuttavia, un corpus non è in grado di fornire una rappresentazione esaustiva di tutte le varietà di una lingua sia per gli ingenti costi derivanti dalla raccolta dati (Sharoff, 2006: 63), sia, e in particolar modo, per l'enorme quantità di registri e varietà che andrebbero inseriti in proporzione al loro utilizzo e al loro grado di diffusione. Pertanto, un corpus sarà tanto più rappresentativo di una lingua in generale quante più fonti eterogenee presenterà al suo interno (Biber, 1993; 244). Ciò non toglie che i corpora siano diventati strumenti indispensabili per l'analisi linguistica che caratterizza i processi traduttivi:

> While corpora and corpus processing software are only mentioned in passing, and not focused upon explicitly, they would clearly belong here [in multilingual technology tools], since they can and indeed have been used to provide (or add to) dictionary-like insights about word meaning and use, to extract terminology, to produce contextually appropriate target texts through concordance browsing and to improve competence in a foreign language.
>
> (Bernardini e Ferraresi, 2013)

Dunque, da una prospettiva traduttiva, il corpus offre la possibilità di attingere informazioni di diversa natura, permettendo in questo modo a traduttori che non condividono la madrelingua dei testi in analisi di produrre TA più "naturali" (Zanettin, 2001: 191). L'ambito della traduzione costituisce, quindi, un terreno fertile per l'applicazione di corpora poiché permette di identificare tratti stilistici, idiosincratici o convenzioni specifiche legate al registro o al genere testuale tramite l'analisi dei corpora, sia specializzati che generali (Bernardini, 2006: 17).

Inoltre, tali raccolte di informazioni infondono maggiore sicurezza (*reassurance value*) al traduttore che deve operare scelte e strategie precise (Varantola, 2000: 172). I corpora monolingue specializzati, o di specialità, costruiti dall'utente si presentano come strumenti fondamentali nel processo traduttivo dato l'elevato grado di specializzazione e di autorità (Aston, 1999: 292). Infatti non solo si rivelano utili nella produzione di una traduzione di migliore qualità (Pearson, 1998), poiché in grado di fornire dati circa la densità lessicale e concordanze affidabili (Aston, 1999: 304), e ad elaborare una terminologia corretta (Pearson, 1998), ma anche di verificare "la frequenza e l'accettabilità" di proposte traduttive tenendo in considerazione il grado di distribuzione all'interno di generi e tipi testuali diversi (Mikolič Južnič, 2012: 109).
Dunque, l'utilizzo dei corpora nella traduzione specializzata riveste un ruolo di estrema importanza sia nel processo di acquisizione di competenze scientifiche, ma soprattutto nella raccolta e selezione di informazioni di carattere terminologico e fraseologico (Kübler, 2002). Si ricorda infatti che la traduzione delle lingue speciali esige una conoscenza approfondita da parte del traduttore di aree del sapere con elevato grado di specializzazione (Cap. 2).

Infine, il grado di conoscenza del traduttore specializzato in un determinato ambito si prefigura come una caratteristica essenziale nella compilazione dei cosiddetti corpora *ad hoc*. I corpora *ad hoc*, chiamati anche *do-it-yourself* (DIY), vengono realizzati manualmente per un determinato incarico di traduzione o per risolvere un determinato problema traduttivo (Aston, 1999: 300). Poiché la creazione e la consultazione di corpora manuali può richiedere un maggiore dispendio di tempo rispetto ad altri metodi, quali la consultazione di glossari o dizionari (Bernardini e Ferraresi, 2013), tali corpora tendono ad essere di dimensioni ridotte. Ad ogni modo, la dimensione dipende dal tipo di incarico e dalle esigenze del traduttore. Durante la compilazione di tale corpus, il traduttore deve possedere un grado di conoscenza del dominio che gli permetta di ricercare e selezionare fonti autorevoli, dato che il WWW si configura come una risorsa dinamica di testi che possono provenire da fonti incerte (Aston, 1999: 304). Secondo Aston (1999: 306) i corpora *ad hoc* inoltre presentano diversi vantaggi poiché:

- il traduttore li percepisce come una risorsa più familiare, dato che i testi inclusi nel corpus sono stati consultati e selezionati direttamente dall'utente;
- semplificano il processo di interpretazione dei dati provenienti dalle concordanze;
- contribuiscono a creare ipotesi traduttive più naturali che si basano su strategie *bottom-up* (un approccio dal "basso verso l'alto").

Infine, si tratta di corpora "aperti" poiché il traduttore può decidere di aggiungere materiale a sua discrezione (Zanettin, 2002: 4) e vengono compilati *on the fly* (Aston, 1999: 291). La compilazione dei corpora ad hoc si costituisce come una pratica di estrema importanza poiché fornisce prove concrete sull'adeguatezza delle intuizioni del traduttore o al contrario, smentisce le ipotesi di traduzione, permettendo l'individuazione di termini o collocazioni più adeguati in un determinato contesto (Varantola, 2002: 175).

4.2.3. Costruzione dei corpora e criteri di selezione

Nonostante i corpora abbiano provato il loro potenziale come risorsa fondamentale al servizio del traduttore, ciò non toglie che possano presentare dei limiti. Vi sono casi in cui i corpora *ad hoc* di dimensioni esigue forniscono prove insufficienti o inesistenti per valutare dati linguistici, e casi in cui i corpora di riferimento, di dimensioni maggiori, producono una mole troppo importante di prove, che risultano difficili da selezionare (Bernardini e Ferraresi, 2013). Per far fronte a questi limiti, si devono complementare i vantaggi apportati da un corpus manuale con uno creato in modo automatico (*Ibid*. 2013). Tale strategia è stata implementata ai fini del presente elaborato.

Dato l'elevato grado di specialità, i domini di interesse e il genere non convenzionale di *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer*, si è deciso di creare corpora basandosi sull'estrazione dei termini più rilevanti del testo di partenza. Tale scelta è stata vincolata dalla natura ultra-specialistica del testo a cui si accompagna una struttura sintattica lineare ed estremamente rigida del TP. È dunque possibile dedurre l'importanza cruciale che riveste la terminologia nel TP la quale acquisisce maggiore interesse dati i diversi domini di specialità che vengono presentati (Cap. 3).

Il testo di partenza è stato consultato e analizzato tramite il *concordancer AntConc* (Cap. 3.4.5.), un software che permette di individuare i pattern delle parole, in un testo o in un corpus, e tramite l'osservazione della posizione che ricoprono in determinati contesti è possibile delineare dati relativi alla frequenza e all'uso. Tale programma inoltre permette di ricercare una specifica sequenza di caratteri, parole intere, parti di una parola o una frase. L'analisi del testo, o corpus, può avvenire tramite diversi strumenti disponibili su *AntConc*:

- il *Concordance Tool* permette di ricercare la parola o il sintagma nel loro contesto specifico (KeyWord in Context – KWIC);

- il *Concordance Plot Tool* mostra tutte le occorrenze della parola all'interno dei testi sotto forma di un grafico a codice a barre che permette di individuare l'esatta posizione dell'elemento ricercato all'interno dei testi;
- il *File View Tool* mostra la parola in analisi all'interno del testo specifico in cui compare;
- i *Clusters/N-Grams* mostrano i gruppi di due o più parole (*clusters*) che si ripetono di frequenza e nello stesso ordine e gli *n-grams* ricercano *n* parole sotto forma di gruppi;
- i *Collocates* determinano le collocazioni di una determinata parola tramite i parametri MI o T-score;
- la *Word List* opera un conteggio di tutte le parole presenti nel corpus ordinandole per frequenza. Vengono inoltre evidenziati i *types*, ovvero tutte le parole diverse all'interno del corpus, e i *tokens*, ovvero il numero totale di parole all'interno del corpus o testo;
- la *Keyword List* permette di identificare le parole inusualmente frequenti nel corpus rispetto ad un altro di riferimento.

Ai fini dell'estrazione terminologica del testo di partenza sono stati impiegati in particolare gli strumenti *Word List*, *Keyword List* e *Cluster/N-grams* (generati da 2 a 5), verificando l'attendibilità dei termini estratti con il *Concordance Tool*. Tale estrazione è stata guidata, in alcuni casi, dall'intuizione e dalla conoscenza della materia. In definitiva, sono stati estratti 26 *candidate terms* particolarmente rappresentativi del testo in analisi (Baroni e Bernardini, 2004).

Termini candidati EN
total daily dose
capecitabine
sorafenib
placebo
tablets
randomization
disease
target lesions
nexavar
drug
participants
treatment
tolerability criteria
breast cancer

disease radiological progression
cycle
sum of diameters
analysis
tumor
adverse events
outcome
escalated to
administered orally
metastatic disease
arm
locally advanced

Tabella 5: Termini più rappresentativi del TP estratti tramite AntConc

Per il presente elaborato sono stati costruiti due corpora: due corpora specializzati in italiano, uno costruito *ad hoc* e uno automatico. Per la selezione dei testi sono stati mantenuti i seguenti criteri:

1. **Definizione del dominio**: data la presenza di diversi ambiti di specialità nel TP, è stata stilata una gerarchia di domini in cui i testi di carattere oncologico avessero la precedenza su altri, per esempio, di carattere farmacologico. La ricerca non è stata circoscritta al cancro al seno, malattia trattata nel trial clinico in esame, sia per l'impossibilità di reperire un numero sufficiente di testi in tale ambito, dovuta: a) alla difficoltà nel reperire testi da fonti autorevoli che si rivolgessero al destinatario adeguato (comunicazione *expert-expert*, Cap. 3); b) a problemi relativi al copyright, e c) per ottenere uno spettro più ampio del dominio oncologico. Tale scelta è ulteriormente giustificata dal fatto che i farmaci sperimentati nel trial clinico sono comunemente impiegati nel trattamento di altri tipi di forme tumorali (cancro gastro-intestinale o renale), mentre la sperimentazione in esame tratta nello specifico l'applicazione di farmaci già conosciuti in altre malattie target. Quando reputati di estrema rilevanza, sono stati inclusi testi che si discostavano dal tema oncologico ma che risultavano di particolare interesse in ambito farmacologico o biochimico, in cui i processi descritti si presentavano particolarmente affini a quelli descritti nel TP. Il processo di selezione e "scrematura" di testi è risultato fondamentale per la costruzione dei corpora, in cui, inoltre, si è rivelato di estrema utilità il portale degli NIH, *PubMed Central* (Cap. 3).

2. **Attendibilità delle fonti**: tale criterio è risultato fondamentale per attuare l'operazione di "scrematura" e ottenere un corpus di qualità specializzato. Per il corpus *ad hoc* sono stati selezionati articoli di ricerca scientifica o *case-reports* interamente reperiti attraverso il portale *PubMed Central*. Tale scelta mi ha permesso di escludere a priori tutte le fonti considerate non autorevoli o meno autorevoli, poiché gli articoli e riviste presenti sul portale sono state accuratamente revisionate e valutate da esperti e ricercatori nel settore. Un ulteriore criterio di esclusione è stato il tema oggetto dell'articolo nel caso proponesse informazioni non rilevanti ai fini del presente elaborato (ad esempio report annuali contenenti l'incidenza di una determinata patologia o articoli relativi allo sviluppo di una patologia nel corso dei secoli). Per il corpus automatico sono state escluse le fonti ritenute non autorevoli (ad esempio www.mypersonaltrainer.it o www.iobenessere.it) o fonti autorevoli che fornivano testi di carattere prettamente divulgativo, come la Fondazione Veronesi, non in linea quindi con il destinatario target e l'intenzione del testo.
3. **Genere testuale**: il presente criterio è stato mantenuto in forma minore rispetto agli altri, data la difficoltà di reperire trial clinici non tradotti e redatti da ricercatori la cui prima lingua fosse l'italiano. I trial clinici inclusi sono stati realizzati principalmente da centri di oncologia, istituti di ricerca o università italiane. Nel corpus manuale, in un paio di occasioni sono stati inseriti trial dell'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA (*Italian Medicines Agency*, Cap. 1). Tale parametro su cui si intende basare in parte l'analisi del corpus risponde a esigenze prettamente di carattere terminologico, ma anche a individuare come le convenzioni del testo si realizzino nello stesso genere in italiano.

La fase di definizione del dominio di ricerca e della tipologia testuale da inserire nel corpus costituisce la tappa fondamentale per la creazione dello stesso e di norma non risulta un'opera banale e di semplice attuazione (Gandin, 2009: 143). La scelta della grandezza dei corpora utilizzati nel presente elaborato è stata vincolata da fattori quali la difficoltà di reperire testi rilevanti al dominio di specializzazione che fossero effettivamente reperibili e al tempo a disposizione per selezionarli, "ripulirli" da elementi superflui e inserirli nel corpus. Per questo motivo il numero di testi inclusi è alquanto ridotto (circa 30). Tuttavia, tale problematicità verrà ampiamente illustrata nei paragrafi a seguire. Contrariamente alla percezione condivisa, un corpus di maggiori dimensioni non è necessariamente migliore di un corpus di dimensioni ridotte (Bowker & Pearson, 2002: 45-46). Come afferma Varantola (2002: 174), si può

prediligere l'adeguatezza e il *fit for purpose* alle dimensioni. Infatti se un corpus viene compilato in modo adeguato può fornire prove affidabili riguardo comportamenti linguistici e specifiche convenzioni testuali e, in particolar modo, informazioni di carattere terminologico (Zanettin, 2002: 2).

A seguito dell'estrazione terminologica previamente illustrata, la creazione del corpus monolingue è stata affrontata su due piani diversi, una creazione manuale e una automatica, con il fine di ottenere un corpus più esteso e rappresentativo possibile.

4.2.3.1. Corpus monolingue specializzato manuale

In primis, è stata avviata la procedura di creazione del corpus automatica. I termini estratti dal testo di partenza tramite *AntConc* sono stati inseriti nel browser di ricerca avanzata di *PubMed Central*[289]. Tale barra di ricerca permette di ricercare terminologia specifica, inserendo il termine inglese e applicando il filtro di ricerca "language field". I risultati prodotti dalla ricerca rintracciano abstract in inglese di articoli medico-scientifici redatti da medici o ricercatori in italiano. Tale procedura ha permesso non solo di consultare articoli di interesse per il presente elaborato nella lingua inserita, in questo caso l'italiano, ma anche di individuare i diversi traducenti del termine inserito nella ricerca. Occorre specificare che quando il termine candidato non ha prodotto risultati, o nessun risultato *open access*, l'input è stato lievemente modificato in base a intuizioni e conoscenze personali dell'occorrenza di determinate parole all'interno del dominio in esame (per esempio "*was escalated to*" non produceva alcun risultato, perciò l'input generato è stato convertito in "*dose escalation*").

[289] La sezione è consultabile in "Advanced" nella home page del sito. La pagina è consultabile al seguente link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced

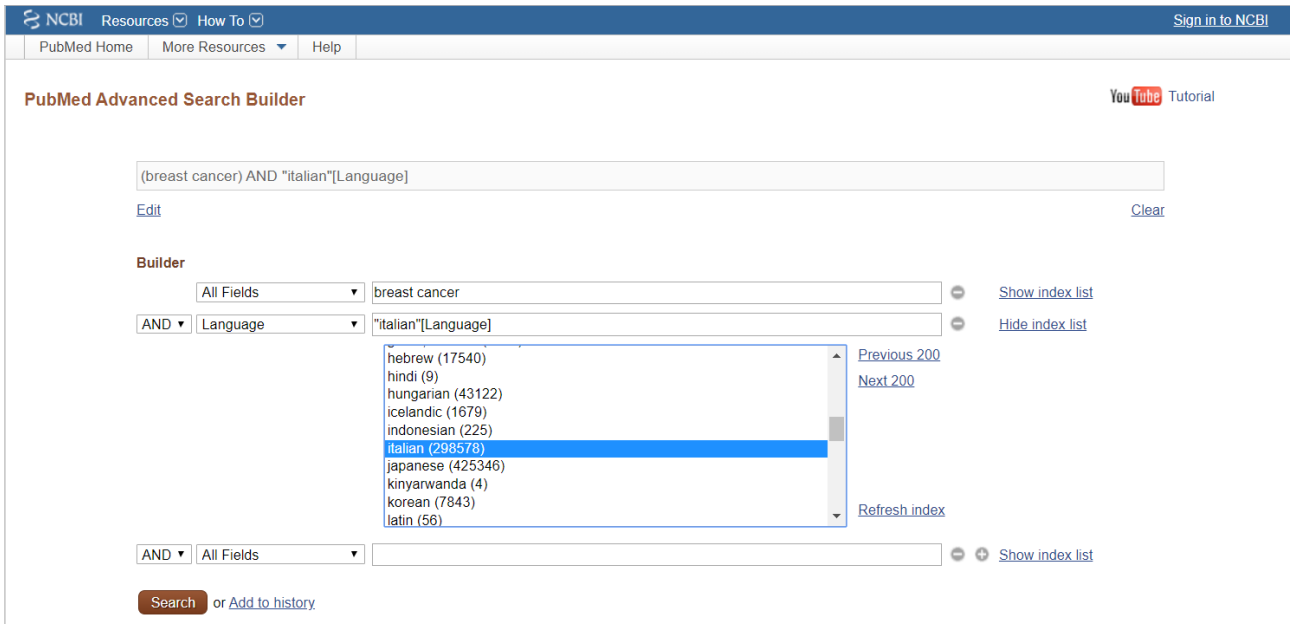


Figura 13: Schermata relativa alla ricerca avanzata del portale PubMed Central

Pertanto, il portale di *PubMed Central* si è rivelato una risorsa fondamentale per il reperimento di testi. Tali documenti infatti si contraddistinguono per l'elevata autorevolezza degli articoli individuati poiché il loro inserimento nella piattaforma passa necessariamente per un processo di revisione e selezione da parte degli esperti.

I testi reperiti provengono da riviste o volumi medici specializzati quali:

- *La Clinica Terapeutica*[290]: rivista bimestrale fondata nel 1951 dal Direttore dell'istituto di Idrologia Medica dell'Università di Roma "La Sapienza", Mariano Messini (1901-1980). La rivista pubblica articoli in lingua italiana e inglese per promuovere la conoscenza scientifica in ambito medico e chirurgico. Di particolare interesse risultano articoli su sperimentazioni cliniche e terapeutiche. Tra gli elaborati presi in considerazione si distinguono articoli, atti statutari e congressuali, casi clinici, editoriali, linee-guida, medicina basata sulle evidenze (ECM), notiziari, opinioni e ipotesi, protocolli, rassegne, resoconti, revisioni sistematiche e meta-analisi, schede tecniche, supervisioni, trial epidemiologici-clinici-terapeutici;
- *Infezioni in Medicina* (*InfezMed*)[291]: rivista trimestrale *open access* di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive pubblicata dal 1993 da Edizioni Medico Scientifiche (EDIMES). La rivista mette a disposizione

[290] https://www.clinicaterapeutica.it
[291] https://www.infezmed.it/

articoli, rassegne, casi di studi clinici e trial clinici nell'ambito delle malattie infettive. La rivista è dedicata in particolare a infettivologi, microbiologi e chemioterapisti, ma anche a clinici internisti quali pediatri, pneumologi a chirurghi;

- *Reumatismo*[292]: rivista *open access* ufficiale della Società italiana di reumatologia (SIR). Dal 1949 la società pubblica trimestralmente abstract, atti dei congressi e articoli in ambito reumatologico. Attualmente la rivista è al 71esimo volume pubblicato. La rivista è disponibile su *Medline*[293] ed *Embase*[294];
- *Giornale Italiano di Cardiologia*[295]: rivista mensile e organo ufficiale in lingua italiana dell'*Italian Federation of Cardiology* e della Società italiana della Chirurgia Cardiaca. La rivista pubblica sia a scopo informativo che educazionale editoriali, rassegne e articoli sulle più recenti acquisizioni in campo cardiologico, oltre a risultati di studi epidemiologici e osservazionali, casi clinici, *case studies* di diagnostica, valutazioni in materia di politica sanitaria ed economica;
- *Edizioni Minerva Medica*[296]: società editoriale costituita nel 1934 a seguito del successo riscosso dalla gazzetta settimanale per il medico pratico *Minerva Medica*, le cui prime pubblicazioni risalgono al 1909. La società realizza libri e pubblica circa una quarantina di riviste scientifiche recensite nei più autorevoli indici bibliografici. Grazie all'intenso lavoro di collaborazione tra medici universitari ed ospedalieri, la società è riuscita ad esportare la conoscenza della scienza medica italiana in un contesto internazionale. Al momento si propone come punto di riferimento della letteratura scientifica per tutte le specialità della medicina e della chirurgia;
- *Recenti Progressi in Medicina*[297]: rivista mensile di medicina interna fondata nel 1964. Pubblica articoli di ricerca e di esperienze cliniche e assistenziali in istituti e aziende sanitarie con lo scopo di offrire una panoramica integrata al paziente dei problemi relativi alla salute e alla malattia. Ogni articolo è selezionato con cura per evitare il rischio di diffondere informazioni errate che possano influenzare negativamente l'atteggiamento di coloro che si vogliono approcciare alla conoscenza medica. La rivista è indicizzata in *Medline*, *Embase* e *Scopus*[298];

[292] https://www.reumatismo.org/index.php/reuma/index
[293] https://medlineplus.gov/
[294] https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research
[295] http://www.giornaledicardiologia.it/
[296] https://www.minervamedica.it/it/index.php
[297] http://www.recentiprogressi.it/index.php
[298] https://www2.scopus.com/

- *Epidemiologia & Prevenzione*[299]: la rivista della Cooperativa "Epidemiologia & Prevenzione" viene fondata nel 1976 ed oggi si propone come organo dell'Associazione italiana di epidemiologia. La rivista riunisce ricerche epidemiologiche e studi di prevenzione e interventi svolti dalla sanità pubblica in Italia e si occupa della diffusione di tali ricerche al pubblico internazionale. In particolare, le informazioni riguardano la metodologia statistica ed epidemiologica a cui si associano la solidità delle interpretazioni dei risultati. La rivista è indicizza in *Medline*.

Il criterio del genere testuale non è stato rispettato per la creazione del corpus manuale, data l'impossibilità di reperire testi in modo sufficientemente rapido che si avvicinassero al testo di partenza in quanto a genere testuale. Infatti i trial clinici vengono redatti quasi esclusivamente in lingua inglese poiché vengono realizzati in più centri e in paesi diversi, oltre a essere inseriti in database internazionali e, per essere accessibili a tutti, devono essere presentati in lingua inglese poiché considerata la lingua franca contemporanea (Cap. 1 e 2). Tuttavia, ciò non esclude che vi siano trial autentici in italiano. Come si potrà riscontrare in seguito, sono presenti trial in italiano "originali" reperibili sul sito dell'AIFA, che vengono tradotti in inglese e pubblicati sul portale dell'EMA, o su altre associazioni di carattere oncologico come l'AIOM o l'AIRC. Da qui risulta evidente come la traduzione di un trial clinico può sì essere utile come informativa al pubblico, ma può anche fungere da risorsa di diffusione della ricerca a livello internazionale. Tuttavia, come verrà illustrato in seguito un punto a sfavore dei trial clinici italiani risiede nella difficoltà di reperimento e consultazione poiché vengono spesso inseriti in database protetti o non sono strutturati in modo funzionale per una possibile consultazione, come dimostrano i protocolli clinici pubblicati sul sito dell'EMA.

Lo spettro del genere testuale dunque è stato allargato per poter raccogliere una maggiore quantità di testi in italiano, procedura atta ad accrescere la disponibilità di terminologia specialistica. In alcune occorrenze anche il dominio si è discostato dall'argomento principale del testo di partenza qualora terminologia particolarmente rilevante per il TP risultasse di fondamentale interesse per la traduzione. Tale scelta è emersa dalle diverse sfaccettature disciplinari del testo di partenza. Ho ritenuto infatti che includere testi che presentassero le stesse proteine in esame durante determinati processi o farmaci impiegati nel trattamento di diversi tipi di cancro potesse conferire un valore aggiunto al corpus affinché potesse rappresentare un valido strumento di estrazione e resa terminologica. L'utilizzo pratico del corpus *ad hoc* è stato, inoltre mirato anche allo studio del registro e del tono di testi specializzati

[299] http://www.epiprev.it/

in ambito oncologico. L'utilizzo dei corpora infatti comporta l'acquisizione di nuove nozioni della lingua e della cultura d'arrivo a livello pragmatico e stilistico e non si limita alla conoscenza lessicale-terminologica (Maia, 2002: 227-228). Tuttavia, occorre ricordare che nel testo di partenza del presente elaborato la terminologia riveste un ruolo primario di importanza, in virtù anche del lavoro di rappresentazione terminologica che avverrà nei capitoli a seguire. Infine, si specifica che non tutte le riviste sopra citate sono *open access* ma richiedono una sottoscrizione a pagamento. Ciò in parte giustifica il numero esiguo di testi reperiti, che ammonta a 34. All'interno di tale numero sono presenti anche abstract di articoli o casi studio particolarmente affini al TP qualora presentassero elementi fondamentali per la traduzione.

Le caratteristiche strutturali del corpus italiano ad hoc sono riassunte nella presente tabella:

Corpus italiano ad hoc	
Numero di parole	118.454
Numero di testi	34
Numero di testi provenienti da La Clinica Terapeutica: 4 Numero di testi provenienti da InfezMed: 2 Numero di testi provenienti da Reumatismo: 4 Numero di testi provenienti da Recenti Progressi in Medicina: 12 Numero di Testi provenienti da Giornale italiano di Cardiologia: 4 Numero di testi provenienti da Epidemiologia & Prevenzioni: 4 Numero di testi provenienti da Edizioni Minerva: 4	

Tabella 6: Numero di parole e fonti del corpus ad hoc

4.2.3.2. Corpus monolingue specializzato con *BootCaT*

Per ottenere un corpus di dimensioni maggiori, è stata attuata una procedura di compilazione di un corpus automatico. La creazione automatizzata del corpus è stata realizzata tramite *BootCaT*[300], un software che permette di reperire testi in modo semi-automatico tramite l'inserimento di informazioni da parte dell'utente in più tappe (Bernardini e Ferraresi, 2013: 7). In un primo momento, i termini candidati sono stati estratti (*seeds*) dai testi reperiti manualmente tramite il *concordancer Antconc* e le rispettive funzionalità quali *Keywords List*, *Cluster/N-grams* (generati da 2 a 5) e *Word List*.

[300]Disponibile per il download: https://bootcat.dipintra.it/ [consultato il: 13/09/19]

Seeds inseriti su BootCaT
pazienti con carcinoma
trattamento
capecitabina
carcinoma della mammella
chemioterapia
screening
dose
tumore della mammella
farmaco
efficacia
diagnosi
tossicità
placebo
popolazione

follow up
sopravvivenza libera da progressione
eventi avversi
linfonodo sentinella
randomizzati
termini di sopravvivenza globale
sorafenib
in doppio cieco
studio di fase III
in associazione a
malattia
HER2
somministrazione
pazienti trattati con
pazienti affetti da

Tabella 7: Seeds estratti da AntConc per la costruzione del corpus tramite BootCaT

Successivamente i *seeds* sono stati inseriti nel software e combinati in modo casuale tra di loro (*tuples*). Si sono generati 15 tipologie di *tuples* ognuna contenente 4 seeds. Dopo un'accurata selezione, i *tuples* sono stati inviati sotto forma di queries a Google il quale propone una lista di potenziali URL che l'utente dovrà selezionare mantenendo i parametri prestabiliti (*Ibid*.). In origine, il software ha individuato 108 documenti ma, a seguito di un'operazione di "scrematura", sono stati mantenuti solamente 60 testi. Infatti, benché il parametro di selezione adottato sia stato solo testi in formato PDF, dato che quasi la totalità di articoli medico-scientifici o *case reports* vengono pubblicati in tale formato, i file individuati da *BootCaT* presentavano diversi limiti. Tra i testi ricercati sono stati esclusi: i curricula di medici, ricercatori e professori universitari; i report annuali per pazienti relativi all'incidenza di una determinata malattia; tabelle riassuntive dell'Agenzia Europea per i medicinali; articoli che non presentavano terminologia rilevante in ambito oncologico, farmacologico o della sperimentazione clinica; foglietti illustrativi e i report su un nuovo medicinale introdotto in commercio presentato dall'Unione Europea. Con particolare riferimento a quest'ultima categoria, ho deciso di scartare tale tipologia di testi, benché provenienti da una fonte autorevole, poiché si presentano come traduzioni di un documento originario stilato in inglese.

Occorre specificare che il corpus di *BootCaT* presenta testi che da un punto di vista del genere testuale si avvicinano molto di più al TP rispetto a quelli reperiti dal corpus manuale. Pertanto, mentre il corpus manuale presenta testi ad elevata specializzazione in ambito oncologico e farmacologico, i testi del corpus di *BootCaT* offre maggiori indizi su terminologia e convenzioni dei trial clinici. Il presente risultato è frutto della doppia "scrematura" attuata nell'estrazione dei termini candidati: l'estrazione terminologia del corpus manuale si configura come un'ulteriore fase di raffinatura per la creazione del corpus. Inoltre, tale passaggio ha permesso di avanzare ipotesi traduttive e di uso di un determinato termine laddove questo presentasse diversi traducenti. Per esempio, il termine *breast cancer* in italiano, secondo quanto individuato da *PubMed*, può essere tradotto con *carcinoma della mammella*, *carcinoma mammario*, *neoplasia della mammella*, *tumore della mammella*, *tumore al seno*, *cancro al seno* e *cancro della mammella*, ma tramite l'estrazione dei *seeds* dal corpus manuale si è riscontrato che il termine *tumore della mammella* e *carcinoma della mammella* presentano una frequenza maggiore in testi altamente specializzati di interesse medico-farmacologico.

Infine, l'attività di creazione dei corpora permette di gestire un'enorme quantità di informazioni di carattere linguistico ed enciclopedico, in tempi relativamente brevi poiché l'attività del traduttore specializzato richiede l'acquisizione di competenze disciplinari specifiche in determinati settori specialistici (D'Angelo, 2016: 427), come nel presente caso in medicina e farmacologia, ed è questa prerogativa che conferisce un valore aggiunto ai corpora rispetto ad altre risorse di riferimento (Bernardini, 2004: 19). Inoltre, tramite procedure automatizzate e gratuite, il traduttore può acquisire abilità nelle strategie di costruzione di risorse altamente professionalizzanti che possono essere riutilizzate in una prospettiva di "*lifelong learning*" (D'Angelo, 2016: 427).

La tabella riportata di seguito riassume le caratteristiche di base del corpus creato mediante *BootCaT*:

Corpus di BootCaT	
Numero di parole	885.637
Numero di testi	60
Numero di testi provenienti da tesi di dottorato: 5 Numero di testi provenienti dall'AIFA: 3 Numero di testi provenienti dall'Aiom: 9 Numero di testi provenienti dal *Giornale italiano di farmacia clinica*: 3	

Numero di testi provenienti da studi clinici reperiti sul web: 5
Numero di testi provenienti dalla Regione Emilia-Romagna: 2
Numero di testi provenienti da *case report* dell'Università di Bologna: 3
Numero di testi provenienti da Azienda AUSL di Piacenza: 5
Numero di testi provenienti da Chirurgia toracica.org: 1
Numero di testi provenienti da Istituto Superiore di Sanità: 1
Numero di testi provenienti da Società italiana di farmacologia: 1
Numero di testi provenienti dalla Regione Piemonte: 3
Numero di testi provenienti dalla Regione Sardegna: 1
Numero di testi provenienti dall'AIRC: 1
Numero di testi provenienti dalla Regione Toscana: 1
Numero di testi provenienti dalla Regione Veneto: 2
Numero di testi provenienti dal Centro di riferimento oncologico di Aviano: 1
Numero di testi provenienti da GReFO: 3
Numero di testi provenienti dal Ministero della Salute: 1
Trattamenti condotti dall'Università di Pisa: 2
Numero di testi provenienti da Giornale italiano di ortopedia e traumatologia: 1
Numero di testi provenienti da *Trends in Medicine*: 2
Numero di testi provenienti dall'Istituto Nazionale Tumori: 2
Numero di testi provenienti dall'Ospedale Sacro Cuore -Unità di studi controllati: 2

Tabella 8: Numero di parole totali e fonti dei testi del corpus di BootCaT

4.3. Altre risorse di riferimento

Ai fini del presente elaborato, sono state impiegate ulteriori risorse nel processo traduttivo per verificare ipotesi di carattere terminologico e comprendere nozioni relative ai trial cinici.

Tra le risorse destinate a una maggiore comprensione dei settori specialistici in esame, occorre citare in particolare il Glossario EUPATI[301] (*European Patient's Academy for Therapeutic Innovation*[302]), un progetto paneuropeo nato dall'iniziativa *Innovative Medicines Agency*[303] in cui vengono coinvolte circa 33 organizzazioni. L'accademia si propone di incrementare

[301] https://www.eupati.eu/it/glossario/ [consultato il 20/09/2019]
[302] http://www.patientsacademy.eu [consultato il 20/09/2019]
[303] http://www.imi.europa.eu/ [consultato il 20/09/2019]

l'attività di formazione e sensibilizzazione dei pazienti e dei loro familiari per aumentare la disponibilità di informazioni chiare e affidabili circa l'attività di ricerca e sviluppo dei farmaci.

Tra le altre risorse utilizzare, in particolare per la definizione di termini, sono stati reperiti altri glossari online quali: Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati (ICD10)[304]; Banca Dati Farmaci dell'AIFA[305], l'agenzia italiana del farmaco; *Definitions & Lay Glossary of Medical Terms* dell'Università di Standford[306]; *International Classification of Diseases* (ICD-11)[307], stilata dall'Organizzazione mondiale della sanità, oltre ai glossari forniti da *ClinicalTrials.gov*[308] ed *EU Clinical Trials Register*[309]. Inoltre, sono state consultate le linee guida e il glossario della *Buona Pratica Clinica* (*Good Clinical Practice* – GCP)[310] e il database *MedDRA*[311] per la standardizzazione terminologica medica stilata a seguito della *International Conference on Harmonisation*.
Un ulteriore strumento utile al traduttore è costituito dal dizionario monolingue, poiché fornisce i diversi significati che una parola può assumere al variare del dominio e del livello di specializzazione. Ai fini del presente elaborato, è stato impiegato l'*Oxford Advanced Learner's Dictionary* (*Ninth Edition*, 2015). Un'altra risorsa monolingue inglese è stato il dizionario degli acronimi e delle abbreviazioni *Acronyms*[312]. Per la lingua italiana, sono stati utilizzati i seguenti dizionari come fonti di ricerca e documentazione:

- il dizionario medico che fornisce terminologia e definizioni in materia di salute, medicina ed anatomia del sito *Dica33*[313], fondato nel 1994 dal gruppo italiano Edra con lo scopo di diffondere la conoscenza medico-scientifica;
- il dizionario di medicina comprensivo di definizioni di termini medici scientifici redatto da professionisti iscritti a Medicitalia.it[314]. Ciascun vocabolo riporta il sito e gli articoli scientifici correlati al termine.

Altro strumento fondamentali ai fini di una resa adeguata nella lingua di arrivo è l'ausilio del dizionario bilingue. Nel presente elaborato, il dizionario *Medicina e Biologia. Medicine and*

[304] http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=1929 [consultato il: 20/09/2019]
[305] https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco [consultato il: 20/09/2019]
[306] https://researchcompliance.stanford.edu/panels/hs/forms/definitions [consultato il: 20/09/2019]
[307] https://www.who.int/classifications/icd/en/ [consultato il: 20/09/2019]
[308] https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary
[309] https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf
[310] http://www.ich.org/products/meddra.html [consultato il: 20/09/2019]
[311] http://www.ich.org/products/meddra.html [consultato il: 20/09/2019]
[312] https://www.allacronyms.com/ [consultato il: 20/09/2019]
[313] https://www.dica33.it/dizionario-medico/dizionario-medico.asp [consultato il: 20/09/2019]
[314] https://www.medicitalia.it/dizionario-medico/ [consultato il: 20/09/2019]

Biology. Dizionario enciclopedico di scienze mediche e biologiche e di biotecnologie, italiano-inglese e inglese-italiano (Terza edizione, 2012)[315] si è rivelato una risorsa decisiva. Tale dizionario conta 60.000 voci italiano-inglese ed oltre 77.000 in inglese-italiano che si collocano all'interno di più di 70 settori di specializzazione. È considerata una delle risorse più affidabili in ambito medico e biotecnologico, consultata anche da professionisti del settore[316].
Anche i manuali si sono rivelati una risorsa preziosa, soprattutto nelle fasi inziali di documentazione e di acquisizione di conoscenze base. Il manuale online preso in considerazione nel presente elaborato è *msdmanuals.com*. I *Manuali*, noti negli Stai Uniti e in Canada con il nome di *Manual Merck* mentre nel resto del mondo come *Manuali MSD*[317], si configurano come una delle risorse in ambito sanitario più ampiamente impiegate nel mondo, offrendo a circa 3 miliardi di esperti del settore e pazienti le informazioni più affidabili e disponibili in tempo reale. La consultazione del sito ha svolto un ruolo di primaria importanza poiché permette di accedere a conoscenze manualistiche in dieci lingue, in una versione dedicata ai professionisti o studenti di medicina, e un'altra rivolta ai pazienti. Ai fini del presente elaborato, ho ritenuto necessario consultare il manuale professionale per ottenere informazioni più complete e specializzate.

Infine, un'altra risorsa di fondamentale importanza al momento della valutazione di una determinata ipotesi traduttiva è stato il portale *EU Clinical Trials Register*. Il portale permette di ricercare studi clinici e i relativi risultati in contesto europeo (inteso sia come spazio europeo che come spazio economico europeo) ed extra-europeo che abbiano un qualche tipo di legame con l'Europa. In particolare, *EU Clinical Trials Register* mette a disposizione circa 35.536 trial clinici[318] conformi al protocollo *EudraCT*. I protocolli possono essere consultati in diverse lingue in base allo Stato di appartenenza di sponsor e collaboratori del trial clinico ricercato.

[315] https://www.zanichelli.it/ricerca/prodotti/medicina-e-biologia-medicine-biology
[316] https://www.zanichelli.it/ricerca/prodotti/medicina-e-biologia-medicine-biology [consultato il: 16/09/2019]
[317] MSD è la consociata italiana di Merck & Co., la multinazionale statunitense fondata nel 1894. Fonte disponibile su: https://www.msdmanuals.com/it?lforce=true
[318] Dati disponibili nella home page di EU Clinical Trials Register: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search [consultato il: 16/09/19]

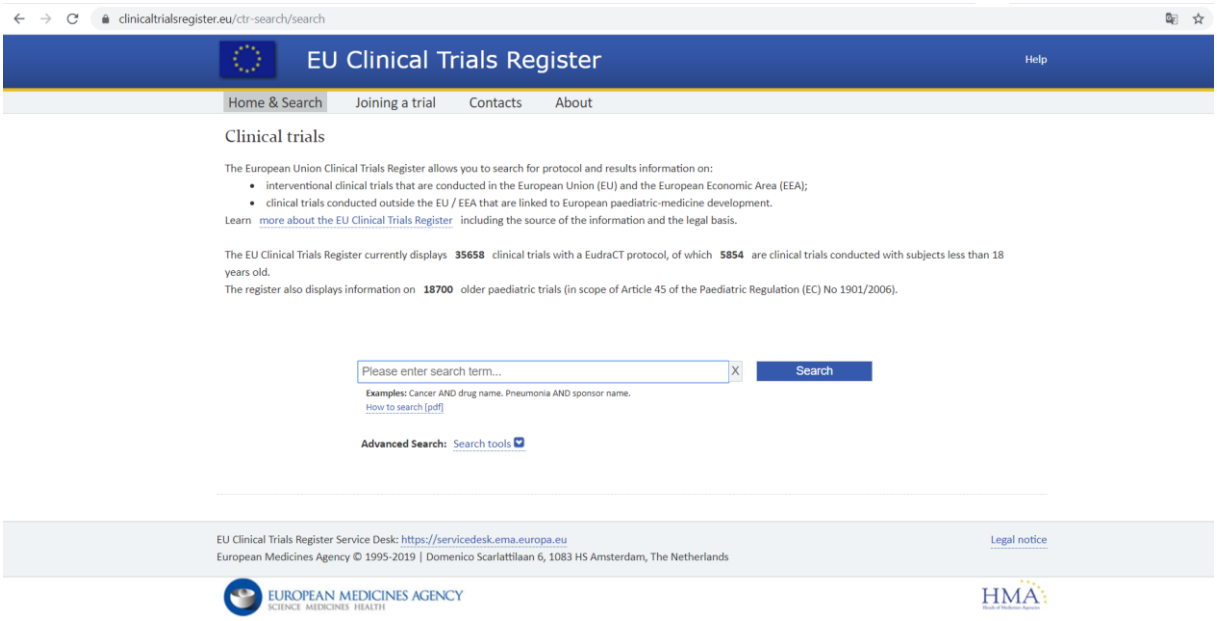


Figura 14: Schermata della home page di EU Clinical Trials Register

Il ruolo cruciale che svolge il presente portale online risiede nel fatto che è l'unica risorsa online a mettere a disposizione anche trial clinici condotti dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA – *Italian Medicines Agency*), quindi stilati in origine in lingua italiana e con traduzione inglese a fronte. In un'ottica di traduzione, tale dato fornisce indizi significativi in relazione all'operato dell'AIFA poiché conferma che esistono trial italiani condotti e tradotti dall'agenzia in inglese. Pertanto, il presente elaborato pur essendo un esercizio di traduzione in passiva costituisce un mezzo prezioso per acquisire competenze e terminologia specifica in via bidirezionale e ciò si propone come un esercizio utile in una prospettiva di lavoro. In base alle ricerche da me effettuate, ho potuto constatare che benché sia quasi impossibile riscontrare trial clinici nel senso opposto, in inglese originale e tradotti in italiano, alcuni sono stati individuati. Tale difficoltà può essere dovuta sia a ragioni di copyright o di una mancanza di un portale a livello nazionale dove poter pubblicare tali studi. Tuttavia, ciò fornisce un ulteriore indizio sull'esistenza di una produzione e traduzione di materiale clinico-sperimentale in un contesto italiano. Ad ogni modo, sul sito dell'EMA i protocolli si presentano suddivisi in caselle in cui si alterna traduzione inglese e testo originale italiano e non esiste un'opzione disponibile per scaricare il protocollo in una sola lingua. Inoltre, in alcuni casi diverse sezioni inglesi sono tagliate, rendendo la traduzione inglese incompleta. Dato l'enorme dispendio di tempo che avrebbe comportato la "pulitura" di ogni casella per ottenere un file monolingue, ho ritenuto

più efficace e immediato consultare il portale in riferimento a ogni particolare ipotesi traduttiva.

Prendendo in considerazione i criteri adottati per la selezione delle fonti, descritti a inizio capitolo, il portale UE dei trial clinici costituisce una fonte altamente affidabile in cui reperire informazioni di carattere terminologico o traduttivo, che permette di ricercare una patologia o un farmaco specifico il cui protocollo è stato prodotto da un ente in particolare, nel caso specifico l'AIFA. Inoltre, a tali parametri ho ritenuto indispensabile inserire un criterio sincronico per la consultazione dei trial realizzati dall'AIFA, restringendo il lasso temporale a trial condotti dal 2010 in avanti poiché le innovazioni e le scoperte in ambito medico e farmacologico sono fenomeni estremamente dinamici.

Tra le altre risorse di riferimento, occorre citare la banca dati terminologica dell'Unione Europea *Iate* (*Interactive Terminology for Europe*[319]) in cui confluiscono tutte le risorse di traduzione disponibili dell'UE. È stata avviata nel 1999 su impulso del Centro di traduzione degli organismi dell'UE e ad oggi conta oltre 8 milioni di termini nelle 24 lingue ufficiali dell'Unione. Per questo è considerata la banca dati terminologica più grande al mondo. La sua importanza è riscontrabile non solo nella traduzione affidabile di un termine in base al dominio di appartenenza, ma anche dalla possibilità di ampliare la voce ricercata in cui viene fornito il contesto delle rispettive fonti ed eventuali note o termini correlati.
Analogamente, la banca dati di informazioni in materia di legislazione comunitaria vigente, EUR-Lex, è il portale dell'Unione Europea in cui vengono racchiusi tutti i documenti e atti legislativi dell'UE, con relativa applicazione, redatti nelle 24 lingue ufficiali. I documenti vengono aggiornati quotidianamente e il portale contiene anche i testi originali risalenti al 1951. La documentazione ufficiale è costituita da:

- la Gazzetta ufficiale autentica dell'Unione europea
- il diritto dell'UE (trattati, direttive, regolamenti, decisioni, legislazione consolidata, ecc.)
- i documenti preparatori (proposte legislative, relazioni, Libri bianchi e Libri verdi, ecc.)
- la giurisprudenza dell'Unione europea (sentenze, ordinanze, ecc.)
- gli accordi internazionali
- i documenti dell'EFTA

[319] http://cdt.europa.eu/it/iate-it

- le sintesi della legislazione europea, che inseriscono gli atti giuridici nel relativo contesto politico e ne illustrano i contenuti in un linguaggio semplice
- altri documenti pubblici[320].

Ciascun documento è fornito di metadati analitici, come riferimenti della pubblicazione, date o parole chiave e così via. Inoltre, è possibile effettuare una ricerca avanzata di termini o fraseologismi impostando come filtri il tipo di documento, inserendo il titolo o parte del corpo del testo, selezionando l'autore, inserendo il numero identificativo univoco di ogni documento EUR-Lex (Celex) o inserendo il dominio relativo. Nel presente elaborato, tale risorsa è risultata utile sia nella fase pre-traduttiva di documentazione, in particolare in relazione alla normativa vigente in ambito della sperimentazione clinica su soggetti umani, sia per riscontrare terminologia utile quale il numero identificativo di ogni trial clinico, ovvero *NTC*.

Di seguito riassumo in una tabella le risorse di riferimento impiegate nel processo traduttivo al di fuori dei corpora specializzati:

Risorse di riferimento	
Glossari	Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati (ICD10), Banca Dati Farmaci AIFA, *Definitions & Lay Glossary of Medical Terms* (Stanford University), *International Classification of Diseases*, Buona Pratica Clinica (GCP)
Dizionari	*Oxford Advanced Learner's Dictionary, Medicina e Biologia Zanichelli, Dica33*, Medicitalia.it, *Acronyms*
Banche dati	*Iate*, EUR-Lex
Portali/Registri	*EU Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov, MedDRA*
Manuali	*Manuali MSD*

Tabella 9: Caratteristiche riassuntive delle altre risorse di riferimento reperite per la traduzione del trial clinico

4.4. Sintesi

Nel presente capitolo è stata fornita una descrizione della metodologia di lavoro e delle risorse create per la traduzione del TP. Dopo un breve *ex-cursus* relativo alla linguistica dei corpora, si è operata una descrizione dettagliata della fase preliminare alla costruzione dei due corpora monolingue specializzati in italiano. I termini più rappresentativi del TP sono stati estratti e inseriti dello strumento di ricerca avanzata di *PubMed Central* con il fine di reperire testi di

[320] https://eur-lex.europa.eu/content/welcome/about.html

carattere medico-scientifico altamente affidabili, pubblicati a seguito di un'accurata operazione di revisione da parte di esperti del settore. Tali testi costituiscono il corpus *ad hoc*. A seguito di un'ulteriore estrazione terminologica dei testi reperiti *ad hoc*, è stato creato un altro corpus monolingue specializzato italiano tramite *BootCaT*. Mentre il primo corpus presenta principalmente articoli o *case report* di ricercatori e medici, il secondo presenta una quantità di testi che si avvicina di più da un punto di vista del genere testuale al testo di partenza. Data l'elevata quantità di materiale in ambito medico-scientifico reperibile online, è stato necessario selezionare i testi in base ai criteri di affidabilità delle fonti, del dominio di specialità e del genere testuale. A causa dell'esigua quantità di materiale proveniente da fonti affidabili o utili ai fini del presente elaborato, il corpus presenta un numero ridotto di testi.

Infine, sono stati illustrati gli altri strumenti impiegati a supporto dei corpora, a priori e durante il processo traduttivo, quali glossari, dizionari, manuali e banche dati terminologiche disponibili online.

Nel capitolo a seguire verrà presentato il testo di partenza con relativa traduzione.

5. TESTO DI PARTENZA E TRADUZIONE

5.1. Testo di partenza

Nella presente sezione verrà presentato il trial clinico scelto per il presente elaborato *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer*, condotto dal Gruppo Bayer e pubblicato sul portale ClinicalTrials.gov.[321] Si ricorda che dal testo in esame sono stati eliminati i punteggi relativi agli "Adverse events" poiché poco rilevanti ai fini del presente elaborato.

[321] Il testo di partenza è disponibile al seguente link: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01234337 [consultato il: 21/10/19]

Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer

Sponsor:
Bayer
Collaborator:
Onyx Therapeutics, Inc.
Information provided by (Responsible Party):
Bayer

Study Description

Brief Summary:
The objective of this phase-III trial is to compare the efficacy and safety of sorafenib in combination with capecitabine versus capecitabine in combination with placebo in the treatment of subjects with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer who are resistant to or have failed prior taxane and an anthracycline or for whom further anthracycline therapy is not indicated. After signing consent there can be up to 28 days before starting the treatment during which time a number of tests will be carried out which will include tumor evaluations and medical history. The following tests and evaluations will have to be done within 7 days of the start of treatment, on Day 1 of every cycle and at the end of study: Electrocardiogram, blood tests, patient quality of life questionnaires and a complete physical exam and vital signs. Treatment will be given in 21 day cycles with sorafenib/placebo to be taken every day for 21 days and capecitabine to be taken for the first 14 days. Patients will come in weekly for the first 6 weeks and then on Day1 for every cycle after the first 2 cycles. During the weekly visits the subjects will be check for any side effects and blood draws will happen for the study on Day 1 of each cycle. Subjects will be followed for overall survival.

Condition or disease	Intervention/treatment	Phase
Breast Cancer	Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Drug: Placebo Drug: Capecitabine	Phase 3

Detailed Description:

Research summary (NRES, UK):

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women and the leading cause of cancer-related death among women worldwide.

However, despite advances in treatment of the early-stage disease, about 25-40% of patients will develop recurrence or spread to other parts of the body that is largely incurable. The average survival of patients with breast cancer that has spread to other parts of the body (metastasis) is 2 to 3 years after diagnosis, and although a number of treatment options are available, including various chemotherapy agents, no single standard of care exists.

The study drug (Sorafenib) works by inhibiting certain pathways in the body that contribute to tumour growth and the formation of new blood vessels (angiogenesis). Angiogenesis plays an important role in the development, transformation and spread of breast cancer. Capecitabine is an approved chemotherapy drug for patients whose breast cancer has spread to other parts of the body (metastatic) and is not responsive to other classes of chemotherapy drugs.

Data from a Phase IIb clinical study suggests that there is a role for the combination of Sorafenib and Capecitabine to treat locally advanced or metastatic breast cancer.

Patients in this confirmatory Phase III study will be randomly assigned to receive either:

- Capecitabine + Sorafenib
- Capecitabine + placebo ("dummy medication" with no active drug)

Participants will continue to receive treatments until there is radiographic or clinical progression of disease, side effects which require them to withdraw, pregnancy, protocol non-compliance or withdrawal of consent. Therefore length of participation will vary for individuals. This study is expected to close 31 March 2013.

This is a multicentre study which will take place across Europe, North and South America, Asia, Australia and South Africa. It is anticipated that approximately 519 participants will be recruited worldwide.

Study Design

Study Type:	Interventional (Clinical Trial)
Actual Enrollment:	537 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Masking:	Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)
Primary Purpose:	Treatment
Official Title:	A Phase III Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Trial Comparing Capecitabine Plus Sorafenib Versus Capecitabine Plus Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative **Breast Cancer**
Actual Study Start Date:	February 21, 2011

Actual Primary Completion Date: May 12, 2014

Actual Study Completion Date: October 20, 2017

Arms and Interventions

Arm	Intervention/treatment
Experimental: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 milligram per square meter (mg/m^2) twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. Sorafenib was administered orally at a dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) daily, continuously (that is, Days 1 to 21, inclusive). A treatment cycle consisted of 21 days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that subject.	Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 milligram per square meter (mg/m^2) twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. Sorafenib was administered orally at a dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) daily, continuously (that is, Days 1 to 21, inclusive). A treatment cycle consisted of 21 days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that subject. Drug: Capecitabine Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 milligram per square meter (mg/m^2) twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle.days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily,
Placebo Comparator: Placebo + Capecitabine	Drug: Placebo

Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 mg/m^2 twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. Placebo matching to sorafenib was administered orally, 3 tablets (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) daily, continuously (that is, Days 1 to 21, inclusive). A treatment cycle consisted of 21 days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that subject.	Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 mg/m^2 twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. Placebo matching to sorafenib was administered orally, 3 tablets (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) daily, continuously (that is, Days 1 to 21, inclusive). A treatment cycle consisted of 21 days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that subject. Drug: Capecitabine Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 milligram per square meter (mg/m^2) twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle.days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily,

Outcome Measures

Primary Outcome Measures:

1. Progression-free Survival (PFS) Assessed by the Independent Review Panel According to Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST) 1.1 [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years or until disease radiological progression]

   PFS was defined as the time from date of randomization to disease progression, radiological or death due to any cause, whichever occurs first. Per RECIST version 1.1, progressive disease was determined when there was at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference the smallest sum on study (this included the baseline sum if that was the smallest sum on trial). In addition to a relative increase of 20%, the sum had demonstrated an absolute increase of at least 5 mm. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions was also interpreted as progressive disease. Participants without progression or death at the time of analysis were censored at

their last date of evaluable tumor evaluation. Median and other 95% confidence intervals (CIs) computed using Kaplan-Meier estimates.

Secondary Outcome Measures:

1. Overall Survival (OS) [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later]

   OS was defined as the time from date of randomization to death due to any cause. Participants still alive at the time of analysis were censored at their last known alive date. Median and other 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.

2. Time to Progression (TTP) by Central Review [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression]

   TTP was defined as the time from date of randomization to disease radiological progression by central review. Per RECIST version 1.1, progressive disease was determined when there was at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference the smallest sum on study (this included the baseline sum if that was the smallest sum on trial). In addition to a relative increase of 20%, the sum had demonstrated an absolute increase of at least 5 mm. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions was also interpreted as progressive disease. Participants without progression or death at the time of analysis were censored at their last date of evaluable tumor evaluation. Median and other 95% confidence intervals (CIs) computed using Kaplan-Meier estimates.

3. Objective Response Rate (ORR) by Central Review [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression]

   ORR was defined as the best tumor response (Complete Response [CR] or Partial Response [PR]) observed during treatment or within 30 days after termination of study treatment, assessed according to the RECIST version 1.1. CR=all target lesions disappeared, and any pathological lymph node, whether target or non-target, had a reduction in short axis to <10 mm. If any residual lesion was present, cyto-histology was made available to unequivocally document benignity. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters. ORR=CR+PR. CR and PR were confirmed by another scan at least 4 weeks later.

4. Disease Control Rate (DCR) by Central Review [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression]

   DCR was defined as the proportion of participants whose best response was CR, PR, stable disease (SD) or Non-CR/Non-PD. Per RECIST version 1.1, CR=all target lesions disappeared, any pathological lymph node, target/non-target, a reduction in short axis to <10 mm. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of target lesions taking as reference baseline sum diameters. PD=at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference smallest sum on study. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions. SD=neither sufficient shrinkage qualified for PR nor sufficient increase qualified for PD, taking smallest sum of diameters as a reference. Non-CR/Non-PD=persistence of 1/more non-target lesion(s) and/or maintenance of tumor marker level above normal limits. DCR=CR+PR+SD or Non-CR/Non-PD. CR and PR confirmed by another scan at least 4 weeks later. SD and Non-CR/Non-PD documented at least 6 weeks after randomization.

5. Duration of Response (DOR) by Central Reader [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression]

   DOR was defined as the time from date of first response (CR or PR) to the date when PD is first documented, or to the date of death, whichever occurred first according to RECIST version 1.1. CR=all target lesions disappeared, and any pathological lymph node, whether target or non-target, had a reduction in short axis to <10 mm. If any residual lesion was present, cyto-histology was made available to unequivocally document benignity. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters. Participants still having CR or PR and have not died at the time of analysis were censored at their last date of tumor evaluation. DOR defined for confirmed responders only (that is, CR or PR). 'NA' indicates that value could not be estimated due to censored data. Median and 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.

Other Outcome Measures:

1. Patient Reported Outcomes: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index (8 Item) (FBSI-8) [Time Frame: Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, and end of treatment (EOT, 21 days after last dose of study drug)]

The FBSI-8 was an 8-item questionnaire. Participants responded to each item using a 5-point Likert-type scale ranging from 0 (not at all) to 4 (very much). A total scale score was calculated (range from 0 to 32), with higher scores indicating low symptomatology and reflecting a better Health-Related Quality of Life (HRQoL). The results on the analysis of covariance (ANCOVA) of time-adjusted area under curve (AUC) for the FBSI-8 score were reported. The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.

2. Patient Reported Outcomes: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - Index Score [Time Frame: Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, and EOT (21 days after last dose of study drug)]

   The EQ-5D was a generic Quality of life (QoL) based instrument validated in cancer populations. EQ-5D questionnaire contained a 5-item descriptive system of health states (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression) and visual analogue scale (VAS). A single HRQoL score ranging from -0.59 to 1 was generated from standard scoring algorithm developed by the EuroQoL was the EQ-5D index score, higher scores represent better health status. A change of at least 0.10 to 0.12 points was considered clinically meaningful. The results on the ANCOVA of time-adjusted AUC for the EQ-5D - Index Score were reported. The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.

3. Patient Reported Outcomes: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - Visual Analogue Scale (VAS) Score [Time Frame: Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, and EOT (21 days after last dose of study drug)]

   The EQ-5D was a generic QoL preference based instrument and has been validated in the cancer populations. VAS was generated from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). This VAS score was referred to as the EQ-5D self-reported health status score. The results on ANCOVA of time-adjusted AUC were reported. The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.

4. Maximum Observed Drug Concentration (Cmax) of Capecitabine and 5-fluorouracil [Time Frame: Pre-dose and 0.5, 1, 2, and 4 hours after capecitabine dosing at Cycle 2, Day 14]

   Maximum observed drug concentration, directly taken from analytical data. Geometric mean and percentage geometric coefficient of variation (%CV) were

reported. In the listed categories below, 'N' signifies the number of evaluable participants for the drug administered.

5. Area Under Curve From Time Zero to Last Quantifiable Concentration (AUC[0-tlast]) of Capecitabine and 5-fluorouracil [Time Frame: Pre-dose and 0.5, 1, 2, and 4 hours after capecitabine dosing at Cycle 2, Day 14]

   AUC(0-tlast) is defined as AUC from time 0 to the last data point, calculated up by linear trapezoidal rule, down by logarithmic trapezoidal rule. Geometric mean and percentage geometric coefficient of variation (%CV) were reported. In the listed categories below, 'N' signifies the number of evaluable participants for the drug administered.

6. Number of Participants With Treatment-emergent Grade 3 and 4 Laboratory Abnormalities [Time Frame: From the start of study treatment up to 30 days after the last dose]

   Hematological (anemia, hemoglobin, international normalized ratio [INR], lymphocyte, neutrophil, platelet, white blood cell [WBC]), biochemical (ALT [alanine aminotransferase], AST [aspartate aminotransferase], GGT [gamma-glutamyl-transferase], lipase, hypoalbuminemia, hypocalcemia, hyperglycemia, hyperuricemia) evaluations were done. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4-Grade 3: Severe or medically significant; hospitalization or prolongation of hospitalization and CTCAE version 4-Grade 4: life-threatening consequences; urgent intervention were indicated.

Eligibility Criteria

Ages Eligible for Study:	18 Years and older (Adult, Older Adult)
Sexes Eligible for Study:	All
Accepts Healthy Volunteers:	No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Age is >=18 years
- Subject has histologically or cytologically confirmed HER2-negative adenocarcinoma of the breast. HER2 status should be determined by an accredited laboratory
- Subject has locally advanced or metastatic disease; locally advanced disease must not be amenable to resection with curative intent. Must have measurable or non-measurable disease (according to RECIST [Response Evaluation Criteria for Solid Tumors] 1.1)
- All computer tomography (CT; with contrast) and magnetic resonance imaging (MRI) used to document disease must have been done <= 4 weeks before randomization. Bone scans (if clinically indicated) must have been done <= 12 weeks prior to randomization

- Subject must have received up to two prior chemotherapy regimens (adjuvant/neo-adjuvant treatments are considered one regimen), and no more than one prior regimen for advanced and/or metastatic disease. Chemotherapy regimens include both targeted and biologic therapy
- Prior regimens must have included an anthracycline (eg, doxorubicin, epirubicin) and a taxane (eg, paclitaxel, docetaxel), either in combination or in separate regimens, in either the neo-adjuvant/adjuvant or the metastatic setting or both, as either monotherapy or as part of a combination with another agent. Sequential regimens will count as a single regimen; multiple neo-adjuvant / adjuvant regimens will count as a single regimen
- Subjects are either resistant to or have failed prior taxane and anthracycline OR Resistant to or have failed prior taxane AND for whom further anthracycline therapy is not indicated (for example, intolerance or cumulative doses of doxorubicin or doxorubicin equivalents [for example, epirubicin)
- Subjects who relapse beyond 12 months after the last taxane or anthracycline dose given in the adjuvant, neo-adjuvant, or metastatic setting are eligible. Further therapy with the agent(s) for a subsequent regimen must have been considered and ruled out, for example due to prior toxicity or intolerance, or based on the local standard of practice
- Prior experimental chemotherapy treatment is allowed, provided it is given in combination with at least one drug approved for the treatment of breast cancer (excluding drugs that target VEGF [Vascular Endothelial Growth Factor] or VEGFR [Vascular Endothelial Growth Factor Receptor], eg, bevacizumab, brivanib, sunitinib, vatalinib).
- Prior hormonal therapy for locally advanced or metastatic breast cancer is allowed. Subjects who are refractory to hormonal therapy are allowed.
- Prior neo-adjuvant or adjuvant chemotherapy is allowed.
- Subject must have discontinued prior chemotherapy (including both targeted and biologic therapies), prior therapeutic radiation therapy, or prior hormonal therapy for locally advanced or metastatic disease >= 4 weeks (28 days) before randomization. Start of study treatment is allowed within less than 28 days of the prior therapy provided that 5 half-lives of the prior treatment drug(s) have elapsed
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 0 or 1
- Adequate bone marrow, liver and renal function within 7 days prior to randomization
- All acute toxic effects of any prior treatment have resolved to NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 Grade 1 or less
- Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test performed within 7 days prior to randomization
- Subjects (men and women) of childbearing potential must agree to use adequate contraception beginning at the signing of the ICF (Informed Consent Form) until at least 30 days after the last dose of study drug.
- Subject must be able to swallow and retain oral medication

Exclusion Criteria:

- HER2 positive breast cancer
- Unknown hormone receptor status (estrogen and progesterone receptor).

- Subjects with bilateral breast cancer or a history of two distinct breast cancers.
- Subjects with inflammatory breast carcinoma.
- Subjects who have received no prior taxane and anthracycline for the treatment of breast cancer (either in adjuvant, neo-adjuvant or metastatic setting).
- Prior use of sorafenib or capecitabine
- Subjects considered by the treating investigator to be appropriate candidates for hormonal therapy as current treatment for locally advanced/metastatic breast cancer
- Subjects with locally advanced disease who are considered by the treating investigator to be appropriate candidates for radiation therapy as current treatment for locally advanced breast cancer
- Subjects with active brain metastases or leptomeningeal disease.
- Subjects with seizure disorder requiring medication.
- Radiation to any lesions <= 4 weeks prior to randomization. Palliative radiation to bone metastasis for pain control is permitted with provisions
- Major surgery, open biopsy, or significant traumatic injury <= 4 weeks
- Evidence or history of bleeding diathesis or coagulopathy. Uncontrolled hypertension, active or clinically significant cardiac disease. Subject with thrombotic, embolic, venus or arterial events
- Subjects with any hemorrhage/bleeding event of NCI-CTCAE v4.0 Grade 3 or higher within 4 weeks before randomization
- Subjects with an infection of NCI-CTCAE v4.0 > Grade 2
- Subjects with a history of human immunodeficiency virus infection or current chronic or active hepatitis B or C infection.
- Subjects who have used strong CYP3A4 inducers (eg, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St. John's Wort [Hypericum perforatum], dexamethasone at a dose of greater than 16 mg daily, or rifampin [rifampicin], and/or rifabutin) within 28 days before randomization.
- Subjects with any previously untreated or concurrent cancer that is distinct in primary site or histology from breast cancer
- Subjects with a history DHPD (Dihydropyrimidine dehydrogenase) reaction to fluropyrimidine or history of known or suspected allergy or hypersensitivity to any of the study drugs
- Presence of a non-healing wound, non-healing ulcer, or bone fracture
- Women pregnant or breast feeding
- Any condition which, in the investigator's opinion, makes the subject unsuitable for trial participation

Tracking Information

First Submitted Date	October 4, 2010
First Posted Date	November 4, 2010
Results First Submitted Date	May 10, 2015
Results First Posted Date	September 3, 2015
Last Update Posted Date	November 6, 2018
Actual Study Start Date	February 21, 2011
Actual Primary Completion Date	May 12, 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)
Current Primary Outcome Measures (submitted: August 4, 2015)	Progression-free Survival (PFS) Assessed by the Independent Review Panel According to Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST) 1.1 [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years or until disease radiological progression] PFS was defined as the time from date of randomization to disease progression, radiological or death due to any cause, whichever occurs first. Per RECIST version 1.1, progressive disease was determined when there was at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference the smallest sum on study (this included the baseline sum if that was the smallest sum on trial). In addition to a relative increase of 20%, the sum had demonstrated an absolute increase of at least 5 mm. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions was also interpreted as progressive disease. Participants without progression or death at the time of analysis were censored at their last date of evaluable tumor evaluation. Median and other 95% confidence intervals (CIs) computed using Kaplan-Meier estimates.

Original Primary Outcome Measures (submitted: November 3, 2010)	• Progression-free survival (PFS): radiological assessment according to RECIST 1.1 criteria for progression [Time Frame: Date of randomization of first patient to 48 months later] • Safety evaluations comprise adverse event reporting and assessment of laboratory abnormalities. [Time Frame: From the point of consent to 30 days post treatment]
Current Secondary Outcome Measures (submitted: August 4, 2015)	• Overall Survival (OS) [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later] OS was defined as the time from date of randomization to death due to any cause. Participants still alive at the time of analysis were censored at their last known alive date. Median and other 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates. • Time to Progression (TTP) by Central Review [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression] TTP was defined as the time from date of randomization to disease radiological progression by central review. Per RECIST version 1.1, progressive disease was determined when there was at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference the smallest sum on study (this included the baseline sum if that was the smallest sum on trial). In addition to a relative increase of 20%, the sum had demonstrated an absolute increase of at least 5 mm. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions was also interpreted as progressive disease. Participants without progression or death at the time of analysis were censored at their last date of evaluable tumor evaluation. Median and other 95% confidence intervals (CIs) computed using Kaplan-Meier estimates. • Objective Response Rate (ORR) by Central Review [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression] ORR was defined as the best tumor response (Complete Response [CR] or Partial Response [PR]) observed during treatment or within 30 days after termination of study treatment, assessed according to the RECIST version 1.1. CR=all target lesions disappeared, and any pathological lymph node, whether target or non-target, had a reduction in short axis to <10 mm. If any residual lesion was present, cyto-histology was made available to unequivocally document benignity. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of

	target lesions, taking as reference the baseline sum diameters. ORR=CR+PR. CR and PR were confirmed by another scan at least 4 weeks later. • Disease Control Rate (DCR) by Central Review [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression] DCR was defined as the proportion of participants whose best response was CR, PR, stable disease (SD) or Non-CR/Non-PD. Per RECIST version 1.1, CR=all target lesions disappeared, any pathological lymph node, target/non-target, a reduction in short axis to <10 mm. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of target lesions taking as reference baseline sum diameters. PD=at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference smallest sum on study. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions. SD=neither sufficient shrinkage qualified for PR nor sufficient increase qualified for PD, taking smallest sum of diameters as a reference. Non-CR/Non-PD=persistence of 1/more non-target lesion(s) and/or maintenance of tumor marker level above normal limits. DCR=CR+PR+SD or Non-CR/Non-PD. CR and PR confirmed by another scan at least 4 weeks later. SD and Non-CR/Non-PD documented at least 6 weeks after randomization. • Duration of Response (DOR) by Central Reader [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression] DOR was defined as the time from date of first response (CR or PR) to the date when PD is first documented, or to the date of death, whichever occurred first according to RECIST version 1.1. CR=all target lesions disappeared, and any pathological lymph node, whether target or non-target, had a reduction in short axis to <10 mm. If any residual lesion was present, cyto-histology was made available to unequivocally document benignity. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters. Participants still having CR or PR and have not died at the time of analysis were censored at their last date of tumor evaluation. DOR defined for confirmed responders only (that is, CR or PR). 'NA' indicates that value could not be estimated due to censored data. Median and 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.
Original Secondary	• Overall Survival (OS) [Time Frame: Date of randomization of first patient to 48 months later]

Outcome Measures (submitted: November 3, 2010)	• Time to progression (TTP) [Time Frame: Date of randomization of first patient to 48 months later] • Overall response rate (ORR) [Time Frame: Date of randomization of first patient to 48 months later] • Duration of response (DoR) [Time Frame: Date of randomization of first patient to 48 months later] • Patient reported outcomes (PROs) include an evaluation of breast cancer symptoms using the Functional Assessme [Time Frame: Date of randomization of first patient to 48 months later]
Current Other Pre-specified Outcome Measures (submitted: August 4, 2015)	• Patient Reported Outcomes: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index (8 Item) (FBSI-8) [Time Frame: Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, and end of treatment (EOT, 21 days after last dose of study drug)] The FBSI-8 was an 8-item questionnaire. Participants responded to each item using a 5-point Likert-type scale ranging from 0 (not at all) to 4 (very much). A total scale score was calculated (range from 0 to 32), with higher scores indicating low symptomatology and reflecting a better Health-Related Quality of Life (HRQoL). The results on the analysis of covariance (ANCOVA) of time-adjusted area under curve (AUC) for the FBSI-8 score were reported. The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'. • Patient Reported Outcomes: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - Index Score [Time Frame: Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, and EOT (21 days after last dose of study drug)] The EQ-5D was a generic Quality of life (QoL) based instrument validated in cancer populations. EQ-5D questionnaire contained a 5-item descriptive system of health states (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression) and visual analogue scale (VAS). A single HRQoL score ranging from -0.59 to 1 was generated from standard scoring algorithm developed by the EuroQoL was the EQ-5D index score, higher scores represent better health status. A change of at least 0.10 to 0.12 points was considered clinically meaningful. The results on the ANCOVA of time-adjusted AUC for the EQ-5D - Index Score were reported. The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.

- Patient Reported Outcomes: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - Visual Analogue Scale (VAS) Score [Time Frame: Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, and EOT (21 days after last dose of study drug)]

  The EQ-5D was a generic QoL preference based instrument and has been validated in the cancer populations. VAS was generated from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). This VAS score was referred to as the EQ-5D self-reported health status score. The results on ANCOVA of time-adjusted AUC were reported. The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.

- Maximum Observed Drug Concentration (Cmax) of Capecitabine and 5-fluorouracil [Time Frame: Pre-dose and 0.5, 1, 2, and 4 hours after capecitabine dosing at Cycle 2, Day 14]

  Maximum observed drug concentration, directly taken from analytical data. Geometric mean and percentage geometric coefficient of variation (%CV) were reported. In the listed categories below, 'N' signifies the number of evaluable participants for the drug administered.

- Area Under Curve From Time Zero to Last Quantifiable Concentration (AUC[0-tlast]) of Capecitabine and 5-fluorouracil [Time Frame: Pre-dose and 0.5, 1, 2, and 4 hours after capecitabine dosing at Cycle 2, Day 14]

  AUC(0-tlast) is defined as AUC from time 0 to the last data point, calculated up by linear trapezoidal rule, down by logarithmic trapezoidal rule. Geometric mean and percentage geometric coefficient of variation (%CV) were reported. In the listed categories below, 'N' signifies the number of evaluable participants for the drug administered.

- Number of Participants With Treatment-emergent Grade 3 and 4 Laboratory Abnormalities [Time Frame: From the start of study treatment up to 30 days after the last dose]

  Hematological (anemia, hemoglobin, international normalized ratio [INR], lymphocyte, neutrophil, platelet, white blood cell [WBC]), biochemical (ALT [alanine aminotransferase], AST [aspartate aminotransferase], GGT [gamma-glutamyl-transferase], lipase, hypoalbuminemia, hypocalcemia, hyperglycemia, hyperuricemia) evaluations were done. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4-Grade 3: Severe or medically significant; hospitalization or prolongation of hospitalization and CTCAE

	version 4-Grade 4: life-threatening consequences; urgent intervention were indicated.
Descriptive Information	
Brief Title	Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative **Breast Cancer**
Official Title	A Phase III Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Trial Comparing Capecitabine Plus Sorafenib Versus Capecitabine Plus Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative **Breast Cancer**
Brief Summary	The objective of this phase-III trial is to compare the efficacy and safety of sorafenib in combination with capecitabine versus capecitabine in combination with placebo in the treatment of subjects with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer who are resistant to or have failed prior taxane and an anthracycline or for whom further anthracycline therapy is not indicated. After signing consent there can be up to 28 days before starting the treatment during which time a number of tests will be carried out which will include tumor evaluations and medical history. The following tests and evaluations will have to be done within 7 days of the start of treatment,on Day 1 of every cycle and at the end of study: Electrocardiogram, blood tests, patient quality of life questionnaires and a complete physical exam and vital signs. Treatment will be given in 21 day cycles with sorafenib/placebo to be taken every day for 21 days and capecitabine to be taken for the first 14 days. Patients will come in weekly for the first 6 weeks and then on Day1 for every cycle after the first 2 cycles. During the weekly visits the subjects will be check for any side effects and blood draws will happen for the study on Day 1 of each cycle. Subjects will be followed for overall survival.
Detailed Description	Research summary (NRES, UK): Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women and the leading cause of cancer-related death among women worldwide. However, despite advances in treatment of the early-stage disease, about 25-40% of patients will develop recurrence or spread to other parts of the body that is largely incurable. The average survival of patients with breast cancer that has spread to other parts of the body (metastasis) is 2 to 3 years after diagnosis, and although a number of treatment options are available, including various chemotherapy agents, no single standard of care exists. The study drug (Sorafenib) works by inhibiting certain pathways in the body that contribute to tumour growth and the formation of new blood vessels (angiogenesis). Angiogenesis plays an important role in the development, transformation and spread of breast cancer. Capecitabine is an approved chemotherapy drug for patients whose

	breast cancer has spread to other parts of the body (metastatic) and is not responsive to other classes of chemotherapy drugs. Data from a Phase IIb clinical study suggests that there is a role for the combination of Sorafenib and Capecitabine to treat locally advanced or metastatic breast cancer. Patients in this confirmatory Phase III study will be randomly assigned to receive either: Capecitabine + Sorafenib Capecitabine + placebo ("dummy medication" with no active drug) Participants will continue to receive treatments until there is radiographic or clinical progression of disease, side effects which require them to withdraw, pregnancy, protocol non-compliance or withdrawal of consent. Therefore length of participation will vary for individuals. This study is expected to close 31 March 2013. This is a multicentre study which will take place across Europe, North and South America, Asia, Australia and South Africa. It is anticipated that approximately 519 participants will be recruited worldwide.
Study Type	Interventional
Study Phase	Phase 3
Study Design	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) Primary Purpose: Treatment
Condition	**Breast Cancer**
Intervention	• Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 milligram per square meter (mg/m^2) twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. Sorafenib was administered orally at a dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) daily, continuously (that is, Days 1 to 21, inclusive). A treatment cycle consisted of 21 days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that subject. • Drug: Placebo Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 mg/m^2 twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. Placebo matching to sorafenib was administered orally, 3 tablets (1 tablet in the morning, 2 tablets

	in the evening) daily, continuously (that is, Days 1 to 21, inclusive). A treatment cycle consisted of 21 days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that subject. • Drug: Capecitabine Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 milligram per square meter (mg/m^2) twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily,
Study Arms	• Experimental: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 milligram per square meter (mg/m^2) twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. Sorafenib was administered orally at a dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) daily, continuously (that is, Days 1 to 21, inclusive). A treatment cycle consisted of 21 days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that subject. Interventions: ○ Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) ○ Drug: Capecitabine • Placebo Comparator: Placebo + Capecitabine Capecitabine was administered orally at a dose of 1,000 mg/m^2 twice daily (12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day cycle. Placebo matching to sorafenib was administered orally, 3 tablets (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) daily, continuously (that is, Days 1 to 21, inclusive). A treatment cycle consisted of 21 days. If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that subject. Interventions: ○ Drug: Placebo ○ Drug: Capecitabine

Recruitment Information	
Recruitment Status	**Completed**
Actual Enrollment (submitted: August 4, 2015)	537
Original Estimated Enrollment (submitted: November 3, 2010)	560
Actual Study Completion Date	October 20, 2017
Actual Primary Completion Date	May 12, 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)
Eligibility Criteria	Inclusion Criteria: Age is >=18 years Subject has histologically or cytologically confirmed HER2-negative adenocarcinoma of the breast. HER2 status should be determined by an accredited laboratory Subject has locally advanced or metastatic disease; locally advanced disease must not be amenable to resection with curative intent. Must have measurable or non-measurable disease (according to RECIST [Response Evaluation Criteria for Solid Tumors] 1.1) All computer tomography (CT; with contrast) and magnetic resonance imaging (MRI) used to document disease must have been done <= 4 weeks before randomization. Bone scans (if clinically indicated) must have been done <= 12 weeks prior to randomization Subject must have received up to two prior chemotherapy regimens (adjuvant/neo-adjuvant treatments are considered one regimen), and no more than one prior regimen for advanced and/or metastatic disease. Chemotherapy regimens include both targeted and biologic therapy Prior regimens must have included an anthracycline (eg, doxorubicin, epirubicin) and a taxane (eg, paclitaxel, docetaxel), either in combination or in separate regimens, in either the neo-

	adjuvant/adjuvant or the metastatic setting or both, as either monotherapy or as part of a combination with another agent. Sequential regimens will count as a single regimen; multiple neo-adjuvant / adjuvant regimens will count as a single regimen Subjects are either resistant to or have failed prior taxane and anthracycline OR Resistant to or have failed prior taxane AND for whom further anthracycline therapy is not indicated (for example, intolerance or cumulative doses of doxorubicin or doxorubicin equivalents [for example, epirubicin) Subjects who relapse beyond 12 months after the last taxane or anthracycline dose given in the adjuvant, neo-adjuvant, or metastatic setting are eligible. Further therapy with the agent(s) for a subsequent regimen must have been considered and ruled out, for example due to prior toxicity or intolerance, or based on the local standard of practice Prior experimental chemotherapy treatment is allowed, provided it is given in combination with at least one drug approved for the treatment of breast cancer (excluding drugs that target VEGF [Vascular Endothelial Growth Factor] or VEGFR [Vascular Endothelial Growth Factor Receptor], eg, bevacizumab, brivanib, sunitinib, vatalinib). Prior hormonal therapy for locally advanced or metastatic breast cancer is allowed. Subjects who are refractory to hormonal therapy are allowed. Prior neo-adjuvant or adjuvant chemotherapy is allowed. Subject must have discontinued prior chemotherapy (including both targeted and biologic therapies), prior therapeutic radiation therapy, or prior hormonal therapy for locally advanced or metastatic disease >= 4 weeks (28 days) before randomization. Start of study treatment is allowed within less than 28 days of the prior therapy provided that 5 half-lives of the prior treatment drug(s) have elapsed ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 0 or 1 Adequate bone marrow, liver and renal function within 7 days prior to randomization All acute toxic effects of any prior treatment have resolved to NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 Grade 1 or less Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test performed within 7 days prior to randomization Subjects (men and women) of childbearing potential must agree to use adequate contraception beginning at the signing of the ICF (Informed Consent Form) until at least 30 days after the last dose of study drug. Subject must be able to swallow and retain oral medication Exclusion Criteria: HER2 positive breast cancer

	Unknown hormone receptor status (estrogen and progesterone receptor). Subjects with bilateral breast cancer or a history of two distinct breast cancers. Subjects with inflammatory breast carcinoma. Subjects who have received no prior taxane and anthracycline for the treatment of breast cancer (either in adjuvant, neo-adjuvant or metastatic setting). Prior use of sorafenib or capecitabine Subjects considered by the treating investigator to be appropriate candidates for hormonal therapy as current treatment for locally advanced/metastatic breast cancer Subjects with locally advanced disease who are considered by the treating investigator to be appropriate candidates for radiation therapy as current treatment for locally advanced breast cancer Subjects with active brain metastases or leptomeningeal disease. Subjects with seizure disorder requiring medication. Radiation to any lesions <= 4 weeks prior to randomization. Palliative radiation to bone metastasis for pain control is permitted with provisions Major surgery, open biopsy, or significant traumatic injury <= 4 weeks Evidence or history of bleeding diathesis or coagulopathy. Uncontrolled hypertension, active or clinically significant cardiac disease. Subject with thrombotic, embolic, venus or arterial events Subjects with any hemorrhage/bleeding event of NCI-CTCAE v4.0 Grade 3 or higher within 4 weeks before randomization Subjects with an infection of NCI-CTCAE v4.0 > Grade 2 Subjects with a history of human immunodeficiency virus infection or current chronic or active hepatitis B or C infection. Subjects who have used strong CYP3A4 inducers (eg, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St. John's Wort [Hypericum perforatum], dexamethasone at a dose of greater than 16 mg daily, or rifampin [rifampicin], and/or rifabutin) within 28 days before randomization. Subjects with any previously untreated or concurrent cancer that is distinct in primary site or histology from breast cancer Subjects with a history DHPD (Dihydropyrimidine dehydrogenase) reaction to fluropyrimidine or history of known or suspected allergy or hypersensitivity to any of the study drugs Presence of a non-healing wound, non-healing ulcer, or bone fracture Women pregnant or breast feeding

	Any condition which, in the investigator's opinion, makes the subject unsuitable for trial participation
Sex/Gender	Sexes Eligible for Study: All
Ages	18 Years and older (Adult, Older Adult)
Accepts Healthy Volunteers	No
Contacts	*Contact information is only displayed when the study is recruiting subjects*
Listed Location Countries	Argentina, Australia, Austria, Belgium, Canada, China, Czechia, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Poland, Puerto Rico, Russian Federation, South Africa, Spain, Sweden, United Kingdom, United States
Removed Location Countries	Brazil, Chile, Czech Republic

Administrative Information

NCT Number	NCT01234337
Other Study ID Numbers	12444 2010-018501-10 (EudraCT Number)
Has Data Monitoring Committee	Yes
U.S. FDA-regulated Product	Studies a U.S. FDA-regulated Drug Product: Yes Studies a U.S. FDA-regulated Device Product: No
Responsible Party	Bayer
Study Sponsor	Bayer
Collaborators	Onyx Therapeutics, Inc.
Investigators	Study Director: Bayer Study Director Bayer
PRS Account	Bayer
Verification Date	October 2018

Study Type	Interventional
Study Design	Allocation: Randomized; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor); Primary Purpose: Treatment
Condition	**Breast Cancer**
Interventions	Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Drug: Placebo Drug: Capecitabine
Enrollment	537

Participant Flow

Recruitment Details	At 154 sites in 22 countries, participants with histologically or cytologically confirmed human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative adenocarcinoma of the breast, and locally advanced or metastatic disease, were screened.
Pre-assignment Details	Of 707 participants screened, 537 participants were randomized and 527 participants received at least 1 dose of study treatment. The reasons for 170 screen failures were adverse event in 21 participants, disease progression, recurrence or relapse in 2, consent withdrawn in 16, death in 4, and protocol violation in 127 participants.

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
▼ Arm/Group Description	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were

	met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Period Title: **Overall Study**		
Started	266	271
Participants Received Treatment	260	267
Completed	0	0
Not Completed	266	271
Reason Not Completed		
Adverse Event	58	21
Disease progression/recurrence/relapse	181	223
Investi. decision not protocol driven	5	6
Non-compliant with study medication	3	2
Randomized but not treated	6	4
Lost to Follow-up	0	1
Protocol Violation	2	3
Withdrawal by Subject	11	9
Death	0	1
Switch to commercial drug	0	1

Baseline Characteristics

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine	Total
▼ Arm/Group Description	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily	Total of all reporting groups

			dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.	
Overall Number of Baseline Participants		266	271	537
Baseline Analysis Population Description		[Not Specified]		
Age, Continuous Mean (Standard Deviation) Unit of measure: Years				
	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants
		53.3 (10.2)	54.4 (10.9)	53.9 (10.6)
Sex: Female, Male Measure Type: Count of Participants Unit of measure: Participants				
	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants
	Female	265 99.6%	268 98.9%	533 99.3%
	Male	1 0.4%	3 1.1%	4 0.7%
Race/Ethnicity, Customized Measure Type: Number	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants

Unit of measure: Participants				
White		205	212	417
Black		7	4	11
Asian		50	50	100
Hispanic		4	5	9
Region of Enrollment Measure Type: Number Unit of measure: Participants	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants
Europe		166	168	334
North America		23	26	49
Other		77	77	154
		Measure Description: Other countries in the below category included Argentina, Australia, China, Israel and Japan.		
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Measure Type: Count of Participants Unit of measure: Participants				
	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants
	ECOG status=0	152	161	313

		57.1%	59.4%	58.3%
	ECOG status=1	114 42.9%	110 40.6%	224 41.7%
	ECOG status=2	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
	ECOG status=3	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
	ECOG status=4	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
		Measure Description: ECOG status 0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 1=Restricted in physically strenuous activity but ambulatory, able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work; 2=Ambulatory, capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours; 3=Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours; 4=Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.		
Number of Prior Chemotherapies for Metastatic Disease Measure Type: Count of Participants Unit of measure: Participants				
	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants

	Prior chemotherapies=0	114 42.9%	118 43.5%	232 43.2%
	Prior chemotherapies=1	152 57.1%	153 56.5%	305 56.8%
		Measure Description: Assessed by Interactive voice response system (IVRS). Participants with more than 1 actual number of prior chemotherapies were combined with participants with 1 prior chemotherapy.		
Hormone Receptor Status Measure Type: Count of Participants Unit of measure: Participants				
	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants
	Negative	83 31.2%	84 31.0%	167 31.1%
	Positive	183 68.8%	187 69.0%	370 68.9%
		Measure Description: The hormone receptor status was assessed by IVRS, and considered as follows: in case, the tumor expressed estrogen and/or progesterone receptor, the participant was considered to have positive hormone receptor status. Otherwise, if both receptors were not		

		expressed, then participant was considered to have a negative hormone receptor status.		
Visceral Disease at Baseline Measure Type: Count of Participants Unit of measure: Participants				
	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants
	Missing	1 0.4%	1 0.4%	2 0.4%
	No	66 24.8%	57 21.0%	123 22.9%
	Yes	199 74.8%	213 78.6%	412 76.7%

Outcome Measures

1.Primary Outcome

Title	Progression-free Survival (PFS) Assessed by the Independent Review Panel According to Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST) 1.1
Description	PFS was defined as the time from date of randomization to disease progression, radiological or death due to any cause, whichever occurs first. Per RECIST version 1.1, progressive disease was determined when there was at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference the smallest sum on study (this included the baseline sum if that was the smallest sum on trial). In addition to a relative increase of 20%, the sum had demonstrated an absolute increase of at least 5 mm. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions was also interpreted as progressive disease. Participants without progression or death at the time of analysis were censored at their last date of evaluable tumor evaluation. Median and other 95% confidence intervals (CIs) computed using Kaplan-Meier estimates.
Time Frame	From randomization of the first participant until approximately 3 years or until disease radiological progression

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
Full Analysis Set (FAS), also considered as Intent-to-treat (ITT) set, was defined as all randomized participants even if randomized but received no drug or if randomized and initially received incorrect drug prior to switching to correct study drug, these were included in FAS.

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed	266	271
Median (95% Confidence Interval) Unit of Measure: days		
	166 (131 to 206)	165 (126 to 204)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	PFS was compared using a stratified log-rank test with a one-sided alpha of 0.005, stratified by region, hormone receptor status, number of previous chemotherapies for metastatic disease. The hazard ratio (sorafenib + capecitabine / placebo + capecitabine) and its 95 percent (%) CIs were calculated using the Cox model, stratified by the

		above factors. A Hazard ratio of less than (<) 1 indicates superiority of Sorafenib + Capecitabine over Placebo + Capecitabine.
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Statistical Test of Hypothesis	P-Value	=0.405618
	Comments	One-sided p-value from log rank test (stratified per randomization as in interactive voice response system [IVRS]).
	Method	Log Rank
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Hazard Ratio (HR)
	Estimated Value	0.973
	Confidence Interval	(2-Sided) 95% 0.779 to 1.217
	Estimation Comments	[Not Specified]

2.Secondary Outcome

Title	Overall Survival (OS)
Description	OS was defined as the time from date of randomization to death due to any cause. Participants still alive at the time of analysis were censored at their last known alive date. Median and other 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.
Time Frame	From randomization of the first participant until approximately 3 years later

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
FAS

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets

	sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	(2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed	266	271
Median (95% Confidence Interval) Unit of Measure: days		
	575 (467 to 645)	616 (546 to 687)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	At the time of PFS final analysis, it was OS interim analysis (IA) with 285 total death events. According to protocol specified O'Brien-Fleming type alpha spending function and 285 death events at IA, the prespecified alpha for this analysis was 0.0075 (one-sided). A Hazard ratio < 1 indicates superiority of Sorafenib+Capecitabine over Placebo+Capecitabine.
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Statistical Test of Hypothesis	P-Value	=0.930088
	Comments	One-sided p-value from log rank test (stratified per randomization as in IVRS). OS was compared using a stratified log-rank test, stratified by region, hormone receptor status, number of previous chemotherapies for metastatic disease.
	Method	Log Rank
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Hazard Ratio (HR)
	Estimated Value	1.195
	Confidence Interval	(2-Sided) 95% 0.943 to 1.513
	Estimation Comments	The hazard ratio (sorafenib + capecitabine / placebo + capecitabine) and its 95% CIs were calculated using the Cox model, stratified by randomization factors.

3.Secondary Outcome

Title	Time to Progression (TTP) by Central Review
Description	TTP was defined as the time from date of randomization to disease radiological progression by central review. Per RECIST version 1.1, progressive disease was determined when there was at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference the smallest sum on study (this included the baseline sum if that was the smallest sum on trial). In addition to a relative increase of 20%, the sum had demonstrated an absolute increase of at least 5 mm. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions was also interpreted as progressive disease. Participants without progression or death at the time of analysis were censored at their last date of evaluable tumor evaluation. Median and other 95% confidence intervals (CIs) computed using Kaplan-Meier estimates.
Time Frame	From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
FAS

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed	266	271
Median (95% Confidence Interval)		

Unit of Measure: days		
	168 (139 to 215)	165 (127 to 208)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	TTP was compared using a stratified log-rank test with a one-sided alpha of 0.025, stratified by region, hormone receptor status, number of previous chemotherapies for metastatic disease. A Hazard ratio <1 indicates superiority of Sorafenib+Capecitabine over Placebo+Capecitabine.
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Statistical Test of Hypothesis	P-Value	=0.2105
	Comments	One-sided p-value from log rank test (stratified per randomization as in IVRS).
	Method	Log Rank
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Hazard Ratio (HR)
	Estimated Value	0.91
	Confidence Interval	(2-Sided) 95% 0.723 to 1.146
	Estimation Comments	The hazard ratio (sorafenib + capecitabine / placebo + capecitabine) and its 95% CIs were calculated using the Cox model, stratified by the above factors.

4.Secondary Outcome

Title	Objective Response Rate (ORR) by Central Review
Description	ORR was defined as the best tumor response (Complete Response [CR] or Partial Response [PR]) observed during treatment or within 30 days after termination of study treatment, assessed according to the RECIST version 1.1. CR=all target lesions disappeared, and any pathological lymph node, whether target or non-target, had a reduction in short axis to <10 mm. If any residual lesion was present, cyto-histology was made available to unequivocally document benignity. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters. ORR=CR+PR. CR and PR were confirmed by another scan at least 4 weeks later.
Time Frame	From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
FAS

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed	266	271
Measure Type: Number Number (95% Confidence Interval) Unit of Measure: Percentage (%) of participants		
	13.5 (9.7 to 18.2)	15.5 (11.4 to 20.4)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	ORR and 95% CI based on Cochran Mantel-Haenszel Test stratified by region, hormone receptor status, number of previous chemotherapies for metastatic disease. Difference = (Placebo + Capecitabine) - (Sorafenib + Capecitabine).
	Type of Statistical Test	Superiority or Other

	Comments	[Not Specified]
Statistical Test of Hypothesis	P-Value	=0.257412
	Comments	One-sided p-value from Cochran Mantel-Haenszel test (stratified per randomization as in IVRS)
	Method	Cochran-Mantel-Haenszel
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Percent Difference
	Estimated Value	1.93
	Confidence Interval	(2-Sided) 95% -3.9 to 7.77
	Estimation Comments	[Not Specified]

5.Secondary Outcome

Title	Disease Control Rate (DCR) by Central Review
Description	DCR was defined as the proportion of participants whose best response was CR, PR, stable disease (SD) or Non-CR/Non-PD. Per RECIST version 1.1, CR=all target lesions disappeared, any pathological lymph node, target/non-target, a reduction in short axis to <10 mm. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of target lesions taking as reference baseline sum diameters. PD=at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference smallest sum on study. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions. SD=neither sufficient shrinkage qualified for PR nor sufficient increase qualified for PD, taking smallest sum of diameters as a reference. Non-CR/Non-PD=persistence of 1/more non-target lesion(s) and/or maintenance of tumor marker level above normal limits. DCR=CR+PR+SD or Non-CR/Non-PD. CR and PR confirmed by another scan at least 4 weeks later. SD and Non-CR/Non-PD documented at least 6 weeks after randomization.
Time Frame	From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
FAS

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart).	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart).

	If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed	266	271
Measure Type: Number Number (95% Confidence Interval) Unit of Measure: percentage (%) of participants		
	60.5 (54.4 to 66.4)	58.3 (52.2 to 64.2)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	DCR and 95% CI based on “general association Cochran-Mantel-Haenszel statistic” with one-sided alpha of 0.025 stratified by number of prior chemotherapies for metastatic disease, hormone receptor status, and region. Difference = Placebo + Capecitabine - Sorafenib + Capecitabine.
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Statistical Test of Hypothesis	P-Value	=0.284674
	Comments	One-sided p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test (stratified per randomization as in IVRS).
	Method	Cochran-Mantel-Haenszel
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Percent Difference
	Estimated Value	-2.34
	Confidence Interval	(2-Sided) 95% -10.4 to 5.72

	Estimation Comments	[Not Specified]

6.Secondary Outcome

Title	Duration of Response (DOR) by Central Reader
Description	DOR was defined as the time from date of first response (CR or PR) to the date when PD is first documented, or to the date of death, whichever occurred first according to RECIST version 1.1. CR=all target lesions disappeared, and any pathological lymph node, whether target or non-target, had a reduction in short axis to <10 mm. If any residual lesion was present, cyto-histology was made available to unequivocally document benignity. PR=at least 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters. Participants still having CR or PR and have not died at the time of analysis were censored at their last date of tumor evaluation. DOR defined for confirmed responders only (that is, CR or PR). 'NA' indicates that value could not be estimated due to censored data. Median and 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.
Time Frame	From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
Only responders in FAS were evaluated for this outcome measure.

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed	36	42
Median (95%		

Confidence Interval) Unit of Measure: days		
	313 (209 to NA)	290 (169 to NA)

Value could not be estimated due to censored data.

7.Other Pre-specified Outcome

Title	Patient Reported Outcomes: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index (8 Item) (FBSI-8)
Description	The FBSI-8 was an 8-item questionnaire. Participants responded to each item using a 5-point Likert-type scale ranging from 0 (not at all) to 4 (very much). A total scale score was calculated (range from 0 to 32), with higher scores indicating low symptomatology and reflecting a better Health-Related Quality of Life (HRQoL). The results on the analysis of covariance (ANCOVA) of time-adjusted area under curve (AUC) for the FBSI-8 score were reported. The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.
Time Frame	Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, and end of treatment (EOT, 21 days after last dose of study drug)

Outcome Measure Data

Analysis Population Description

FAS participants with a baseline assessment and at least one post-baseline assessment during the study.

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.

Overall Number of Participants Analyzed	233	243
Least Squares Mean (95% Confidence Interval) Unit of Measure: Scores on a scale		
	20.915 (20.459 to 21.37)	21.356 (20.911 to 21.801)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	Estimate of Difference (least squares mean [LSM] difference) = (Sorafenib + Capecitabine) - (Placebo + Capecitabine). The difference between the two treatment groups was evaluated with an analysis of covariance model using the baseline score and the same stratification factors as used for randomization (IVRS) as covariates.
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	LSM Difference
	Estimated Value	-0.441
	Confidence Interval	(2-Sided) 95% -0.967 to 0.086
	Estimation Comments	[Not Specified]

8.Other Pre-specified Outcome

Title	Patient Reported Outcomes: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - Index Score
Description	The EQ-5D was a generic Quality of life (QoL) based instrument validated in cancer populations. EQ-5D questionnaire contained a 5-item descriptive system of health states (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression) and visual analogue scale (VAS). A single HRQoL score ranging from -0.59 to 1 was generated from standard scoring algorithm developed by the EuroQoL was the EQ-5D index score, higher scores represent better health status. A change of at least 0.10 to 0.12 points was considered clinically meaningful. The results on the ANCOVA of time-adjusted AUC for the EQ-5D - Index Score were reported.

	The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.
Time Frame	Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, and EOT (21 days after last dose of study drug)

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
FAS participants with a baseline assessment and at least one post-baseline assessment during the study.

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed	236	247
Least Squares Mean (95% Confidence Interval) Unit of Measure: Scores on a scale		
	0.665 (0.641 to 0.688)	0.69 (0.667 to 0.713)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	Estimate of Difference (least squares mean [LSM] difference) = (Sorafenib + Capecitabine) - (Placebo +

		Capecitabine). The difference between the two treatment groups was evaluated with an analysis of covariance model using the baseline score and the same stratification factors as used for randomization (IVRS) as covariates.
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	LSM Difference
	Estimated Value	-0.025
	Confidence Interval	(2-Sided) 95% -0.053 to 0.002
	Estimation Comments	[Not Specified]

9.Other Pre-specified Outcome

Title	Patient Reported Outcomes: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - Visual Analogue Scale (VAS) Score
Description	The EQ-5D was a generic QoL preference based instrument and has been validated in the cancer populations. VAS was generated from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). This VAS score was referred to as the EQ-5D self-reported health status score. The results on ANCOVA of time-adjusted AUC were reported. The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'.
Time Frame	Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, and EOT (21 days after last dose of study drug)

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
FAS participants with a baseline assessment and at least one post-baseline assessment during the study.

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo

	sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed	235	244
Least Squares Mean (95% Confidence Interval) Unit of Measure: Scores on a scale		
	67.532 (65.87 to 69.19)	69.228 (67.6 to 70.86)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	Estimate of Difference (least squares mean [LSM] difference) = (Sorafenib + Capecitabine) - (Placebo + Capecitabine). The difference between the two treatment groups was evaluated with an analysis of covariance model using the baseline score and the same stratification factors as used for randomization (IVRS) as covariates.
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	LSM Difference
	Estimated Value	-1.696
	Confidence Interval	(2-Sided) 95% -3.619 to 0.227
	Estimation Comments	[Not Specified]

10.Other Pre-specified Outcome

Title	Maximum Observed Drug Concentration (Cmax) of Capecitabine and 5-fluorouracil
Description	Maximum observed drug concentration, directly taken from analytical data. Geometric mean and percentage geometric coefficient of variation (%CV) were reported. In the listed categories below, 'N' signifies the number of evaluable participants for the drug administered.

Time Frame	Pre-dose and 0.5, 1, 2, and 4 hours after capecitabine dosing at Cycle 2, Day 14

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
Pharmacokinetic Analysis Set (PKS) included all participants with a valid pharmacokinetic profile of capecitabine.

Arm/Group Title		Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:		Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed		56	84
Geometric Mean (Geometric Coefficient of Variation) Unit of Measure: milligram per liter			
Capecitabine	Number Analyzed	56 participants	84 participants
		6.05 (79%)	4.68 (72%)
5-fluorouracil	Number Analyzed	51 participants	84 participants
		0.434 (105%)	0.382 (67%)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	Statistical analysis for Cmax: 5-fluorouracil

	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Ratio of geometric least square means
	Estimated Value	1.14
	Confidence Interval	(2-Sided) 90% 0.92 to 1.40
	Estimation Comments	[Not Specified]

Statistical Analysis 2

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	Statistical analysis for Cmax: Capecitabine
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Ratio of geometric least square means
	Estimated Value	1.29
	Confidence Interval	(2-Sided) 90% 1.07 to 1.56
	Estimation Comments	[Not Specified]

11.Other Pre-specified Outcome

Title	Area Under Curve From Time Zero to Last Quantifiable Concentration (AUC[0-tlast]) of Capecitabine and 5-fluorouracil
Description	AUC(0-tlast) is defined as AUC from time 0 to the last data point, calculated up by linear trapezoidal rule, down by logarithmic trapezoidal rule. Geometric mean and percentage geometric coefficient of variation (%CV) were reported. In the listed categories below, 'N' signifies the number of evaluable participants for the drug administered.
Time Frame	Pre-dose and 0.5, 1, 2, and 4 hours after capecitabine dosing at Cycle 2, Day 14

Outcome Measure Data

Analysis Population Description
PKS

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered

		was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.
Overall Number of Participants Analyzed		56	84
Geometric Mean (Geometric Coefficient of Variation) Unit of Measure: milligram*hour per liter			
Capecitabine	Number Analyzed	56 participants	84 participants
		7.12 (50%)	5.13 (48%)
5-fluorouracil	Number Analyzed	51 participants	84 participants
		0.621 (71%)	0.557 (47%)

Statistical Analysis 1

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	Statistical analysis for AUC(0-tlast): 5-fluorouracil
	Type of Statistical Test	Superiority or Other
	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Ratio of geometric least square means
	Estimated Value	1.11
	Confidence Interval	(2-Sided) 90% 0.95 to 1.30
	Estimation Comments	[Not Specified]

Statistical Analysis 2

Statistical Analysis Overview	Comparison Group Selection	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine, Placebo + Capecitabine
	Comments	Statistical analysis for AUC(0-tlast): Capecitabine
	Type of Statistical Test	Superiority or Other

	Comments	[Not Specified]
Method of Estimation	Estimation Parameter	Ratio of geometric least square means
	Estimated Value	1.39
	Confidence Interval	(2-Sided) 90% 1.22 to 1.58
	Estimation Comments	[Not Specified]

12.Other Pre-specified Outcome

Title	Number of Participants With Treatment-emergent Grade 3 and 4 Laboratory Abnormalities
Description	Hematological (anemia, hemoglobin, international normalized ratio [INR], lymphocyte, neutrophil, platelet, white blood cell [WBC]), biochemical (ALT [alanine aminotransferase], AST [aspartate aminotransferase], GGT [gamma-glutamyl-transferase], lipase, hypoalbuminemia, hypocalcemia, hyperglycemia, hyperuricemia) evaluations were done. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4-Grade 3: Severe or medically significant; hospitalization or prolongation of hospitalization and CTCAE version 4-Grade 4: life-threatening consequences; urgent intervention were indicated.
Time Frame	From the start of study treatment up to 30 days after the last dose

Outcome Measure Data

Analysis Population Description

Safety Analysis Set (SAF) was comprised of all randomized participants who received at least one dose of study medication (sorafenib, placebo or capecitabine). Participants were analyzed as treated.

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description:	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that participant.	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a participant, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that participant.

Overall Number of Participants Analyzed	260	267
Measure Type: Number Unit of Measure: Participants		
Anemia (grade 3)	12	7
Hemoglobin increased (grade 3)	0	3
INR increased (grade 3)	9	9
Lymphocyte count decreased (grade 3)	20	17
Neutrophil count decreased (grade 3)	11	19
Platelet count decreased (grade 3)	6	2
WBC decreased (grade 3)	15	13
ALT increased (grade 3)	4	5
AST increased (grade 3)	10	5
Alkaline phosphatase increased (grade 3)	12	13
Bilirubin increased (grade 3)	9	1
GGT increased (grade 3)	22	21
Lipase increased (grade 3)	19	12
Serum amylase increased (grade 3)	8	4
Hypoalbuminemia (grade 3)	4	2
Hypocalcemia (grade 3)	9	6
Hypokalemia (grade 3)	20	11
Hyponatremia (grade 3)	9	7

Hypophosphatemia (grade 3)	47	15
Hyperglycemia (grade 3)	9	10
Lymphocyte count decreased (grade 4)	3	2
Neutrophil count decreased (grade 4)	7	7
Platelet count decreased (grade 4)	1	7
WBC decreased (grade 4)	2	3
ALT increased (grade 4)	3	0
GGT increased (grade 4)	6	2
Lipase increased (grade 4)	5	1
Hypokalemia (grade 4)	2	4
Hyponatremia (grade 4)	4	0
Hypophosphatemia (grade 4)	5	0
Hyperuricemia (grade 4)	5	0

Adverse Events

Time Frame	From start of study drug administration until 30 days after the last dose of study medication intake.
Adverse Event Reporting Description	[Not Specified]

Arm/Group Title	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + Capecitabine	Placebo + Capecitabine
Arm/Group Description	Sorafenib tablets were administered orally continuously at a total daily dose of 600 mg (200 mg in the morning, 400 mg in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at	Placebo tablets matching with sorafenib were administered orally continuously (1 tablet in the morning, 2 tablets in the evening) in a 3-week cycle. Capecitabine was administered orally at a

	a total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that subject.	total daily dose of 2,000 mg/m^2 (1,000 mg/m^2 twice daily, 12 hours apart). If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 2,500 mg/m^2 total daily dose (1,250 mg/m^2 twice daily) and placebo dose to a total daily dose of 4 tablets (2 tablets twice daily) for that subject.

5.2. Traduzione

Nella presente sezione verrà fornita la traduzione dell'inglese all'italiano di *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer*.

Studio di fase III che confronta capecitabina in combinazione con sorafenib o placebo nel trattamento del carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico

Sponsor:
Bayer
Collaboratore:
Onyx Therapeutics, Inc.
Informazioni fornite da (ente responsabile):
Bayer

Descrizione dello studio

Sinossi:
L'obiettivo del presente studio di fase III è valutare l'efficacia e la sicurezza del sorafenib in combinazione con la capecitabina verso capecitabina in combinazione con placebo nel trattamento di soggetti affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico che sono risultati resistenti o non hanno risposto a una precedente terapia con taxani e un'antraciclina o per cui non è indicata un'ulteriore terapia a base di antracicline. L'avvio del trattamento sperimentale può richiedere fino a 28 giorni dalla sottoscrizione del consenso informato. Durante questo periodo verranno svolti una serie di test, tra cui valutazioni tumorali e anamnesi. Di seguito si riportano le valutazioni e i test che dovranno essere effettuati entro 7 giorni dall'inizio del trattamento, il giorno 1 di ogni ciclo e al termine dello studio: elettrocardiogramma, prelievi ematici, questionari sulla qualità della vita del paziente e un completo esame fisico e dei parametri vitali. I pazienti riceveranno il trattamento in cicli da 21 giorni con somministrazione quotidiana di sorafenib/placebo per 21 giorni e di capecitabina per i primi 14 giorni. I pazienti dovranno presentarsi al monitoraggio ogni settimana per le prime 6 settimane (2 cicli) dopodiché ogni giorno 1 di un nuovo ciclo. Durante le visite settimanali verrà valutata l'eventuale incidenza di effetti collaterali. I prelievi ematici verranno realizzati il giorno 1 di ogni ciclo. I soggetti verranno seguiti per determinare la sopravvivenza globale.

Condizione o malattia	Intervento/trattamento	Fase
Carcinoma mammario	Farmaco: sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Farmaco: placebo Farmaco: capecitabina	Fase 3

Descrizione dettagliata:

Riassunto della ricerca sperimentale (NRES, GB):

Il cancro della mammella rappresenta il cancro più frequentemente diagnosticato nel sesso femminile ed è la principale causa di morte per tumore tra le donne di tutto il mondo.

Tuttavia, nonostante i progressi ottenuti nel trattamento in stadio precoce della malattia, circa il 25-40% dei pazienti sviluppa recidive o metastasi che sono nella maggior parte dei casi incurabili. La sopravvivenza media dei pazienti affetti da cancro della mammella che si è diffuso ad altre parti del corpo (metastasi) è compresa tra i 2 e i 3 anni dalla diagnosi e, benché vi siano varie opzioni di trattamento disponibili, tra cui diversi agenti chemioterapici, non esiste una terapia standard.

Il farmaco in studio (sorafenib) agisce inibendo determinate vie metaboliche del corpo che contribuiscono alla crescita tumorale e alla neoformazione di vasi ematici (angiogenesi). L'angiogenesi svolge un ruolo chiave nello sviluppo, nella trasformazione e nella diffusione del cancro della mammella. La capecitabina è un farmaco chemioterapico approvato nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario diffuso ad altre parti del corpo (metastatico), non responsivo ad altre classi di farmaci chemioterapici.

I dati ottenuti da un precedente studio clinico di fase IIb suggeriscono che la combinazione di sorafenib e capecitabina può svolgere un ruolo nel trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico.

Nel presente studio di conferma i pazienti verranno assegnati in modo casuale per ricevere uno dei due trattamenti:

- capecitabina + sorafenib
- capecitabina + placebo (sostanza inattiva)

I partecipanti continueranno a ricevere i trattamenti fino alla prima evidenza di progressione radiologica o clinica della malattia, effetti collaterali che li costringerebbero ad abbandonare lo studio, gravidanza, inadempienza al protocollo o ritiro del consenso. Pertanto il periodo di partecipazione allo studio varierà per ogni individuo. Il termine dello studio è previsto per il 31 marzo 2013.

Lo studio multicentrico verrà effettuato in Europa, Nord e Sud America, Asia, Australia e Sud Africa. La partecipazione approssimativa prevede l'arruolamento di 519 soggetti da tutto il mondo.

Disegno dello studio

Tipologia di studio:	Interventistico (studio clinico)
Arruolamento effettivo:	537 partecipanti
Allocazione:	Randomizzato
Modello della terapia:	In parallelo
Mascheramento:	Quadruplo (partecipante, operatore sanitario, sperimentatore, valutatore degli outcome)
Obiettivo primario:	Trattamento

Titolo ufficiale:	Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato che confronta capecitabina in combinazione con sorafenib verso capecitabina in combinazione con placebo nel trattamento del **carcinoma mammario** HER2-negativo localmente avanzato o metastatico
Data effettiva di inizio studio:	21 febbraio 2011
Data effettiva di completamento primario:	12 maggio 2014
Data effettiva di completamento studio:	20 ottobre 2017

Bracci e tipo di intervento

Braccio	Intervento/trattamento
Sperimentale: sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 milligrammi per metro quadrato (mg/m^2) due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Il sorafenib è stato somministrato per via orale a una dose giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera), in modo continuativo (ovvero, dal giorno 1 al 21 compresi). Un ciclo di trattamento è costituito da 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno e la dose totale giornaliera di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	Farmaco: sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 milligrammi per metro quadrato (mg/m^2) due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Il sorafenib è stato somministrato per via orale a una dose giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera), in modo continuativo (ovvero, dal giorno 1 al 21 compresi). Un ciclo di trattamento è costituito da 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno e la dose totale giornaliera di sorafenib è stata aumentata a 800 mg. Farmaco: capecitabina La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose iniziale di 1.000 milligrammi

	per metro quadrato (mg/m^2) due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno.
Comparatore placebo: placebo + capecitabina La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 mg/m^2 due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Il placebo corrispondente al sorafenib è stato somministrato per via orale a una dose di 3 compresse (1 compressa al mattino, 2 compresse alla sera) al giorno, in modo continuativo (ovvero, dal giorno 1 al 21 compresi). Un ciclo di trattamento è costituito da 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno e la dose giornaliera di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).	Farmaco: placebo La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 mg/m^2 per due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Il placebo corrispondente al sorafenib è stato somministrato per via orale a una dose di 3 compresse (1 compressa al mattino, 2 compresse alla sera) al giorno, in modo continuativo (ovvero, dal giorno 1 al 21 compresi). Un ciclo di trattamento è costituito da 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno e la dose totale giornaliera di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno). Farmaco: capecitabina La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 milligrammi per metro quadrato (mg/m^2) due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno.

Misure di outcome

Endpoint primario:

1. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dal Comitato di revisione indipendente (Independent Review Panel) in base ai criteri radiologici di valutazione della risposta tumorale (Response Evaluation Criteria for Solid Tumors, RECIST) 1.1.[Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia]

   La PFS è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data della prima evidenza di progressione clinica o radiologica della malattia o decesso per qualunque causa, a seconda di quale evento si verifichi prima. La progressione di malattia (PD) è stata determinata quando si è verificato un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio (inclusa la somma alla valutazione basale qualora fosse stata la somma minore riscontrata in studio) secondo i RECIST versione 1.1. È da considerarsi progressione di malattia quando, oltre a un incremento relativo del 20%, la somma ha dovuto dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm o nel caso di comparsa di nuove lesioni target e di progressione inequivocabile di lesioni non target. Per i partecipanti liberi da progressione o ancora in vita al momento dell'analisi, la PFS è stata censurata alla data dell'ultima valutazione del tumore. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.

Endpoint secondari:

1. Sopravvivenza globale (OS) [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo]

   L'OS è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di decesso per qualunque causa. Per i pazienti ancora in vita al momento dell'analisi, la sopravvivenza globale è stata censurata all'ultima data in cui sono risultati vivi. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.

2. Tempo di progressione (TTP) valutato dal Comitato di revisione centrale (Central Review) [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia]

   Il TTP è stato definito dal Comitato di revisione centrale come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di progressione radiologica. La progressione di malattia (PD) è stata determinata quando si è verificato un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio (inclusa la somma alla valutazione basale qualora fosse stata la somma minore riscontrata in studio) secondo i RECIST versione 1.1. È da considerarsi progressione di malattia quando, oltre a un

incremento relativo del 20%, la somma ha dovuto dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm o nel caso di comparsa di nuove lesioni target e di progressione inequivocabile di lesioni non target. Per i partecipanti liberi da progressione o ancora in vita al momento dell'analisi, la PFS è stata censurata alla data dell'ultima valutazione del tumore. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.

3. Tasso di risposta globale (ORR) valutato dal Comitato di revisione centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia]

   L'ORR è stato definito come la migliore risposta tumorale (risposta completa [CR] o risposta parziale [PR]) osservata nel corso del trattamento o entro 30 giorni dalla chiusura dello studio sperimentale, secondo i RECIST versione 1.1. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm. L'esame cito-istologico è stato effettuato per provare l'inequivocabile stato benigno di lesioni residue, qualora presenti. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. ORR=CR+PR. La CR e la PR sono state verificate da un'ulteriore esplorazione dopo un periodo minimo di 4 settimane.

4. Tasso di controllo della malattia (DCR) valutato dal Comitato di revisione centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia]

   Il DCR è stato definito come la percentuale di partecipanti la cui miglior risposta è stata CR, PR, stabilità di malattia (SD) o non-CR/non-PD. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm, secondo i RECIST versione 1.1. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. PD=incremento di almeno un 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio. Comparsa di nuove lesioni e inequivocabile progressione delle lesioni non target. SD=insufficiente riduzione della lesione per qualificare la risposta come parziale e insufficiente incremento per qualificare una progressione di malattia, prendendo come riferimento la somma più piccola dei diametri registrata durante lo studio. Non-CR/Non-PD=persistenza di una o più lesioni non target e/o marcatori tumorali al di sopra dei limiti di normalità. DCR=CR+PR+SD o Non-CR/Non-PD. La CR e la PR sono state verificate da un'ulteriore esplorazione dopo un periodo minimo di 4 settimane. La SD e Non-CR/Non-PD sono state documentate in un intervallo non inferiore a 6 settimane dopo la randomizzazione.

5. Durata della risposta (DOR) valutata dall'esperto di lettura centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia]

   La DOR è stata definita come l'intervallo di tempo dalla data della prima risposta (CR o PR) alla prima data documentata di PD, o alla data di decesso, a seconda di quale evento si verifichi prima, in base ai criteri RECIST versione 1.1. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm. L'esame cito-istologico è stato effettuato per provare l'inequivocabile stato benigno di lesioni residue, qualora presenti. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. I partecipanti che hanno riscontrato CR o PR e sono risultati in vita al momento dell'analisi sono stati censurati alla data dell'ultima valutazione del tumore. La DOR è definita solo per i responder confermati (ovvero, in base alla CR o PR). 'N.D.' indica che il valore non è stimabile per censura dati. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.

Altri endpoint:

1. Esiti riferiti dal paziente: valutazione dello stato funzionale del paziente oncologico-indice dei sintomi della mammella (8 Item) (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index, FBSI-8) [Tempistica: il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a fine trattamento (EOT) (21 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)]

   Il questionario FBSI-8 è composto da 8 item. I partecipanti hanno risposto ad ogni item della scala Likert di 5 punti da 0 (per niente) a 4 (decisamente). Il calcolo del punteggio totale è stato valutato in un range da 0 a 32 in cui i punteggi più alti sono indicatori di una bassa sintomatologia e riflettono una migliore qualità della vita associata allo stato di salute dei pazienti (HRQoL). Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'analisi della covarianza (ANCOVA) dell'area sotto la curva (AUC) aggiustata per il tempo per il punteggio del FBSI-8. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.

2. Esiti riferiti dal paziente: indice Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) [Tempistica: il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a EOT (21 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)]

   L'EQ-5D è uno strumento di misura generico della qualità della vita (QoL) validato in popolazioni oncologiche. Il questionario EQ-5D contiene un sistema descrittivo a 5

item dello stato di salute del paziente (mobilità, cura di sé, attività quotidiane, dolore/fastidio, ansietà/depressione) e una scala analogica visiva (VAS). Un singolo punteggio della HRQoL compreso tra -0,59 e 1 è stato generato dall'algoritmo di calcolo sviluppato da EuroQoL corrispondente all'indice EQ-5D. Ai punteggi più alti corrisponde un migliore stato di salute. Una variazione da 0,10 a 0,12 punti è stata considerata clinicamente significativa. Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'ANCOVA dell'AUC aggiustata per il tempo per l'indice EQ-5D. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.

3. Esiti riferiti dal paziente: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - punteggio della scala analogica visiva (VAS) [Tempistica: il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a EOT (21 dalla somministrazione dell'ultima dose di farmaco in studio)]

   L'EQ-5D è uno strumento di misura generico della QoL, basato sulla preferenza espressa dai pazienti sul proprio stato di salute, che è stato validato in popolazioni oncologiche. Il punteggio della VAS è stato generato da 0 (peggiore stato di salute) a 100 (migliore stato di salute). Il punteggio della VAS è stato definito come il punteggio EQ-5D dello stato di salute riportato dal paziente. Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'ANCOVA dell'AUC aggiustata per il tempo. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.

4. Concentrazione massima osservata (Cmax) di capecitabina e 5-fluorouracile [Tempistica: prima della somministrazione e 0,5, 1, 2 e 4 ore dopo la dose di capecitabina del ciclo 2, giorno 14]

   La concentrazione massima osservata del farmaco è stata direttamente estrapolata dai dati analitici. Sono state riportate la media geometrica e la percentuale del coefficiente geometrico di variazione (%CV). Nell'elenco riportato di seguito, 'N' indica il numero di partecipanti valutabili per il trattamento farmacologico.

5. Area sotto la curva da tempo zero all'ultima concentrazione quantificabile (AUC[0-tlast]) di capecitabina e 5-fluorouracile [Tempistica: prima della somministrazione e 0,5, 1, 2 e 4 ore dopo la dose di capecitabina del ciclo 2, giorno 14]

   L'AUC(0-tlast) è definita come l'area sotto la curva dal tempo 0 fino all'ultimo punto dato, calcolata applicando la regola dei trapezi in scala lineare quando la concentrazione di farmaco nel plasma aumenta e, in scala logaritmica, quando la concentrazione di farmaco decresce. Sono state riportate la media geometrica e la percentuale del coefficiente geometrico di variazione (%CV). Nell'elenco riportato di

seguito, ‘N’ indica il numero di partecipanti valutabili per il trattamento farmacologico.

6. Numero di partecipanti con anomalie di grado 3 e 4 riscontrate in laboratorio a seguito del trattamento [Tempistica: dall’inizio del trattamento sperimentale fino a 30 giorni dopo l’ultima dose in studio]

   Sono state effettuate valutazioni di tipo ematologico (anemia, emoglobina, rapporto internazionale normalizzato [INR], linfociti, neutrofili, piastrine, leucociti [WBC]) e biochimico (ALT [alanina aminotransferasi], AST [aspartato aminotransferasi], GGT [y-glutamiltransferasi], lipasi, ipoalbuminemia, ipocalcemia, iperglicemia, iperuricemia). Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) di grado 3 versione 4: condizioni gravi o rilevanti da un punto di vista medico; ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione. CTCAE di grado 4 versione 4: conseguenze pericolose per la vita; richiesta di interventi urgenti.

Criteri di eleggibilità

Soggetti con età arruolabile per lo studio:	maggiori di 18 anni (adulti, anziani)
Soggetti di sesso arruolabile per lo studio:	tutti
Inclusione di volontari sani:	no

Criteri

Criteri di inclusione:

- Età >= 18 anni
- La diagnosi istologica o citologica conferma la presenza di adenocarcinoma della mammella HER2-negativo nei soggetti coinvolti. Lo stato di HER2 deve essere determinato da un laboratorio accreditato
- I soggetti sono affetti da malattia localmente avanzata o metastatica in cui lo stadio localmente avanzato non è suscettibile di trattamento con intervento curativo mediante resezione. I soggetti presentano malattia misurabile o non misurabile (ma clinicamente valutabile secondo i criteri RECIST [Response Evaluation Criteria for Solid Tumors] 1.1)
- Gli strumenti di diagnostica, quali tomografia computerizzata (TC; con mezzo di contrasto) e risonanza magnetica per immagini (RMI) impiegati per la documentazione della malattia devono essere effettuati nel periodo <= 4 settimane prima della randomizzazione. Le scansioni ossee (qualora clinicamente indicate) devono essere effettuate nel periodo <= 12 settimane prima della randomizzazione
- Prima dell’inizio dello studio, i soggetti devono sottoporsi a due regimi di chemioterapia (trattamenti adiuvanti/neoadiuvanti sono stati considerati come un singolo regime), mentre i soggetti affetti da malattia avanzata e/o metastatica devono ricevere al massimo un regime. I regimi chemioterapici comprendono terapie mirate e biologiche
- I regimi di trattamento precedenti allo studio devono prevedere l’impiego di una antraciclina (come la doxorubicina e l’epirubicina) e un taxano (come il paclitaxel e il docetaxel), in combinazione o in regimi separati, in ambiente neoadiuvante/adiuvante o

metastatico o entrambi, come monoterapia o parte di terapia con un altro agente concomitante. I regimi sequenziali varranno come un singolo regime; i regimi neoadiuvanti/adiuvanti multipli varranno come un singolo regime

- I soggetti sono risultati resistenti o non hanno risposto a una precedente terapia di taxani e antracicline O sono resistenti o non hanno risposto a una precedente terapia di taxani E per cui non è indicata un'ulteriore terapia a base di antracicline (ad esempio, a causa di intolleranza o dosi cumulative di doxorubicina o di una sostanza equivalente [come l'epirubicina])
- Presenza di recidive dopo 12 mesi dall'ultima dose di taxani o antracicline somministrata in ambiente adiuvante/neoadiuvante o metastatico. Un successivo regime terapeutico a base di tali agenti deve essere preso in considerazione e scartato nel caso in cui si siano riscontrati precedenti eventi di tossicità o intolleranza o non sia in accordo alla pratica standard locale
- Il precedente regime sperimentale è consentito purché il trattamento chemioterapico sia stato effettuato in combinazione con almeno un farmaco approvato per il trattamento del carcinoma mammario (ad esclusione di farmaci mirati al VEGF [fattore di crescita per l'endotelio vascolare] o ai VEGFR [recettori per il fattore di crescita per l'endotelio vascolare], come il bevacizumab, il brivanib, il sunitinib, il vatalinib).
- La precedente terapia ormonale è consentita per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico. Soggetti refrattari a terapie ormonali.
- La precedente chemioterapia neoadiuvante o adiuvante è consentita.
- I soggetti devono aver sospeso la chemioterapia (sia la terapia mirata che biologica), la terapia radiologica o ormonale per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico nel periodo >= 4 settimane (28 giorni) prima della randomizzazione. L'inizio del trattamento sperimentale è consentito entro e non oltre i 28 giorni dalla terapia precedente purché sia trascorso un periodo di 5 emivite del farmaco.
- Performance status ECOG (Easter Cooperative Oncology Group) pari a 0 o 1
- Adeguata funzionalità midollare, epatica e renale nei 7 giorni precedenti alla randomizzazione
- Eventuali effetti di tossicità acuta legati a una qualsiasi terapia precedente sono stati risolti in base alle linee guida dei criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE, v4.0) del National Cancer Institute (NCI) di grado inferiore o pari a 1
- Le donne in età fertile devono presentare test di gravidanza sierico negativo nei 7 giorni precedenti alla randomizzazione
- I soggetti (uomini e donne) in età fertile devono accettare di utilizzare un adeguato metodo contraccettivo per l'intero periodo che intercorre dalla firma del consenso informato fino ad almeno 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di farmaco in studio.
- I soggetti devono essere capaci di ingerire farmaci per uso orale

Criteri di esclusione:

- Carcinoma mammario HER2-positivo.
- Stato sconosciuto del recettore ormonale (recettore degli estrogeni e del progesterone).

- Soggetti con carcinoma mammario bilaterale o due distinti carcinomi mammari pregressi.
- Soggetti con carcinoma infiammatorio della mammella.
- Soggetti che non hanno ricevuto alcuna terapia precedente con taxani o antracicline nel trattamento del carcinoma mammario (sia in un ambiente adiuvante, neoadiuvante che metastatico).
- Precedente utilizzo di sorafenib o capecitabina.
- Se a giudizio dello sperimentatore i soggetti sono candidati appropriati per la terapia ormonale come trattamento attuale del carcinoma mammario localmente avanzato/metastatico.
- Se a giudizio dello sperimentatore i soggetti sono candidati adeguati per la terapia radiologica come trattamento attuale del carcinoma mammario localmente avanzato.
- Soggetti affetti da metastasi cerebrali o leptomeningee attive.
- Soggetti affetti da epilessia con necessità di cure.
- Qualsiasi lesione esposta a radiazioni nel periodo <= 4 settimane prima della randomizzazione. La radioterapia palliativa delle metastasi ossee per il controllo del dolore è consentita previa disposizione del medico
- Soggetti sottoposti a procedura chirurgica maggiore, biopsia a cielo aperto o con lesioni traumatiche significative nel periodo <= 4 settimane
- Evidenza o eventi pregressi di diatesi emorragica o coagulopatia. Ipertensione non controllata, patologie cardiache attive o clinicamente rilevanti. Soggetti familiari con eventi trombotici, embolici o altre complicanze del sistema venoso o arterioso
- Soggetti che hanno presentato emorragie/sanguinamenti secondo le linee guida NCI-CTCAE v4.0 di grado 3 o superiore entro le 4 settimane precedenti alla randomizzazione
- Soggetti con infezione secondo le linee guida NCI-CTCAE v4.0 > al grado 2.
- Soggetti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana o attualmente con infezione cronica o attiva da epatite B o C.
- Soggetti che hanno fatto uso di forti induttori del CYP3A4 (ad esempio la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbital, l'erba di San Giovanni [Hypericum perforatum], il desametasone a una dose giornaliera superiore a 16 mg o la rifampicina e/o la rifabutina) entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione.
- Soggetti affetti da precedente cancro non trattato o concomitante che si distingua dal carcinoma mammario per sito primario o esame istologico.
- Soggetti con pregressa reazione alle fluoropirimidine dovuta alla DPD (diidropirimidina deidrogenasi) o anamnesi o sospetta allergia o ipersensibilità a qualsiasi farmaco in studio.
- Presenza di ferite non cicatrizzate, ulcera cronica o frattura ossea
- Donne incinte o in allattamento.
- Se a giudizio dello sperimentatore il soggetto è affetto da una qualsiasi condizione per cui non è consigliata la partecipazione allo studio.

Informazioni di monitoraggio	
Prima data di presentazione dello studio	4 ottobre 2010
Prima data di pubblicazione dello studio	4 novembre 2010
Prima data di presentazione dei risultati	10 maggio 2015
Prima data di pubblicazione dei risultati	3 settembre 2015
Ultima data di pubblicazione degli aggiornamenti	6 novembre 2018
Data effettiva di inizio studio	21 febbraio 2011
Data effettiva di completamento primario	12 maggio 2014 (ultima data di raccolta dati per l'endpoint primario)
Endpoint primario attuale (presentato: 4 agosto 2015)	Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dal Comitato di revisione indipendente in base ai criteri RECIST (Response Evaluation Criteria for Solid Tumors) 1.1.[Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia] La PFS è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data della prima evidenza di progressione clinica o radiologica della malattia o decesso per qualunque causa, a seconda di quale evento si verifichi prima. La progressione di malattia (PD) è stata determinata quando si è verificato un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più

	piccola registrata durante lo studio (inclusa la somma alla valutazione basale qualora fosse stata la somma minore riscontrata in studio) secondo i RECIST versione 1.1. È da considerarsi progressione di malattia quando, oltre a un incremento relativo del 20%, la somma ha dovuto dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm o nel caso di comparsa di nuove lesioni target e di progressione inequivocabile di lesioni non target. Per i partecipanti liberi da progressione o ancora in vita al momento dell'analisi, la PFS è stata censurata alla data dell'ultima valutazione del tumore. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.
Endpoint primario originale (presentato: 3 novembre 2010)	• Sopravvivenza libera da progressione (PFS): valutazione della progressione radiologica della malattia oncologica secondo i criteri RECIST 1.1 [Tempistica: dalla data di randomizzazione del primo paziente fino a 48 mesi dopo] • Valutazioni di sicurezza comprensive di eventi avversi e valutazione di anomalie riscontrate in laboratorio. [Tempistica: dal momento della firma del consenso informato fino a 30 giorni dopo la conclusione del trattamento]
Endpoint secondari attuali (presentati: 4 agosto 2015)	• Sopravvivenza globale (OS) [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino approssimativamente 3 anni dopo] L'OS è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di decesso per qualunque causa. Per i pazienti ancora in vita al momento dell'analisi, la sopravvivenza globale è stata censurata all'ultima data in cui sono risultati vivi. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier. • Tempo di progressione (TTP) valutato dal Comitato di revisione centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia] Il TTP è stato definito dal Comitato di revisione centrale come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di progressione radiologica documentata. La progressione di malattia (PD) è stata determinata quando si è verificato un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio (inclusa la somma alla

	valutazione basale qualora fosse stata la somma minore riscontrata in studio) secondo i RECIST versione 1.1. È da considerarsi progressione di malattia quando, oltre a un incremento relativo del 20%, la somma ha dovuto dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm o nel caso di comparsa di nuove lesioni target e di progressione inequivocabile di lesioni non target. Per i partecipanti liberi da progressione o ancora in vita al momento dell'analisi, la PFS è stata censurata alla data dell'ultima valutazione del tumore. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier. • Tasso di risposta globale (ORR) valutato dal Comitato di revisione centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia] L'ORR è stato definito come la migliore risposta tumorale (risposta completa [CR] o risposta parziale [PR]) osservata nel corso del trattamento o entro 30 giorni dalla chiusura dello studio sperimentale, secondo i RECIST versione 1.1. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm. L'esame cito-istologico è stato effettuato per provare l'inequivocabile stato benigno di lesioni residue, qualora presenti. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. ORR=CR+PR. La CR e la PR sono state verificate da un'ulteriore esplorazione dopo un periodo minimo di 4 settimane. • Tasso di controllo della malattia (DCR) valutato dal Comitato di revisione centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia] Il DCR è stato definito come la percentuale di partecipanti la cui miglior risposta è stata CR, PR, stabilità di malattia (SD) o non-CR/non-PD. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm, secondo i RECIST versione 1.1. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. PD= incremento di almeno un 20%

	della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio. Comparsa di nuove lesioni e inequivocabile progressione delle lesioni non target. SD=insufficiente riduzione della lesione per qualificare la risposta come parziale e insufficiente incremento per qualificare una progressione di malattia, prendendo come riferimento la somma più piccola dei diametri registrata durante lo studio. Non-CR/Non-PD=persistenza di una o più lesioni non target e/o marcatori tumorali al di sopra dei limiti di normalità. DCR=CR+PR+SD o Non-CR/Non-PD. La CR e la PR sono state verificate da un'ulteriore esplorazione dopo un periodo minimo di 4 settimane. La SD e Non-CR/Non-PD sono state documentate in un intervallo non inferiore a 6 settimane dopo la randomizzazione. • Durata della risposta (DOR) valutata dal Comitato di revisione centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia] La DOR è stata definita come l'intervallo di tempo dalla data della prima risposta (CR o PR) alla prima data documentata di PD, o alla data di decesso, a seconda di quale evento si verifichi prima, in base ai criteri RECIST versione 1.1. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm. L'esame cito-istologico è stato effettuato per provare l'inequivocabile stato benigno di lesioni residue, qualora presenti. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. I partecipanti che hanno riscontrato CR o PR e sono risultati in vita al momento dell'analisi sono stati censurati alla data dell'ultima valutazione del tumore. La DOR è definita solo per i responder confermati (ovvero, in base alla CR o PR). 'N.D.' indica che il valore non è stimabile per censura dati. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.
Endpoint secondari originali (presentati: 3 novembre 2010)	• Sopravvivenza globale (OS) [Tempistica: dalla data di randomizzazione del primo paziente fino a 48 mesi dopo] • Tempo di progressione (TTP) [Tempistica: dalla data di randomizzazione del primo paziente fino a 48 mesi dopo]

	• Tasso di risposta globale (ORR) [Tempistica: dalla data di randomizzazione del primo paziente fino a 48 mesi dopo] • Durata della risposta (DOR) [Tempistica: dalla data di randomizzazione del primo paziente fino a 48 mesi dopo] • Negli esiti riferiti dal paziente (PROs) è inclusa una valutazione dei sintomi connessi al carcinoma mammario che è stata realizzata tramite il questionario di valutazione dello stato funzionale del paziente oncologico [Tempistica: dalla data di randomizzazione del primo paziente fino a 48 mesi dopo]
Altri endpoint predefiniti (presentati: 4 agosto 2015)	• Esiti riferiti dal paziente: valutazione dello stato funzionale del paziente oncologico-indice dei sintomi della mammella (8 item) (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index, FBSI-8) [Tempistica: il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a fine trattamento (EOT) (21 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)] Il questionario FBSI-8 è composto da 8 item. I partecipanti hanno risposto ad ogni item della scala Likert di 5 punti da 0 (per niente) a 4 (decisamente). Il calcolo del punteggio totale è stato valutato in un range da 0 a 32 in cui i punteggi più alti sono indicatori di una bassa sintomatologia e riflettono una migliore qualità della vita associata allo stato di salute dei pazienti (HRQoL). Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'analisi della covarianza (ANCOVA) dell'area sotto la curva (AUC) aggiustata per il tempo per il punteggio del FBSI-8. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'. • Esiti riferiti dal paziente: indice Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) [Tempistica: il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a EOT (21 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)] L'EQ-5D è uno strumento di misura generico della qualità della vita (QoL) validato in popolazioni oncologiche. Il questionario EQ-5D contiene un sistema descrittivo a 5 item dello stato di salute del paziente (mobilità, cura di sé, attività quotidiane, dolore/fastidio, ansietà/depressione) e una scala analogica visiva (VAS). Un singolo punteggio della HRQoL compreso tra -0,59 e 1 è stato generato dall'algoritmo di calcolo sviluppato da EuroQoL

corrispondente all'indice EQ-5D. Ai punteggi più alti corrisponde un migliore stato di salute. Una variazione da 0,10 a 0,12 punti è stata considerata clinicamente significativa. Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'ANCOVA dell'AUC aggiustata per il tempo per l'indice EQ-5D. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.

- Esiti riferiti dal paziente: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - punteggio della scala analogica visiva (VAS) [Tempistica: il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a EOT (21 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)]

  L'EQ-5D è uno strumento di misura generico della QoL, basato sulla preferenza espressa dai pazienti sul proprio stato di salute, che è stato validato in popolazioni oncologiche. Il punteggio della VAS è stato generato da 0 (peggiore stato di salute) a 100 (migliore stato di salute). Il punteggio della VAS è stato definito come il punteggio EQ-5D dello stato di salute riportato dal paziente. Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'ANCOVA dell'AUC aggiustata per il tempo. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.

- Concentrazione massima osservata (Cmax) di capecitabina e 5-fluorouracile [Tempistica: prima della somministrazione e 0,5, 1, 2 e 4 ore dopo la dose di capecitabina del ciclo 2, giorno 14]

  Concentrazione massima osservata del farmaco, direttamente estrapolata dai dati analitici. Sono state riportate la media geometrica e la percentuale del coefficiente geometrico di variazione (%CV). Nell'elenco riportato di seguito, 'N' indica il numero di partecipanti valutabili per il trattamento farmacologico.

- Area sotto la curva da tempo zero all'ultima concentrazione quantificabile (AUC[0-tlast]) di capecitabina e 5-fluorouracile [Tempistica: prima della somministrazione e 0,5, 1, 2 e 4 ore dopo la somministrazione della capecitabina del ciclo 2, giorno 14]

  L'AUC(0-tlast) è definita come l'area sotto la curva dal tempo 0 fino all'ultimo punto dato, calcolata applicando la regola dei trapezi in scala lineare quando

	la concentrazione di farmaco nel plasma aumenta e, in scala logaritmica, quando la concentrazione di farmaco decresce. Sono state riportate la media geometrica e la percentuale del coefficiente geometrico di variazione (%CV). Nell'elenco riportato di seguito, 'N' indica il numero di partecipanti valutabili per il trattamento farmacologico. • Numero di partecipanti con anomalie di grado 3 e 4 riscontrate in laboratorio a seguito del trattamento [Tempistica: dall'inizio del trattamento sperimentale fino a 30 giorni dopo l'ultima dose in studio] Sono state effettuate valutazioni di tipo ematologico (anemia, emoglobina, rapporto internazionale normalizzato [INR], linfociti, neutrofili, piastrine, leucociti [WBC]) e biochimico (ALT [alanina aminotransferasi], AST [aspartato aminotransferasi], GGT [y-glutamiltransferasi], lipasi, ipoalbuminemia, ipocalcemia, iperglicemia, iperuricemia). Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) di grado 3 versione 4: condizioni gravi o rilevanti da un punto di vista medico; ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione. CTCAE di grado 4 versione 4: conseguenze pericolose per la vita; richiesta di interventi urgenti.

Informazioni descrittive

Titolo in breve	Studio di fase III che confronta capecitabina in combinazione con sorafenib o placebo nel trattamento del **carcinoma mammario** HER2-negativo localmente avanzato o metastatico
Titolo ufficiale	Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato che confronta capecitabina in combinazione con sorafenib verso capecitabina in combinazione con placebo nel trattamento del **carcinoma mammario** HER2-negativo localmente avanzato o metastatico
Sinossi	L'obiettivo del presente studio di fase III è valutare l'efficacia e la sicurezza del sorafenib in combinazione con la capecitabina verso capecitabina in combinazione con placebo nel trattamento di soggetti affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico che sono risultati resistenti o non hanno risposto a una precedente terapia con taxani e un'antraciclina o per cui non è indicata un'ulteriore terapia a base di antracicline. L'avvio del trattamento sperimentale può richiedere fino a 28 giorni dalla sottoscrizione del consenso informato. Durante questo periodo verranno svolti una serie di test, tra cui valutazioni tumorali e

	anamnesi. Di seguito si riportano le valutazioni e i test che dovranno essere effettuati entro 7 giorni dall'inizio del trattamento, il giorno 1 di ogni ciclo e al termine dello studio: elettrocardiogramma, prelievi ematici, questionari sulla qualità della vita del paziente e un completo esame fisico e dei parametri vitali. I pazienti riceveranno il trattamento in cicli da 21 giorni con somministrazione quotidiana di sorafenib/placebo per 21 giorni e di capecitabina per i primi 14 giorni. I pazienti dovranno presentarsi al monitoraggio ogni settimana per le prime 6 settimane e dopo i primi 2 cicli ogni primo giorno di un nuovo ciclo. Durante le visite settimanali verrà valutata l'eventuale incidenza di effetti collaterali. I prelievi ematici verranno realizzati il giorno 1 di ogni ciclo. I soggetti verranno seguiti per determinare la sopravvivenza globale.
Descrizione dettagliata	Riassunto della ricerca sperimentale (NRES, GB): Il cancro della mammella rappresenta il cancro più frequentemente diagnosticato nel sesso femminile ed è la principale causa di morte per tumore tra le donne di tutto il mondo. Tuttavia, nonostante i progressi ottenuti nel trattamento in stadio precoce della malattia, circa il 25-40% dei pazienti sviluppa recidive o metastasi che sono nella maggior parte dei casi incurabili. La sopravvivenza media dei pazienti affetti da cancro della mammella che si è diffuso ad altre parti del corpo (metastasi) è compresa tra i 2 e i 3 anni dalla diagnosi e, benché vi siano varie opzioni di trattamento disponibili, tra cui diversi agenti chemioterapici, non esiste una terapia standard. Il farmaco in studio (sorafenib) agisce inibendo determinate vie metaboliche del corpo che contribuiscono alla crescita tumorale e alla neoformazione di vasi ematici (angiogenesi). L'angiogenesi svolge un ruolo chiave nello sviluppo, nella trasformazione e nella diffusione del cancro della mammella. La capecitabina è un farmaco chemioterapico approvato nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario diffuso ad altre parti del corpo (metastatico), non responsivo ad altre classi di farmaci chemioterapici. I dati ottenuti da un precedente studio clinico di fase IIb suggeriscono che la combinazione di sorafenib e capecitabina può svolgere un ruolo nel trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico. In questo studio di conferma, i pazienti verranno assegnati in modo casuale a ricevere uno dei due trattamenti: capecitabina + sorafenib capecitabina + placebo (sostanza inattiva)

	I partecipanti continueranno a ricevere i trattamenti fino alla prima evidenza di progressione radiologica o clinica della malattia, effetti collaterali che li costringerebbero ad abbandonare lo studio, gravidanza, inadempienza al protocollo o ritiro del consenso. Pertanto il periodo di partecipazione allo studio varierà per ogni individuo. Il termine dello studio è previsto per il 31 marzo 2013. Lo studio multicentrico verrà effettuato in Europa, Nord e Sud America, Asia, Australia e Sud Africa. La partecipazione approssimativa prevede l'arruolamento di 519 soggetti da tutto il mondo.
Tipo di studio	Interventistico
Fase dello studio	Fase 3
Disegno dello studio	Allocazione: randomizzato Modello della terapia: in parallelo Mascheramento: quadruplo (partecipanti, operatori sanitari, sperimentatori, valutatore degli outcome) Obiettivo primario: trattamento
Condizione	**Carcinoma mammario**
Trattamento	• Farmaco: sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 milligrammi per metro quadrato (mg/m^2) due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Il sorafenib è stato somministrato per via orale a una dose giornaliera di 600 milligrammi (200 mg al mattino, 400 mg la sera), in modo continuativo (ovvero, dal giorno 1 al 21 compresi). Un ciclo di trattamento ha la durata di 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno e la dose totale giornaliera di sorafenib è stata aumentata a 800 mg. • Farmaco: placebo La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 mg/m^2 per due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Il placebo corrispondente al sorafenib è stato somministrato per via orale, 3 compresse (1 compressa al mattino, 2 compresse alla sera) al giorno, in modo continuativo (ovvero, tutti i giorni compresi da 1 a 21). Un ciclo di trattamento è costituito da 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità,

	la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno e la dose totale giornaliera di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno). • Farmaco: capecitabina La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 milligrammi per metro quadrato (mg/m^2) due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno.
Bracci dello studio	• Sperimentale: sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 milligrammi per metro quadrato (mg/m^2) due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Il sorafenib è stato somministrato per via orale a una dose giornaliera di 600 milligrammi (200 mg al mattino, 400 mg la sera), in modo continuativo (ovvero, dal giorno 1 al 21 compresi). Un ciclo di trattamento è costituito da 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno e la dose totale giornaliera di sorafenib è stata aumentata a 800 mg. Interventi: ○ Farmaco: sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) ○ Farmaco: capecitabina • Comparatore placebo: placebo + capecitabina La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose di 1.000 mg/m^2 due volte al giorno (a distanza di 12 ore) dal giorno 1 al 14 di ogni ciclo di 21 giorni. Il placebo corrispondente al sorafenib è stato somministrato per via orale a una dose di 3 compresse (1 compressa al mattino, 2 compresse alla sera) al giorno, in modo continuativo (ovvero, dal giorno 1 al 21 compresi). Un ciclo di trattamento è costituito da 21 giorni. Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 per due volte al giorno e la dose totale

	giornaliera di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno). Interventi: ○ Farmaco: placebo ○ Farmaco: capecitabina
Informazioni di arruolamento	
Stato di arruolamento	**Completato**
Arruolamento effettivo (presentato: 4 agosto 2015)	537
Arruolamento stimato in origine (presentato: 3 novembre 2010	560
Data effettiva di completamento studio	20 ottobre 2017
Data effettiva di completamento primario	12 maggio 2014 (data finale di raccolta dati per l'endpoint primario)
Criteri di eleggibilità	Criteri di inclusione: Età >= 18 anni La diagnosi istologica o citologica conferma la presenza di adenocarcinoma della mammella HER2-negativo nei soggetti coinvolti. Lo stato di HER2 deve essere determinato da un laboratorio accreditato I soggetti sono affetti da malattia localmente avanzata o metastatica in cui lo stadio localmente avanzato non è suscettibile di trattamento con intervento curativo mediante resezione. I soggetti presentano malattia misurabile o non misurabile (ma clinicamente valutabile secondo i criteri RECIST [Response Evaluation Criteria for Solid Tumors] 1.1) Gli strumenti di diagnostica, quali tomografia computerizzata (TC; con mezzo di contrasto) e risonanza magnetica per

	immagini (RMI) impiegati per la documentazione della malattia devono essere effettuati nel periodo <= 4 settimane prima della randomizzazione. Le scansioni ossee (qualora clinicamente indicate) devono essere effettuate nel periodo <= 12 settimane prima della randomizzazione Prima dell'inizio dello studio, i soggetti devono sottoporsi a due regimi di chemioterapia (trattamenti adiuvanti/neoadiuvanti sono stati considerati come un singolo regime), mentre i soggetti affetti da malattia avanzata e/o metastatica devono ricevere al massimo un regime. I regimi chemioterapici comprendono terapie mirate e biologiche . I regimi di trattamento precedenti allo studio devono prevedere l'impiego di una antraciclina (come la doxorubicina l'epirubicina) e un taxano (come il paclitaxel e il docetaxel), in combinazione o in regimi separati, in ambiente neoadiuvante/adiuvante o metastatico o entrambi, come monoterapia o parte di terapia con un altro agente concomitante. I regimi sequenziali varranno come un singolo regime; i regimi neoadiuvanti/adiuvanti multipli varranno come un singolo regime I soggetti sono risultati resistenti o non hanno risposto a una precedente terapia di taxani e antracicline O sono resistenti o non hanno risposto a una precedente terapia di taxani E per cui non è indicata un'ulteriore terapia a base di antracicline (ad esempio, a causa di intolleranza o dosi cumulative di doxorubicina o di una sostanza equivalente [come l'epirubicina]) Presenza di recidive dopo 12 mesi dall'ultima dose di taxani o antracicline somministrata in ambiente adiuvante, neoadiuvante o metastatico. Un successivo regime terapeutico a base di tali agenti deve essere preso in considerazione e scartato nel caso in cui si siano riscontrati precedenti eventi di tossicità o intolleranza o non sia in accordo alla pratica standard locale Il precedente regime sperimentale è consentito purché il trattamento chemioterapico sia stato effettuato in combinazione con almeno un farmaco approvato per il trattamento del carcinoma mammario (ad esclusione di farmaci mirati al VEGF [fattore di crescita per l'endotelio vascolare] o ai VEGFR [recettori per il fattore di crescita per l'endotelio vascolare], come il bevacizumab, il brivanib, il sunitinib, il vatalinib). La precedente terapia ormonale è consentita per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico. Soggetti refrattari a terapie ormonali.

	La precedente chemioterapia neoadiuvante o adiuvante è consentita. I soggetti devono aver sospeso la chemioterapia (sia la terapia mirata che biologica), la terapia radiologica o ormonale per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico nel periodo >= 4 settimane (28 giorni) prima della randomizzazione. L'inizio del trattamento sperimentale è consentito entro e non oltre i 28 giorni dalla terapia precedente purché sia trascorso un periodo di 5 emivite del farmaco. Performance status ECOG (Easter Cooperative Oncology Group) pari a 0 o 1 Adeguata funzionalità midollare, epatica e renale nei 7 giorni precedenti alla randomizzazione Eventuali effetti di tossicità acuta legati a una qualsiasi terapia precedente sono stati risolti in base alle linee guida dei criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE, v4.0) del National Cancer Institute (NCI) di grado inferiore o pari a 1 Le donne in età fertile devono presentare test di gravidanza sierico negativo nei 7 giorni precedenti alla randomizzazione I soggetti (uomini e donne) in età fertile devono accettare di utilizzare un adeguato metodo contraccettivo per l'intero periodo che intercorre dalla firma del consenso informato fino ad almeno 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di farmaco in studio. I soggetti devono essere capaci di ingerire farmaci per uso orale Criteri di esclusione: Carcinoma mammario HER2 positivo. Stato sconosciuto del recettore ormonale (recettore degli estrogeni e del progesterone). Soggetti con carcinoma mammario bilaterale o due distinti carcinomi mammari pregressi. Soggetti con carcinoma infiammatorio della mammella. Soggetti che non hanno ricevuto alcuna terapia precedente con taxani o antracicline nel trattamento del carcinoma mammario (sia in un ambiente adiuvante, neoadiuvante che metastatico). Precedente utilizzo di sorafenib o capecitabina. Se a giudizio dello sperimentatore i soggetti sono candidati appropriati per la terapia ormonale come trattamento attuale del carcinoma mammario localmente avanzato/metastatico. Se a giudizio dello sperimentatore i soggetti sono candidati adeguati per la terapia radiologica come trattamento attuale del carcinoma mammario localmente avanzato.

	Soggetti affetti da metastasi cerebrali e leptomeningee attive. Soggetti affetti da epilessia con necessità di cure. Qualsiasi lesione esposta a radiazioni nel periodo <= 4 settimane prima della randomizzazione. La radioterapia palliativa delle metastasi ossee per il controllo del dolore è consentita previa disposizione del medico Soggetti sottoposti a procedura chirurgica maggiore, biopsia a cielo aperto o con lesioni traumatiche significative nel periodo <= 4 settimane Evidenza o eventi pregressi di diatesi emorragica o coagulopatia. Ipertensione non controllata, patologie cardiache attive o clinicamente rilevanti. Soggetti familiari con eventi trombotici, embolici o altre complicanze del sistema venoso o arterioso Soggetti che hanno presentato emorragie/sanguinamenti secondo le linee guida NCI-CTCAE v4.0 di grado 3 o superiore entro le 4 settimane precedenti alla randomizzazione Soggetti con infezione secondo le linee guida NCI-CTCAE v4.0 > al grado 2 Soggetti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana o attualmente con infezione cronica o attiva da epatite B o C. Soggetti che hanno fatto uso di forti induttori del CYP3A4 (ad esempio la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbital, l'erba di San Giovanni [Hypericum perforatum], il desametasone a una dose giornaliera superiore a 16 mg o la rifampicina e/o la rifabutina) entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione. Soggetti affetti da precedente cancro non trattato o concomitante che si distingua dal carcinoma mammario per sito primario o esame istologico. Soggetti con pregressa reazione alle fluoropirimidine dovuta alla DPD (diidropirimidina deidrogenasi) o anamnesi o sospetta allergia o ipersensibilità a qualsiasi farmaco in studio. Presenza di ferite non cicatrizzate, ulcera cronica o frattura ossea Donne incinte o in allattamento Se a giudizio dello sperimentatore il soggetto è affetto da una qualsiasi condizione per cui non è consigliata la partecipazione allo studio.
Sesso/Genere	Soggetti di sesso arruolabile per lo studio: Tutti
Età	Maggiori di 18 anni (adulti, anziani)

Inclusione di volontari sani	No
Contatti	*Le informazioni di contatto sono visibili solo quando lo studio è in fase di reclutamento soggetti*
Paesi inclusi nello studio	Argentina, Australia, Austria, Belgio, Canada, Cina, Federazione Russa, Francia, Germania, Gran Bretagna, Grecia, Irlanda, Israele, Italia, Giappone, Polonia, Porto Rico, Repubblica Ceca, Spagna, Sud Africa, Svezia, Stati Uniti, Ungheria
Paesi rimossi dallo studio	Brasile, Cile, Repubblica Ceca

Informazioni amministrative

Codice NCT	NCT01234337
Altri numeri di identificazione	12444 2010-018501-10 (EudraCT Number)
Ha un Comitato di monitoraggio dei dati	Sì
Prodotto regolamentato da U.S. FDA	Studia un prodotto regolamentato da U.S. FDA: Sì Studia un prodotto regolamentato da U.S. FDA: No
Ente responsabile	Bayer
Sponsor dello studio	Bayer
Collaboratore	Onyx Therapeutics, Inc.
Sperimentatori	Ente promotore dello studio: Bayer Study Director Bayer
Account PRS	Bayer
Data di verifica	Ottobre 2018

Tipo di studio	Interventistico
Disegno dello studio	Allocazione: randomizzato; modello della terapia: in parallelo; mascheramento: quadruplo (partecipanti, operatori sanitari, sperimentatori, valutatori degli outcome); Obiettivo primario: trattamento

Condizione	**Carcinoma mammario**
Interventi	Farmaco: sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Farmaco: placebo Farmaco: capecitabina
Arruolamento	537

Flusso dei partecipanti

Dettagli sul reclutamento	È stato effettuato uno screen dei partecipanti, provenienti da 154 centri di 22 paesi, che hanno presentato una diagnosi istologica e citologica dell'adenocarcinoma della mammella, localmente avanzato o metastatico, con negatività per il fattore epidermico di crescita umano associato al recettore 2 (HER2).
Dettagli previa assegnazione del trattamento	Dei 707 partecipanti esaminati, 537 sono stati randomizzati e 527 hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. Il fallimento di 170 soggetti sottoposti a screening è dovuto: all'insorgenza di eventi avversi in 21 partecipanti; progressione di malattia, ricaduta o recidiva in 2 partecipanti; ritiro del consenso in 16 partecipanti; decesso per 4 partecipanti e violazione del protocollo per 127 partecipanti.

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
▼ Descrizione braccio/gruppo	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via

	orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).

Titolo del periodo: **Studio complessivo**

Avviato	266	271
Partecipanti che hanno ricevuto il trattamento	260	267
Concluso	0	0
Non concluso	266	271
Ragione della mancata conclusione		
Eventi avversi	58	21
Progressione della malattia/recidiva/ricaduta	181	223
Decisione sperimentale non aderente al protocollo	5	6
Non conforme all'impiego del farmaco in studio	3	2
Randomizzati senza trattamento	6	4
Perdita del follow-up	0	1
Violazione protocollo	2	3

Ritiro del soggetto dallo studio	11	9
Decesso	0	1
Passaggio a farmaco commerciale	0	1

Caratteristiche di base

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina	Totale
▼ Descrizione braccio/gruppo	Il sorafenib è stato somministrato per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).	Totale dei gruppi presentati
Numero complessivo dei partecipanti di base	266	271	537

Descrizione dei dati al basale della popolazione	[Non specificato]			
Età, variabile continua Media (deviazione standard - DS) Unità di misura: anni				
	Numero analizzato	266 partecipanti	271 partecipanti	537 partecipanti
		53,3 (10,2)	54,4 (10,9)	53,9 (10,6)
Sesso: femminile, maschile Tipologia di misura: conteggio partecipanti Unità di misura: partecipanti				
	Numero analizzato	266 partecipanti	271 partecipanti	537 partecipanti
	Soggetti di sesso femminile	265 99,6%	268 98,9%	533 99,3%
	Soggetti di sesso maschile	1 0,4%	3 1,1%	4 0,7%
Razza/etnia, personalizzato Misura: numero Unità di misura: partecipanti	Numero analizzato	266 partecipanti	271 partecipanti	537 partecipanti
Caucasici		205	212	417

Africani		7	4	11
Asiatici		50	50	100
Ispanici		4	5	9
Area geografica di arruolamento Tipologia di misura: numero Unità di misura: partecipanti	Numero analizzato	266 partecipanti	271 partecipanti	537 partecipanti
Europa		166	168	334
America del Nord		23	26	49
Altro		77	77	154
	Descrizione delle misure: inclusione di Argentina, Australia, Cina, Israele e Giappone nelle categorie sottostanti.			
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Tipologia di misura: conteggio partecipanti Unità di misura: partecipanti				
	Numero analizzato	266 partecipanti	271 partecipanti	537 partecipanti
	Performance status ECOG=0	152 57,1%	161 59,4%	313 58,3%

	Performance status ECOG=1	114 42,9%	110 40,6%	224 41,7%
	Performance status ECOG=2	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Performance status ECOG=3	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Performance status ECOG=4	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Descrizione delle misure: performance status ECOG 0=completamente attivo, capace di condurre una vita normale come prima della malattia, senza alcuna restrizione; 1=limitato nelle attività fisiche estenuanti ma capace di affrontare cure ambulatoriali, capace di condurre un'attività lavorativa leggera o di tipo sedentario, ad esempio lavori domestici o da ufficio; 2=capace di affrontare cure ambulatoriali, di accudire alla propria persona ma incapace di compiere un'attività lavorativa. A riposo per meno del 50% delle ore diurne; 3=limitato nell'accudire alla propria persona, costretto a letto o su una sedia per più del 50% delle ore diurne; 4=completamente disabile. Incapace di accudire alla propria persona. Totalmente costretto a letto o su una sedia.			
Numero di chemioterapie precedenti per il trattamento di malattia metastatica Tipologia di misura: conteggio partecipanti Unità di misura: partecipanti				
	Numero analizzato	266 partecipanti	271 partecipanti	537 partecipanti

	Chemioterapie precedenti=0	114 42,9%	118 43,5%	232 43,2%
	Chemioterapie precedenti=1	152 57,1%	153 56,5%	305 56,8%
	Descrizione delle misure: valutazioni riportare dal sistema di risposta vocale interattiva (IVR). I partecipanti che prima dello studio hanno ricevuto un numero di trattamenti chemioterapici superiore o uguale a 1 sono stati combinati tra di loro.			
Stato ormone recettore Tipologia di misura: conteggio partecipanti Unità di misura: partecipanti				
	Numero analizzato	266 partecipanti	271 partecipanti	537 partecipanti
	Negativo	83 31,2%	84 31,0%	167 31,1%
	Positivo	183 68,8%	187 69,0%	370 68,9%
	Descrizione delle misure: valutazione e conferma dello stato del recettore ormonale tramite l'IVRS. L'espressione tumorale di recettori degli estrogeni e/o del progesterone è stata considerata come presenza di recettori ormonali positivi. Diversamente, la mancata espressione di entrambi i recettori è stata considerata come presenza di recettori ormonali negativi.			

Malattia viscerale alla valutazione basale Tipologia di misura: conteggio partecipanti Unità di misura: partecipanti				
	Numero analizzato	266 partecipanti	271 partecipanti	537 partecipanti
	Mancante	1 0,4%	1 0,4%	2 0,4%
	No	66 24,8%	57 21,0%	123 22,9%
	Sì	199 74,8%	213 78,6%	412 76,7%

Misure di outcome

1.Endpoint primario

Titolo	Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dal Comitato di revisione indipendente in base ai criteri RECIST (Response Evaluation Criteria for Solid Tumors) 1.1
Descrizione	La PFS è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data della prima evidenza di progressione clinica o radiologica della malattia o decesso per qualunque causa, a seconda di quale evento si verifichi prima. La progressione di malattia (PD) è stata determinata quando si è verificato un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio (inclusa la somma alla valutazione basale qualora fosse stata la somma minore riscontrata in studio) secondo i RECIST versione 1.1. È da considerarsi progressione di malattia quando, oltre a un incremento relativo del 20%, la somma ha dovuto dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm o nel caso di comparsa di nuove lesioni target e di progressione inequivocabile di lesioni non target. Per i partecipanti liberi da progressione o ancora in vita al momento dell'analisi, la PFS è stata censurata alla data dell'ultima valutazione del tumore. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.

Tempistica	Dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
La serie completa di analisi (FAS), considerata anche come analisi intention-to-treat (ITT), è stata definita come la totale randomizzazione dei partecipanti compresi quelli randomizzati ma non trattati con il farmaco sperimentale o i soggetti randomizzati che in un primo momento hanno ricevuto un farmaco diverso da quello sperimentale e che sono passati al farmaco giusto dello studio.

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	266	271
Mediana (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: giorni		
	166 (131 a 206)	165 (126 a 204)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Il confronto della PFS tra gruppi è stato condotto mediante un log-rank test stratificato in base ad area geografica, stato ormone recettore e precedente numero di chemioterapie per il trattamento di malattia metastatica con alfa unilaterale di 0,005. L'hazard ratio (sorafenib + capecitabina / placebo + capecitabina) e i relativi intervalli di confidenza al 95 percento (%) sono stati calcolati utilizzando il modello di Cox, stratificato in base ai fattori precedentemente riportati. Un hazard ratio minore (<) di 1 indica che il trattamento con sorafenib+capecitabina è superiore a quello di placebo+capecitabina.
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Ipotesi del test statistico	P-value	=0,405618
	Commenti	Valore p (p-value) unilaterale ricavato dal log-rank test (stratificato per randomizzazione come riportato nel sistema di risposta vocale interattiva [IVRS]).
	Metodo	Log-rank
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di stima	Parametro di stima	Hazard ratio (HR)
	Valore stimato	0,973
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 95% 0,779 a 1,217
	Commenti sulle stime	[Non specificato]

2.Endpoint secondario

Titolo	Sopravvivenza globale (OS)
Descrizione	L'OS è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di decesso per qualunque causa. Per i pazienti ancora in vita al momento dell'analisi, la sopravvivenza globale è stata censurata all'ultima data in cui sono risultati vivi. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.
Tempistica	Dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
FAS

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	266	271
Mediana (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: giorni		
	575 (467 a 645)	616 (546 a 687)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Prima dell'analisi finale della PFS, è stata pianificata un'analisi ad interim della OS quando si saranno verificati 285 decessi totali. In accordo con il protocollo, l'alfa prestabilita per l'analisi è 0,0075 (unilaterale), considerando la funzione d'uso alfa di tipo O'Brien-Fleming e i 285 decessi dell'analisi ad interim. Un hazard ratio < 1 indica che il trattamento con sorafenib+capecitabina è superiore a quello di placebo+capecitabina.

	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Ipotesi del test statistico	P-value	=0,930088
	Commenti	Valore p unilaterale ottenuto dal log-rank test (stratificato per randomizzazione come riportato nell'IVR). Il confronto dell'OS tra gruppi è stato condotto mediante un log-rank test stratificato in base ad area geografica, stato ormone recettore e numero precedente di chemioterapie per il trattamento di malattia metastatica.
	Metodo	Log-rank
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di stima	Parametro di stima	Hazard ratio (HR)
	Valore stimato	1,195
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 95% 0,943 a 1,513
	Commenti sulle stime	L'hazard ratio (sorafenib + capecitabina / placebo + capecitabina) e il relativo intervallo di confidenza al 95% sono stati calcolati utilizzando il modello di Cox, stratificato in base ai medesimi fattori utilizzati per la randomizzazione.

3.Endpoint secondario

Titolo	Tempo di progressione (TTP) valutato dal Comitato di revisione centrale
Descrizione	Il TTP è stato definito dal Comitato di revisione centrale come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di progressione radiologica documentata. La progressione di malattia (PD) è stata determinata quando si è verificato un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio (inclusa la somma alla valutazione basale qualora fosse stata la somma minore riscontrata in studio) secondo i RECIST versione 1.1. È da considerarsi progressione di malattia quando, oltre a un incremento relativo del 20%, la somma ha dovuto dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm o nel caso di comparsa di nuove lesioni target e di progressione inequivocabile di lesioni non target. Per i partecipanti liberi da progressione o ancora in vita, la PFS è stata censurata alla data dell'ultima valutazione del tumore. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.
Tempistica	Dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione

FAS

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	266	271
Mediana (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: giorni		
	168 (139 a 215)	165 (127 a 208)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Il confronto del TTP tra gruppi è stato valutato mediante un log-rank test con alfa unilaterale di 0,025 stratificato in base ad area geografica, stato ormone recettore e precedente numero di chemioterapie per il trattamento di malattia metastatica. Un hazard ratio <1 indica che il trattamento con sorafenib+capecitabina è superiore a quello di placebo+capecitabina.
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro

	Commenti	[Non specificato]
Ipotesi del test statistico	P-value	=0,2105
	Commenti	Valore p unilaterale ottenuto dal log-rank test (stratificato per randomizzazione come riportato nell'IVR).
	Metodo	Log-rank
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di valutazione	Parametro di valutazione	Hazard ratio (HR)
	Valore stimato	0,91
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 95% 0,723 a 1,146
	Commenti sulle stime	L'hazard ratio (sorafenib + capecitabina / placebo + capecitabina) e i relativi CI al 95% sono stati calcolati utilizzando il modello di Cox, stratificato in base ai fattori precedentemente riportati.

4.Endpoint secondario

Titolo	Tasso di risposta globale (ORR) valutato dal Comitato di revisione centrale
Descrizione	L'ORR è stato definito come la migliore risposta tumorale (risposta completa [CR] o risposta parziale [PR]) osservata nel corso del trattamento o entro 30 giorni dalla chiusura dello studio sperimentale, secondo i RECIST versione 1.1. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm. L'esame cito-istologico è stato effettuato per provare l'inequivocabile stato benigno di lesioni residue, qualora presenti. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. ORR=CR+PR. La CR e la PR sono state verificate da un'ulteriore esplorazione dopo un periodo minimo di 4 settimane.
Tempistica	Dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
FAS

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane.

	capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	266	271
Tipologia di misura: Numero Numero (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: Percentuale (%) di partecipanti		
	13,5 (9,7 a 18,2)	15,5 (11,4 a 20,4)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	L'ORR e il CI al 95% sono stati calcolati secondo il test di Cochran Mantel-Haenszel stratificato in base ad area geografica, stato ormone recettore e numero di chemioterapie precedenti per il trattamento di malattia metastatica. Differenza = (placebo + capecitabina) - (sorafenib + capecitabina).
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Ipotesi del test statistico	P-value	=0,257412
	Commenti	Valore p unilaterale ottenuto mediante il test di Cochran Mantel-Haenszel (stratificato per randomizzazione come riportato nell'IVR).
	Metodo	Cochran-Mantel-Haenszel

	Commenti	[Non specificato]
Metodo di stima	Parametro di stima	Differenza percentuale
	Valore stimato	1,93
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 95% -3,9 a 7,77
	Commenti sulle stime	[Non specificato]

5.Endpoint secondario

Titolo	Tasso di controllo della malattia (DCR) valutato dal Comitato di revisione centrale
Descrizione	Il DCR è stato definito come la percentuale di partecipanti la cui miglior risposta è stata CR, PR, stabilità di malattia (SD) o non-CR/non-PD. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm, secondo i RECIST versione 1.1. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. PD=incremento di almeno un 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio. Comparsa di nuove lesioni e inequivocabile progressione delle lesioni non target. SD=insufficiente riduzione della lesione per qualificare la risposta come parziale e insufficiente incremento per qualificare una progressione di malattia, prendendo come riferimento la somma più piccola dei diametri registrata durante lo studio. Non-CR/Non-PD=persistenza di una o più lesioni non target e/o marcatori tumorali al di sopra dei limiti di normalità. DCR=CR+PR+SD o Non-CR/Non-PD. La CR e la PR sono state verificate da un'ulteriore esplorazione dopo un periodo minimo di 4 settimane. La SD e Non-CR/Non-PD sono state documentate in un intervallo non inferiore a 6 settimane dopo la randomizzazione.
Tempistica	Dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
FAS

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una

	giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) e la dose totale giornaliera di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	266	271
Tipologia di misura: Numero Numero (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: percentuale (%) di partecipanti		
	60,5 (54,4 a 66,4)	58,3 (52,2 a 64,2)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Il calcolo del DCR e del CI al 95% si basa sul test generale di associazione statistica di Cochran-Mantel-Haenszel con alfa unilaterale di 0,025 stratificato in base a numero di chemioterapie precedenti per il trattamento di malattia metastatica, stato ormone recettore e area geografia. Differenza = placebo + capecitabina - sorafenib + capecitabina.
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Ipotesi del test statistico	P-value	=0,284674
	Commenti	Valore p unilaterale ottenuto mediante il test di Cochran-Mantel-Haenszel (stratificato per randomizzazione come riportato nell'IVRS).
	Metodo	Cochran-Mantel-Haenszel
	Commenti	[Non specificato]

Metodo di stima	Parametro di stima	Differenza percentuale
	Valore stimato	-2,34
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 95% -10,4 a 5,72
	Commenti sulle stime	[Non specificato]

6.Endpoint secondario

Titolo	Durata della risposta (DOR) valutata dall'esperto di lettura centrale
Descrizione	La DOR è stata definita come l'intervallo di tempo dalla data della prima risposta (CR o PR) alla prima data documentata di PD, o alla data di decesso, a seconda di quale evento si verifichi prima, in base ai criteri RECIST versione 1.1. CR=scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici target o non target devono ridursi nel proprio asse corto a una lunghezza <10 mm. L'esame cito-istologico è stato effettuato per provare l'inequivocabile stato benigno di lesioni residue, qualora presenti. PR=riduzione di almeno un 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma alla valutazione basale dei diametri. I partecipanti che hanno riscontrato CR o PR e sono risultati in vita al momento dell'analisi sono stati censurati alla data dell'ultima valutazione del tumore. La DOR è definita solo per i responder confermati (ovvero, in base alla CR o PR). 'ND' indica che il valore non è stimabile per censura dati. La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.
Tempistica	Dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
Per il presente endpoint sono stati valutati solo i responder della FAS

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di

	aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	36	42
Mediana (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: giorni		
	313 (209 a ND)	290 (169 a ND)

Il valore non è stimabile per censura dati.
7.Altri endpoint predefiniti

Titolo	Esiti riferiti dal paziente: valutazione dello stato funzionale del paziente oncologico-indice dei sintomi della mammella (8 item) (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index, FBSI-8)
Descrizione	Il questionario FBSI-8 è composto da 8 item. I partecipanti hanno risposto ad ogni item della scala Likert di 5 punti da 0 (per niente) a 4 (decisamente). Il calcolo del punteggio totale è stato valutato in un range da 0 a 32 in cui i punteggi più alti sono indicatori di una bassa sintomatologia e riflettono una migliore qualità della vita associata allo stato di salute dei pazienti (HRQoL). Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'analisi della covarianza (ANCOVA) dell'area sotto la curva (AUC) aggiustata per il tempo per il punteggio del FBSI-8. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.
Tempistica	Il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a fine trattamento (EOT, 21 dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
I partecipanti della FAS con valutazione al basale e almeno una valutazione successiva al basale nel corso dello studio.

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina

Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	233	243
Media dei minimi quadrati (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: punteggi su una scala		
	20,915 (20,459 a 21,37)	21,356 (20,911 a 21,801)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Stima della differenza (differenza media dei minimi quadrati [LMS]) = (sorafenib + capecitabina) - (placebo + capecitabina). La differenza tra i due gruppi di trattamento è stata valutata mediante l'analisi della covarianza utilizzando il punteggio basale e i fattori di stratificazione impiegati per la randomizzazione (IVRS) come covariate.
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]

Metodo di stima	Parametro di stima	Differenza LSM
	Valore stimato	-0,441
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 95% -0,967 a 0,086
	Commenti sulle stime	[Non specificato]

8.Altri endpoint predefiniti

Titolo	Esiti riferiti dal paziente: indice Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D)
Descrizione	L'EQ-5D è uno strumento di misura generico della qualità della vita (QoL) validato in popolazioni oncologiche. Il questionario EQ-5D contiene un sistema descrittivo a 5 item dello stato di salute del paziente (mobilità, cura di sé, attività quotidiane, dolore/fastidio, ansietà/depressione) e una scala analogica visiva (VAS). Un singolo punteggio della HRQoL compreso tra -0,59 e 1 è stato generato dall'algoritmo di calcolo sviluppato da EuroQoL corrispondente all'indice EQ-5D. Ai punteggi più alti corrisponde un migliore stato di salute. Una variazione da 0,10 a 0,12 punti è stata considerata clinicamente significativa. Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'ANCOVA dell'AUC aggiustata per il tempo per l'indice EQ-5D. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.
Tempistica	Il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a EOT (21 dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)]

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
I partecipanti della FAS con valutazione al basale e almeno una valutazione successiva al basale nel corso dello studio.

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno)	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per

	mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	236	247
Media dei minimi quadrati (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: Punteggi su una scala		
	0,665 (0,641 a 0,688)	0,69 (0,667 a 0,713)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Stima della differenza (differenza media dei minimi quadrati [LMS]) = (sorafenib + capecitabina) - (placebo + capecitabina). La differenza tra i due gruppi di trattamento è stata valutata mediante un'analisi della covarianza utilizzando il punteggio basale e i fattori di stratificazione impiegati per la randomizzazione (IVRS) come covariate.
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di stima	Parametro di stima	Differenza LSM
	Valore stimato	-0,025
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 95% -0,053 a 0,002
	Commenti sulle valutazioni	[Non specificato]

9.Altri endpoint predefiniti

Titolo	Esiti riferiti dal paziente: Euroqol-5 Dimensions (EQ-5D) - punteggio della scala analogica visiva (VAS) [Tempistica:
Descrizione	L'EQ-5D è uno strumento di misura generico della QoL, basato sulla preferenza espressa dai pazienti sul proprio stato di salute, che è stato validato in popolazioni oncologiche. Il punteggio della VAS è stato generato da 0 (peggiore stato di salute) a 100 (migliore stato di salute). Il punteggio della VAS è stato definito come il punteggio EQ-5D dello stato

	di salute riportato dal paziente. Sono stati riportati i risultati ottenuti mediante l'ANCOVA dell'AUC aggiustata per il tempo. L'AUC aggiustata per il tempo è data dal rapporto tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.
Tempistica	Il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a EOT (21 dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)]

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
I partecipanti della FAS con valutazione al basale e almeno una valutazione successiva al basale nel corso dello studio.

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	235	244
Media dei minimi quadrati (intervallo di confidenza al 95%) Unità di misura: Punteggi su una scala		

	67,532 (65,87 a 69,19)	69,228 (67,6 a 70,86)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Stima della differenza (differenza media dei minimi quadrati [LMS]) = (sorafenib + capecitabina) - (placebo + capecitabina). La differenza tra i due gruppi di trattamento è stata valutata mediante un'analisi della covarianza utilizzando il punteggio basale e i fattori di stratificazione impiegati per la randomizzazione (IVRS) come covariate.
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di stima	Parametro di stima	Differenza LSM
	Valore stimato	-1,696
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 95% -3,619 a 0,227
	Commenti sulle stime	[Non specificato]

10.Altri endpoint predefiniti

Titolo	Concentrazione massima osservata (Cmax) di capecitabina e 5-fluorouracile
Descrizione	La concentrazione massima osservata del farmaco è stata direttamente estrapolata dai dati analitici. Sono state riportate la media geometrica e la percentuale del coefficiente geometrico di variazione (%CV). Nell'elenco riportato di seguito, 'N' indica il numero di partecipanti valutabili per il trattamento farmacologico.
Tempistica	Prima della somministrazione e 0,5, 1, 2 e 4 ore dopo la dose di capecitabina del ciclo 2, giorno 14

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
Inclusione alle analisi di farmacocinetica (PK) tutti i partecipanti con un valido profilo farmacocinetico di capecitabina.

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La

		è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati		56	84
Media geometrica (coefficiente geometrico di variazione) Unità di misura: milligrammi per litro (mg/L)			
capecitabina	Numero analizzato	56 partecipanti	84 partecipanti
		6,05 (79%)	4,68 (72%)
5-fluorouracile	Numero analizzato	51 partecipanti	84 partecipanti
		0,434 (105%)	0,382 (67%)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Analisi statistica di Cmax 5-fluorouracile
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di stima	Parametro di stima	Rapporto medie geometriche dei minimi quadrati
	Valore stimato	1,14
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 90% 0,92 a 1,40

	Commenti sulle stime	[Non specificato]

Analisi statistica 2

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Analisi statistica di Cmax: capecitabina
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di stima	Parametro di stima	Rapporto medie geometriche dei minimi quadrati
	Valore stimato	1,29
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 90% 1,07 a 1,56
	Commenti sulle stime	[Non specificato]

11.Altri endpoint predefiniti

Titolo	Area sotto la curva da tempo zero all'ultima concentrazione quantificabile (AUC[0-tlast]) di capecitabina e 5-fluorouracile
Descrizione	L'AUC(0-tlast) è definita come l'area sotto la curva dal tempo 0 fino all'ultimo punto dato, calcolata applicando la regola dei trapezi in scala lineare quando la concentrazione di farmaco nel plasma aumenta e, in scala logaritmica, quando la concentrazione di farmaco decresce. Sono state riportate la media geometrica e la percentuale del coefficiente geometrico di variazione (%CV). Nell'elenco riportato di seguito, 'N' indica il numero di partecipanti valutabili per il trattamento farmacologico.
Tempistica	Prima della somministrazione e 0,5, 1, 2 e 4 ore dopo la somministrazione della capecitabina del ciclo 2, giorno 14]

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
Analisi PK

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2

		per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati		56	84
Media geometrica (coefficiente geometrico di variazione) Unità di misura: milligrammi all'ora per litro (mg.h.L-1)			
Capecitabina	Numero analizzato	56 partecipanti	84 partecipanti
		7,12 (50%)	5,13 (48%)
5-fluorouracile	Numero analizzato	51 partecipanti	84 partecipanti
		0,621 (71%)	0,557 (47%)

Analisi statistica 1

Panoramica analisi statistica	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina
	Commenti	Analisi statistica per l'AUC(0-tlast): 5-fluorouracile
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di stima	Parametro di stima	Rapporto medie geometriche dei minimi quadrati
	Valore stimato	1,11
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 90% 0,95 a 1,30
	Commenti sulle stime	[Non specificato]

Analisi statistica 2

	Confronto dei gruppi selezionati	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina, placebo + capecitabina

Panoramica analisi statistica	Commenti	Analisi statistica per l'AUC(0-tlast): capecitabina
	Tipologia di test statistico	Superiorità o altro
	Commenti	[Non specificato]
Metodo di valutazione	Parametro di stima	Rapporto medie geometriche dei minimi quadrati
	Valore stimato	1,39
	Intervallo di confidenza	(bilaterale) al 90% 1,22 a 1,58
	Commenti sulle stime	[Non specificato]

12.Altri endpoint predefiniti

Titolo	Numero di partecipanti con anomalie di grado 3 e 4 riscontrate in laboratorio a seguito del trattamento
Descrizione	Sono state effettuate valutazioni di tipo ematologico (anemia, emoglobina, rapporto internazionale normalizzato [INR], linfociti, neutrofili, piastrine, leucociti [WBC]) e biochimico (ALT [alanina aminotransferasi], AST [aspartato aminotransferasi], GGT [y-glutamiltransferasi], lipasi, ipoalbuminemia, ipocalcemia, iperglicemia, iperuricemia) Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) di grado 3 versione 4: condizioni gravi o rilevanti da un punto di vista medico; ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione. CTCAE di grado 4 versione 4: conseguenze pericolose per la vita; richiesta di interventi urgenti.
Tempistica	Dall'inizio del trattamento sperimentale fino a 30 giorni dopo l'ultima dose

Dati relativi agli outcome

Analisi descrittiva della popolazione
La serie di analisi di sicurezza include tutti i partecipanti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio (sorafenib, placebo o capecitabina). I partecipanti sono stati analizzati in fase di trattamento

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo:	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i partecipanti che hanno

	tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).
Numero complessivo di partecipanti analizzati	260	267
Tipologia di misura: numero Unità di misura: partecipanti		
Anemia (grado 3)	12	7
Incremento emoglobina (grado 3)	0	3
Incremento INR (grado 3)	9	9
Riduzione nel numero dei linfociti (grado 3)	20	17
Riduzione nel numero di granulociti neutrofili (grado 3)	11	19
Riduzione nel numero di piastrine (grado 3)	6	2
Riduzione leucocitaria (grado 3)	15	13
Incremento ALT (grado 3)	4	5
Incremento AST	10	5
Incremento fosfatasi alcalina (grado 3)	12	13

Incremento birulina	9	1
Incremento GGT (grado 3)	22	21
Incremento lipasi	19	12
Incremento amilasi (grado 3)	8	4
Ipoalbuminemia (grado 3)	4	2
Ipocalcemia (grado 3)	9	6
Ipokalemia (grado 3)	20	11
Iponatriemia (grado 3)	9	7
Ipofosfatemia (grado 3)	47	15
Iperglicemia (grado 3)	9	10
Riduzione nel numero dei linfociti (grado 4)	3	2
Riduzione nel numero di granulociti neutrofili (grado 4)	7	7
Riduzione nel numero di piastrine (grado 4)	1	7
Riduzione leucocitaria (grado 4)	2	3
Incremento ALT (grado 4)	3	0
Incremento GGT (grado 4)	6	2
Incremento lipasi	5	1
Ipokalemia (grado 4)	2	4

Iponatriemia (grado 4)	4	0
Ipofosfatemia (grado 4)	5	0
Iperuricemia (grado 4)	5	0

Eventi avversi

Tempistica	Dalla prima somministrazione del farmaco in studio fino a 30 giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose di prodotto.
Descrizione degli eventi avversi registrati	[Non specificato]

Titolo braccio/gruppo	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) + capecitabina	Placebo + capecitabina
Descrizione braccio/gruppo	Le compresse di sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo a una dose totale giornaliera di 600 mg (200 mg al mattino, 400 mg la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.	Le compresse di placebo corrispondenti al sorafenib sono state somministrate per via orale in modo continuo (1 compressa al mattino, 2 compresse la sera) per un ciclo composto da 3 settimane. La capecitabina è stata somministrata per via orale a una dose totale giornaliera di 2.000 mg/m^2 (1.000 mg/m^2 per due volte al giorno, a distanza di 12 ore). Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose totale giornaliera di capecitabina è stata aumentata a 2.500 mg/m^2 (1.250 mg/m^2 per due volte al giorno) mentre quella di placebo è stata aumentata a 4 compresse (2 compresse per due volte al giorno).

6. COMMENTO ALLA TRADUZIONE: STRATEGIE E DIFFICOLTÀ TRADUTTIVE

6.1.Introduzione

Nel presente capitolo verrà fornito un commento della traduzione presentata nel capitolo precedente (Cap. 5.2), illustrando in un primo momento la metodologia di lavoro e il contributo fondamentale delle risorse di traduzione e dei *CAT tools* nella realizzazione del prodotto finale. Di volta in volta verranno forniti esempi pratici delle principali difficoltà riscontrate e le strategie traduttive adottate per la loro risoluzione. L'analisi verterà in parte maggiore sulle problematiche riscontrate a livello lessicale-terminologico, dopodiché l'attenzione si soffermerà, seppure in parte minore, sulle strategie adottate a livello morfosintattico e testuale. La priorità riservata all'analisi lessicale-terminologica mostra il carattere altamente specializzato e l'estrema rigidità testuale che caratterizza i trial clinici.

6.2. Metodologia di lavoro

Secondo la definizione proposta da Newmark (1988: 19), l'atto traduttivo si compone principalmente di tre momenti: l'individuazione di una strategia traduttiva, la fase di traduzione vera e propria e la revisione finale. Come affrontato nei capitoli precedenti, la fase preliminare all'attività traduttiva prevede l'individuazione degli elementi che caratterizzano il testo a livello testuale, ovvero l'argomento, la struttura e le caratteristiche linguistiche (Cap. 3), ma anche a livello extra-testuale, come emittenti e destinatari (Cap. 3).

Tramite una lettura attenta del testo di partenza è stato possibile comprendere il grado di specificità, l'estensione terminologica e il tono adottato dall'autore, o gli autori (Cap. 3), ai fini di riproporre lo scopo originale nel testo di arrivo. Tali tipologie di riflessione mi hanno permesso di ipotizzare una potenziale collocazione di *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer* che idealmente potrebbe essere inserito nei registri online quali *EU Clinical Trials Register* dell'EMA oppure in riviste specializzate di oncologia affinché possa essere consultato dagli esperti del settore.

A seguito della collocazione testuale, è risultato fondamentale scegliere la strategia traduttiva da impiegare. Secondo quanto affermato da Newmark (1988: 21) relativamente all'approccio alla traduzione, per il testo in questione si è dovuto fare affidamento al metodo prevalentemente impiegato in testi tecnico scientifici o di carattere istituzionale dove si richiede al traduttore di

fare maggiore affidamento sulle proprie capacità di analisi. Tale scelta è inoltre vincolata dall'elevata densità terminologica del testo. L'elevato grado di specializzazione e il ruolo primario che riveste la terminologia costituiscono il tratto caratteristico del testo, il quale risulta molto vincolante, o "rigido" Sabatini (1999: 140-150), da un punto di vista morfosintattico e testuale. A tal riguardo, le risorse create e le fonti consultate si sono rivelate una risorsa fondamentale per la risoluzione della maggior parte dei casi problematici. Nello specifico, il corpus costruito in base a un procedimento di "doppia raffinatura" si è proposto come l'elemento decisivo per la conferma di ipotesi traduttive e la scelta delle strategie adottate, grazie alla presenza di testi altamente autorevoli e specializzati in materia di sperimentazione clinica. Inoltre, tra le risorse altrettanto fondamentali per la risoluzione di problemi di carattere lessicale-terminologico rientrano il portale EMA relativo ai trial clinici e il portale *PubMed Central* attraverso cui ho potuto ricercare articoli con un certo grado di notorietà e autorevolezza prodotti da esperti italiani (Cap. 4). Infine, per quanto riguarda la verifica e la ricerca di terminologia standardizzata il dizionario *Medicina & Biologia Zanichelli* ha fornito un contributo decisivo. Occorre inoltre fare menzione del software *SDL Trados Studio*[322] senza il quale non sarebbe stato possibile realizzare la traduzione in modo efficace e in tempi ragionevoli. Infatti tale software, oltre a mettere a disposizione un'interfaccia *user-friendly*, con allineamento per segmenti del TP e del TA, permette di salvare in tempo reale i segmenti di traduzione in una memoria di traduzione (TM[323]) e tramite la proprietà di propagazione automatica (*auto-propagation*[324]) il software è in grado di riconoscere i segmenti simili e tradurli in automatico se già tradotti in precedenza nel testo. Tale proprietà è risultata fondamentale poiché il TP presenta innumerevoli ripetizioni.

In altre occasioni, data la presenza di concetti e termini ultra-specialistici appartenenti a un settore di applicazione di nicchia che né un medico generale né un farmacista può conoscere a meno che non svolga sperimentazioni cliniche, le risorse a mia disposizione non mi hanno fornito alcun indizio. Tale situazione è stata aggravata dalla scrittura estremamente poco curata o, a volte, contraddittoria del testo di partenza.

Tali considerazioni e la mia inesperienza in ambito medico, statistico e farmacologico mi hanno portato a dubitare di ogni mia scelta, controllando e verificando la traduzione più e più volte.

---

[322] https://www.sdl.com/software-and-services/translation-software/sdl-trados-studio/ [consultato il: 12/11/2019]

[323] Le funzioni chiave di SDL Trados, disponibile sul sito ufficiale SDL al seguente link: https://www.sdl.com/it/software-and-services/translation-software/sdl-trados-studio/features.html [consultato il: 12/11/2019]

[324] Fonte disponibile al link: http://producthelp.sdl.com/sdl%20trados%20studio/client_en/SDL_Trados_Studio_Help.htm#Setting_Preferences/AutoPropagation/Pref_Overview_Auto-propagation.htm [consultato il: 12/11/2019]

Secondo Sager (1994, 237-240 in Scarpa, 2008: 216), la revisione della traduzione non dovrebbe occupare più del 10% dell'intero processo traduttivo. Tuttavia, anche il confronto con diversi esperti ha richiesto necessariamente un impiego di tempo maggiore rispetto a quello stimato. Tale confronto è risultato fondamentale per risolvere dubbi e confermare o sfatare alcune mie intuizioni. Dunque, la revisione ha costituito nel presente caso un tassello fondamentale per la creazione di un prodotto finale di qualità.
Tuttavia, tale risultato non si sarebbe potuto ottenere senza un processo trasversale di documentazione relativo alla ricerca clinica, sia da un punto di vista strutturale e legislativo, oltre che ovviamente da quello oncologico e farmacologico. La consultazione di manuali, riviste specializzate, documenti di conferenze, materiale universitario e normative relative alla buona pratica clinica non è stata realizzata solamente in fase pre-traduttiva, ma ha richiesto un intervento costante di aggiornamento nel corso dell'intero processo traduttivo.

Una volta chiarite a grandi linee le considerazioni e le tappe che hanno contribuito alla creazione del prodotto finale, nel prossimo paragrafo illustrerò nel dettaglio le strategie traduttive impiegate per la risoluzione di casi altamente problematici tramite l'utilizzo delle risorse illustrate nel capitolo 4 e altre fonti di riferimento.

6.3. Difficoltà di natura lessicale-terminologica

Se il lessico costituisce la componente più studiata delle lingue speciali, nonché la più rappresentativa (Cap. 2), l'aspetto lessicale di un testo specialistico rappresenta la difficoltà maggiore per il traduttore specializzato poiché viene messa alla prova la sua capacità linguistica e specialistica di cogliere e interpretare il significato del testo di partenza e di renderlo in quello di arrivo (Scarpa, 2008: 186). Dunque, per il traduttore che non possiede abbastanza familiarità con l'ambito di specializzazione a cui deve approcciarsi, l'attività di ricerca dei corrispondenti terminologico-concettuali sarà tanto più ostica quanto più elevato risulterà il grado di specializzazione del testo (*Ibid*.: 188).
Tuttavia, come illustrato da Gualdo e Telve (2015: 298-299) l'attività di sistematizzazione terminologica in ambito medico ha subito un forte impulso negli ultimi anni: l'esistenza di una terminologia standardizzata accettata a livello internazionale comporta un'equivalenza pressocché assoluta tra termine inglese e corrispettivo italiano, tant'è che opporsi a tale scelta vorrebbe dire infrangere una regola d'uso e non tenere in considerazione tutte le informazioni che circoscrivono quel determinato termine, e ciò può tradursi quasi in modo assoluto in un errore (Mammino, 1995: 7-9). Come verrà inoltre illustrato nel capitolo successivo, la tendenza

alla standardizzazione caratteristica delle “scienze dure”, in particolare della medicina, ha contribuito a creare una fitta rete di ricerca e di cooperazione delle singole organizzazioni internazionali che si impegnano a promuovere un uso corretto e diffuso della terminologia tramite banche dati o database terminologici online (CST, 2003: 1, 2).

L’impiego di risorse standard è risultato di fondamentale importanza per la traduzione di termini appartenenti all’ambito medico generale. Tali risorse, unitamente a dizionari specializzati (Cap. 4) mi hanno permesso di individuare i traducenti di un termine inglese in modo rapido. Di seguito si riportano alcuni esempi:

- hemorrhage > emorragia

Figura 15: Risultati della ricerca del termine hemorrhage nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

- VEGFR > VEGFR

Figura 16: Risultati della ricerca del termine VEGFR nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

- chemotherapy > chemioterapia

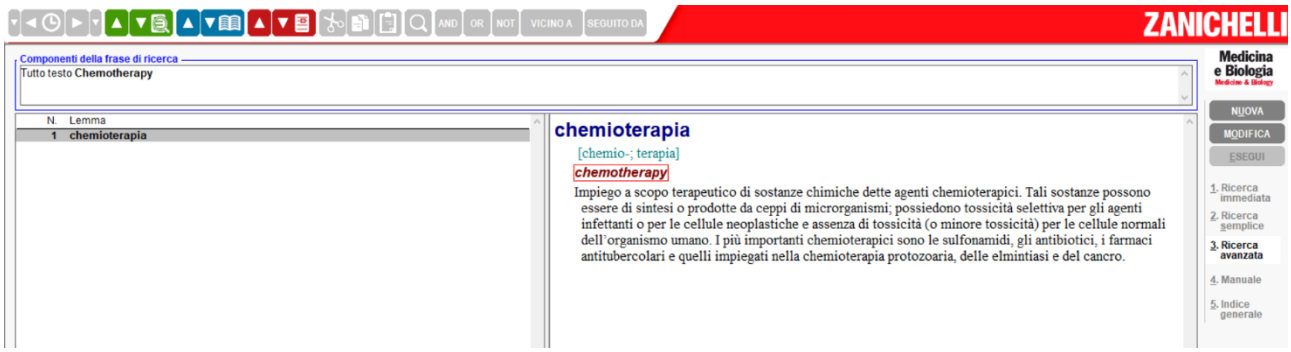


Figura 17: Risultati della ricerca del termine chemotherapy nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

- resection > resezione

Figura 18: Risultati della ricerca del termine resection nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

- hepatitis B > epatite B

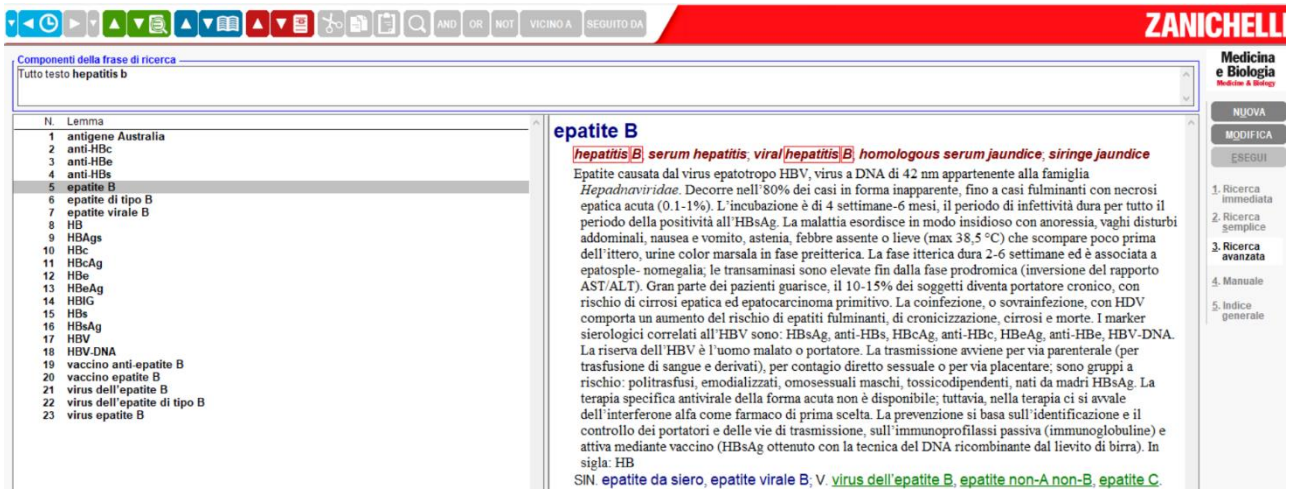


Figura 19: Risultati della ricerca del termine hepatitis B nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

Altri termini per cui ho riscontrato un forte tendenza normativa e che quindi non presentano una variante sinonimica rispetto a quella individuata in dizionari o articoli specialistici, sono quelli relativi ai composti biochimici di un determinato medicinale. Nella tabella di seguito si riportano alcuni esempi (Tabella 10):

Inglese	***Italiano***
phenytoin	fenitoina
carbamazepine	carbamazepina
dexamethasone	desametasone
rifampin	rifampicina
dihydropyrimidine dehydrogenase	diidropirimidina deidrogenasi
fluropyrimidine	fluoropirimidine
phenobarbital	fenobarbital

Tabella 10: Termini di carattere biochimico con relativo traducente italiano

Ad ogni modo occorre specificare che tale "facilità" nella gestione della terminologia medica generale ha costituito una parte minoritaria dell'intero processo traduttivo. Come si potrà riscontrare nei paragrafi a seguire, sembra non esistere ancora una standardizzazione terminologica in ambito clinico: la proliferazione di nuove tecniche, metodi di sperimentazione e patologie che necessitano di rapidi interventi innovativi fanno sì che i termini vengano impiegati in modo confusionario e contraddittorio anche da parte degli esperti. A questo disordine terminologico si aggiunge il carattere estremamente settoriale di tecniche di analisi statistiche che, inoltre, spesso risultano oscure al lettore per via della scrittura molto implicita del testo di partenza. In altre occasioni, la precisione e chiarezza terminologica risultano opache poiché il TP e in generale i testi tecnico-scientifici in lingua inglese tendono a semplificare i concetti e a impiegare termini più "comuni", come si potrà verificare nei paragrafi successivi.

6.3.1. Innalzamento del registro

Prima di procedere all'analisi dei punti più problematici, occorre aprire una parentesi e confrontare il registro impiegato nei testi di carattere medico in inglese e in italiano. I testi specialistici in lingua inglese risultano di più facile comprensione rispetto a quelli in italiano (Scarpa, 2008: 154). Per via della formalità richiesta dall'italiano, occorre molto spesso operare un "innalzamento" del registro del testo di partenza. Tale processo è giustificato dalla necessità di rispettare la forza comunicativa del testo in riferimento al suo contenuto e dalla tendenza dei testi specialistici italiani a preservare un più alto grado di astrattezza e formalità (Scarpa, 2008:

155). Ai fini di ottenere un testo che presenti la chiarezza espositiva dell'originale, adottando un registro che meglio si adatti alle convenzioni stilistiche del testo specialistico italiano, sono stati operati alcuni cambiamenti a livello lessicale. Di seguito si fornisce un esempio:

Adequate bone marrow, liver and renal function within 7 days prior to randomization	Adeguata funzionalità midollare, **epatica** e renale nei 7 giorni precedenti alla randomizzazione

L'inserimento dell'aggettivo formato su base colta latina, "epatico", al posto del rispettivo sostantivo "fegato", è un prestito che fornisce un immediato impulso al registro. In modo analogo, tale meccanismo si verifica anche nel trattamento di *non-healing ulcer* che in italiano è stato tradotto con *ulcera cronica*, o nel caso di *Subject with thrombotic, embolic, venus or arterial events* in cui *events* viene reso con *complicanze* ottenendo, quindi, *Soggetti familiari con eventi trombotici, embolici o altre complicanze del sistema venoso o arterioso*.
Un altro intervento per aumentare il grado di formalità del testo consiste nel fare ricorso a verbi con scarsa valenza semantica. Tale aspetto è presente in misura ridotta nei testi inglese, ma in italiano è una componente molto evidente e si riscontra nell'uso dei verbi *rappresentare*, *presentare*, *risultare* e *riscontrare*. Nella traduzione, quindi, ho proposto delle varianti ai verbi inglesi *be* e *have*:

The objective of this phase-III trial is to compare the efficacy and safety of sorafenib in combination with capecitabine versus capecitabine in combination with placebo in the treatment of subjects with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer who are resistant to or have failed prior taxane and an anthracycline or for whom further anthracycline therapy is not indicated	L'obiettivo del presente studio di fase III è valutare l'efficacia e la sicurezza del sorafenib in combinazione con la capecitabina verso capecitabina in combinazione con placebo nel trattamento di soggetti affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico che sono **risultati** resistenti o non hanno risposto a una precedente terapia con taxani e un'antraciclina o per cui non è indicata un'ulteriore terapia a base di antracicline
Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women and the leading cause of cancer-related death among women worldwide.	Il cancro della mammella **rappresenta** il cancro più frequentemente diagnosticato nel sesso femminile ed è la principale causa di morte per tumore tra le donne di tutto il mondo.

Participants still having CR or PR and have not died at the time of analysis were censored at their last date of tumor evaluation	I partecipanti che hanno **riscontrato** CR o PR e sono risultati in vita al momento dell'analisi sono stati censurati alla data dell'ultima valutazione del tumore.
Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test performed within 7 days prior to randomization	Le donne in età fertile devono **presentare** test di gravidanza sierico negativo nei 7 giorni precedenti alla randomizzazione

Ulteriori elementi di innalzamento del registro verranno segnalati nel corso dell'analisi delle strategie di traduzione.

6.3.2. Alcuni esempi puntuali

6.3.2.1. Breast cancer

Il termine *breast cancer* costituisce l'unità lessicale più strettamente legata al fulcro dell'intero testo di partenza. Il termine infatti compare 38 volte all'interno del trial clinico ed è la parola che ho gestito con più sicurezza. Tuttavia, la traduzione di *breast cancer* non risulta così banale come può sembrare. Il primo segnale di allarme mi è giunto dal corpus poiché la frequenza di *cancro della mammella* è risultata minima o addirittura nulla nel caso di *cancro al seno*. Infatti il termine *carcinoma mammario* e *carcinoma della mammella* presentano una frequenza massiccia in un più ampio spettro di testi rispetto a *cancro al seno* o *cancro della mammella*.

	Termine	***Occorrenze***	***Fonte***
Corpus italiano ad hoc	Carcinoma mammario	16	Clinica Terapeutica, Recenti Progressi in Medicina, Reumatismo
	Carcinoma della mammella	24	Recenti Progressi in Medicina, InfezMed, Clinica terapeutica, Epidemiologia & Prevenzione
	Cancro della mammella	3	Clinica terapeutica, Epidemiologia & Prevenzione

Tabella 11: Occorrenze dei possibili traducenti di breast cancer

Operando un'analisi incrociata su *PubMed*, tramite il portale di ricerca avanzata (Cap.4), e limitando la ricerca a trial clinici condotti dall'Agenzia italiana del farmaco su *EU Clinical Trials Register*, si è riscontrata la medesima tendenza: nella maggior parte dei casi il traducente per *breast cancer* è *carcinoma mammario* o *della mammella*. Tali supposizioni sono state confermate anche dalla banca terminologica *IATE* che propone *carcinoma mammario* con valutazione di l'attendibilità di tre stelle, la cui fonte rimanda all'Associazione italiana di ricerca sul cancro (AIRC)[325].

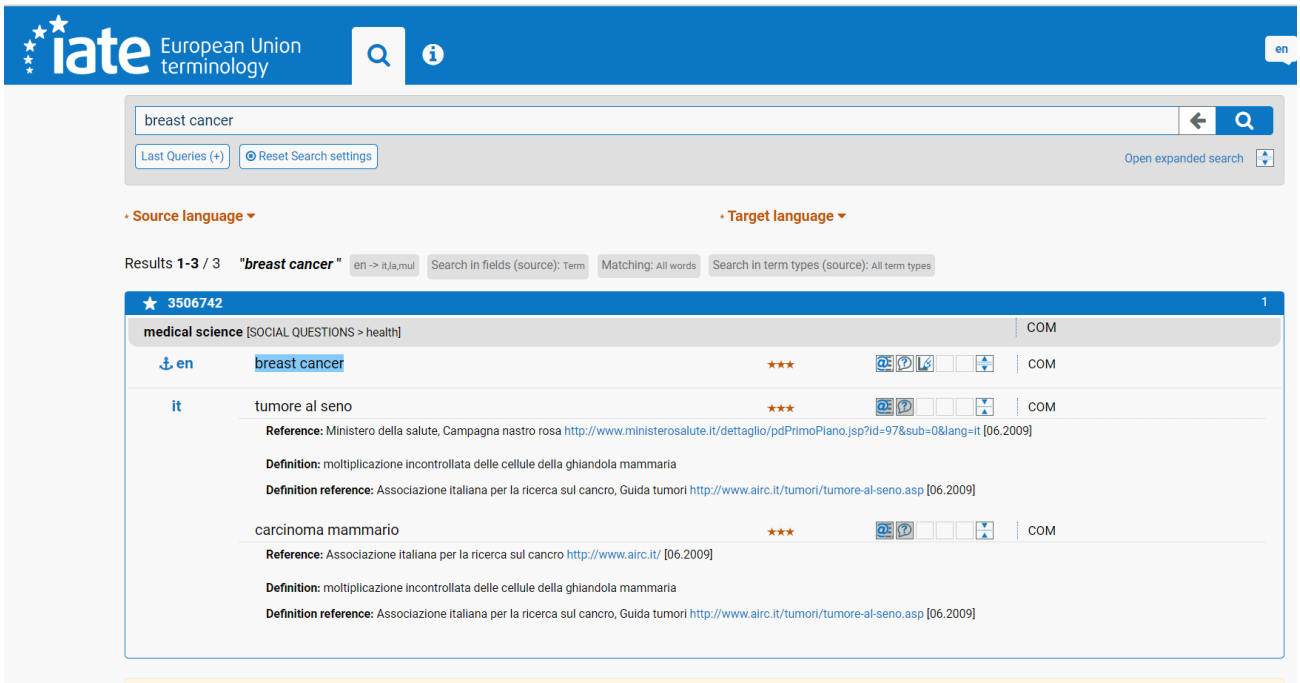


Figura 20: Risultati della ricerca breast cancer su IATE

Riscontrando che il termine viene proposto da un ente di ricerca, mi ha portato a pensare che il termine *carcinoma* venga impiegato in modo predominante in contesti di ricerca clinica, come inoltre confermato dai portali *PubMed* e *EU Clinical Trials Register*.

[325] Sito ufficiale disponibile al link: https://www.airc.it/

A tal punto della ricerca, ho ritenuto opportuno verificare la traduzione di carcinoma in inglese. Come si può riscontrare in figura (21) il traducente di *carcinoma* in inglese è *carcinoma*.

Figura 21: Risultati della ricerca del termine carcinoma nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

Tuttavia, nella sezione relativa ai criteri di inclusione il testo di partenza riporta:

> Subject has histologically or cytologically confirmed HER2-negative **adenocarcinoma** of the breast. HER2 status should be determined by an accredited laboratory

Pertanto, la tipologia di tumore presa in esame nel presente trial clinico è definita come *adenocarcinoma* di cui si riporta la definizione riscontrata nel dizionario in figura 22.

Figura 22: Risultati della ricerca del termine adenocarcinoma nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

Dunque, poiché un carcinoma è un tipo di "tumore maligno di origine epiteliale (epitelio di rivestimento o ghiandole)" e sapendo che adenocarcinoma è un tipo di tumore che ha origine in un epitelio ghiandolare, senza alcun dubbio *breast cancer* nel testo di partenza si riferisce a *carcinoma*. Infatti, operando una verifica in senso contrario, ho verificato la definizione di *breast cancer*. Tale ricerca, effettuata sullo stesso dizionario, mi ha permesso di comprendere che la forma più diffusa di cancro della mammella è il carcinoma.

Pertanto, ho preso la decisione di distaccarmi dal testo di partenza per conferire maggiore precisione terminologica al testo di arrivo. Infatti, come afferma Viezzi (1992: 54-56) anche

nei testi ad elevato grado di specializzazione, l'inglese tende a utilizzare parole "comuni", mentre l'italiano ricorre a una terminologia "specializzata". Dunque, risulta lecito affermare che tali scelte terminologiche, ma anche scelte di carattere stilistico e sintattico come si potrà verificare in seguito, rendono l'inglese più "trasparente e immediato" rispetto all'italiano che risulta più complesso (*Ibid*.). Alla luce di tali considerazioni ho differenziato la traduzione di *breast cancer* in base al contesto, impiegando *cancro della mammella* quando ci si riferisce a un contesto più generale, e quindi funge da iperonimo, mentre quando il testo si riferisce alla tipologia di cancro in studio ho impiegato *carcinoma mammario* che, di conseguenza, si presenta come iponimo. La scelta di prediligere *carcinoma mammario* rispetto a *carcinoma della mammella* è duplice: carcinoma mammario presenta una maggiore frequenza nel corpus (inteso come l'unione del corpus *ad hoc* e quello di *BootCaT*) ed è specificatamente impiegato in trial clinici, come dimostrato anche dalla ricerca sul portale EMA dei trial clinici. L'impiego di un aggettivo al posto del sostantivo nel presente caso, oltre a rispondere a criteri di brevità, dettati sia dalla struttura visiva del protocollo clinico, sia dai tempi rapidi di redazione, contribuisce anche a quell'innalzamento del registro tipico dell'italiano e che caratterizza il linguaggio medico. Di seguito si riportano alcuni esempi:

However, despite advances in treatment of the early-stage disease, about 25-40% of patients will develop recurrence or spread to other parts of the body that is largely incurable. The average survival of patients with breast cancer that has spread to other parts of the body (metastasis) is 2 to 3 years after diagnosis, and although a number of treatment options are available, including various chemotherapy agents, no single standard of care exists.	Tuttavia, nonostante i progressi ottenuti nel trattamento in stadio precoce della malattia, circa il 25-40% dei pazienti sviluppa recidive o metastasi che sono nella maggior parte dei casi incurabili. La sopravvivenza media dei pazienti affetti da **cancro della mammella** che si è diffuso ad altre parti del corpo (metastasi) è compresa tra i 2 e i 3 anni dalla diagnosi e, benché vi siano varie opzioni di trattamento disponibili, tra cui diversi agenti chemioterapici, non esiste una terapia standard.
The objective of this phase-III trial is to compare the efficacy and safety of sorafenib in combination with capecitabine versus capecitabine in combination with placebo in the treatment of subjects with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer who are	L'obiettivo del presente studio di fase III è valutare l'efficacia e la sicurezza del sorafenib in combinazione con la capecitabina verso capecitabina in combinazione con placebo nel trattamento di soggetti affetti da **carcinoma mammario** HER2-negativo localmente avanzato

resistant to or have failed prior taxane and an anthracycline or for whom further anthracycline therapy is not indicated.	o metastatico che sono risultati resistenti o non hanno risposto a una precedente terapia con taxani e un'antraciclina o per cui non è indicata un'ulteriore terapia a base di antracicline.
At 154 sites in 22 countries, participants with histologically or cytologically confirmed human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative adenocarcinoma of the breast, and locally advanced or metastatic disease, were screened.	È stato effettuato uno screen dei partecipanti, provenienti da 154 centri di 22 paesi, che hanno presentato una diagnosi istologica e citologica dell'**adenocarcinoma della mammella**, localmente avanzato o metastatico, con negatività per il fattore epidermico di crescita umano associato al recettore 2 (HER2).

In conclusione, tali considerazioni mi hanno portato a ricercare le ragioni per cui il testo di partenza presenti in maniera preponderante il termine *breast cancer* al posto di *carcinoma*. A parte alcune considerazioni sulla lingua inglese elencate di sopra, occorre ricordare che quasi sempre i trial clinici vengono redatti in tempi estremamente stretti, proprio per far fronte alla lungaggine causata dai controlli dei comitati etici e della legislazione vigente (Cap. 3). Pertanto, la forma *breast cancer* risulta non solo di più immediata scrittura, bensì di più facile comprensione. A un medico esperto risulterà chiaro fin dal principio, in base alle considerazioni illustrate nella sinossi dello studio e in base agli agenti chemioterapici impiegati, che si tratta di un carcinoma mammario.

6.3.2.2. Outcome

Un altro termine particolarmente difficile da tradurre è stato *outcome*. Il termine *outcome* è riconosciuto nella comunità scientifica e il suo uso coesiste con l'equivalente italiano *esito*, benché la forma inglese sia maggiormente impiegata (Guado e Telve, 2015: 300). Tuttavia, ho rilevato la prima difformità nell'impiego di *outcome* precisamente analizzando un trial clinico sull'*EU Clinical Trial Register*. Per questo motivo, ho deciso di confrontarlo con il trial di *ClinicalTrials.gov* oggetto del presente elaborato.

E.5 End points		
E.5.1	Primary end point(s)	Overall survival (OS)
E.5.1.1	Timepoint(s) of evaluation of this end point	Overall survival is defined as the time from randomization to death from any cause. Evaluation occurs at the first regularly scheduled 4 week assessment at which the patient has been off study therapy for a minimum of 28 days, and every 8 weeks (56 days) thereafter. (+/- 3 days)
E.5.2	Secondary end point(s)	Overall Survival (OS) in the biomarker-positive population [those patients with nuclear β-catenin positivity on immunohistochemical (IHC) staining of Formalin Fixed Paraffin Embedded (FFPE) archival tissue]. Progression-Free Survival (PFS) in the General Study Population Progression-Free Survival in the Predefined Biomarker-positive Population [those patients with nuclear β-catenin positivity on immunohistochemical (IHC) staining of Formalin Fixed Paraffin Embedded (FFPE) archival tissue] Objective Response Rate (ORR) in the General Study Population Disease Control Rate (DCR) in the General Study Population Safety Profile
E.5.2.1	Timepoint(s) of evaluation of this end point	Evaluations will be performed at different intervals throughout the study: If dose delays occur for any reason on the study, other study assessments, including assessment by physician and Quality of Life questionnaires, will not be delayed, but should continue at the time indicated in the protocol from randomization.

Figura 23: Esempio di contesto d'uso di endpoint su EU Clinical Trials Register

Drug: Capecitabine

Capecitabine was administered orally at a dose of 1,00
(12 hours apart) on Days 1 through 14 of each 21-day c
subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/

Outcome Measures

Primary Outcome Measures :

1. Progression-free Survival (PFS) Assessed by the Independent Review Panel According to Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST) 1.1 [Time Frame: approximately 3 years or until disease radiological progression]

   PFS was defined as the time from date of randomization to disease progression, radiological or death due to any cause, whichever occurs first. Per RECIST version there was at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference the smallest sum on study (this included the baseline sum if that relative increase of 20%, the sum had demonstrated an absolute increase of at least 5 mm. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non disease. Participants without progression or death at the time of analysis were censored at their last date of evaluable tumor evaluation. Median and other 95% con Meier estimates.

Secondary Outcome Measures :

1. Overall Survival (OS) [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later]

   OS was defined as the time from date of randomization to death due to any cause. Participants still alive at the time of analysis were censored at their last known al using Kaplan-Meier estimates.

2. Time to Progression (TTP) by Central Review [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological pr

   TTP was defined as the time from date of randomization to disease radiological progression by central review. Per RECIST version 1.1, progressive disease was de

Glossary

Study record managers: refer to the Data Element Definitions if submitting registration or results information.

Search for terms

primary outcome measure

Primary outcome measure

In a clinical study's protocol, the planned outcome measure that is the most important for evaluating the effect of an intervention/treatment. Most clinical studies have one primary outcome measure, but some have more than one.

Figura 24: Schermata relativa all'uso di outcome nel trial clinico oggetto del presente elaborato

Come è possibile riscontrare dalle figure 20 e 21 il registro dell'EMA sembra prediligere la forma *end point*, mentre quella degli NIH impiega maggiormente *outcome* e, nello specifico *outcome measures*. In un primo momento ho pensato si trattasse di una semplice questione tra inglese britannico e americano ma, verificando sul corpus, mi sono accorta di due tendenze diverse che caratterizzano ciascun termine. Nello specifico, *outcome* sembra essere maggiormente associato allo stato fisico del paziente (*outcome dei pazienti*) o in riferimento alla malattia o al trattamento (*outcome clinico, outcome di beneficio, outcome complessivo*). Diversamente, *endpoint* è seguito in maniera preponderante da *efficacia* e *sicurezza*. Quindi, poiché il trial clinico in questione si propone di "valutare l'efficacia e la sicurezza del sorafenib", l'*endpoint* ha sicuramente un legame più stretto con l'obiettivo dello studio.

Figura 25: Risultati della ricerca del termine "outcome" nel corpus italiano ad hoc con il software AntConc

Figura 26: Risultati della ricerca del termine "outcome" nel corpus italiano con il software AntConc

Figura 27: Risultati della ricerca del termine "endpoint" nel corpus italiano ad hoc con il software AntConc

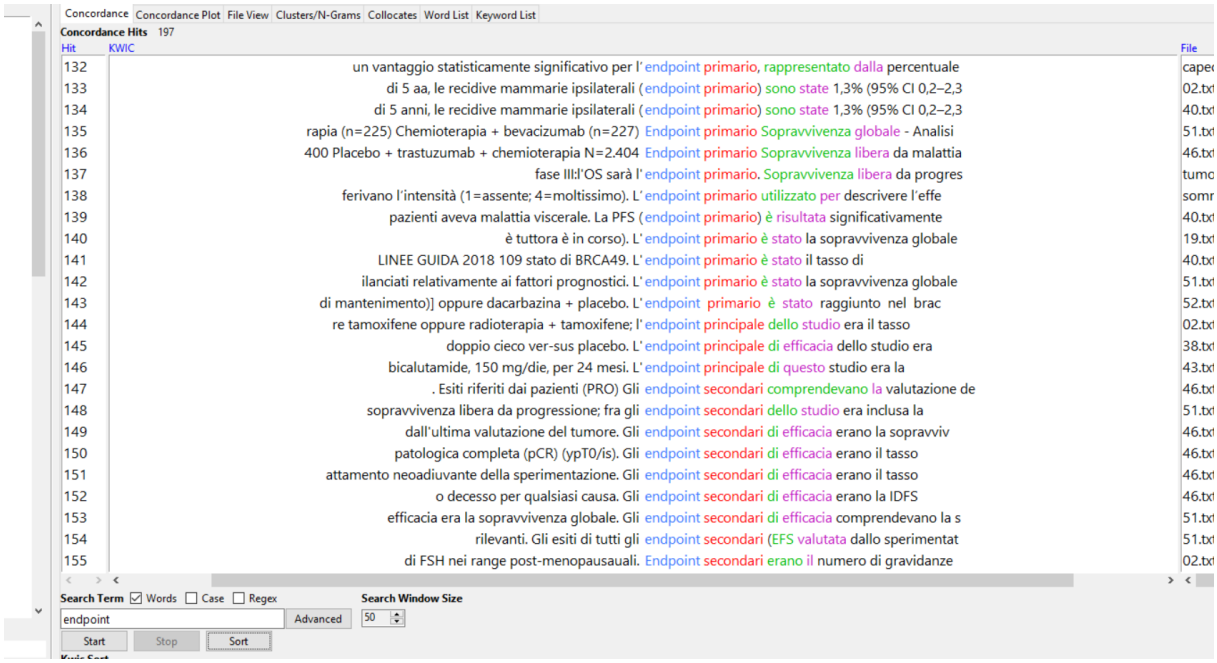


Figura 28: Risultati della ricerca del termine "endpoint" nel corpus italiano ad hoc con il software AntConc

In un primo momento, ho voluto verificare le mie intuizioni ricercando una possibile differenza tra *endpoint* e *outcome* sul sito ufficiale della FDA che fornisce definizioni e descrive in modo chiaro la struttura dei trial clinici e le norme vigenti in materia di sperimentazione clinica. A seguito di tale ricerca, sono riuscita a trovare la seguente descrizione:

What are clinical trial endpoints?

A clinical trial's endpoints measure the outcomes in the trial. When a trial evaluates the efficacy of a new medical product or a new use for an approved product, investigators may choose endpoints that directly measure the clinical outcome they want to study. Alternatively, they may choose an endpoint that is a substitute, or "surrogate", for the outcome they want to study:

- **Clinical outcomes** directly measure whether people in a trial feel or function better, or live longer. The benefit or likely benefit of a therapy, as measured by clinical outcomes (e.g., improvement in symptoms), is assessed to determine whether it outweighs any adverse effects (e.g., drug-induced liver injury).
- **Surrogate endpoints** may be used instead of clinical outcomes in some clinical trials. For example, surrogate endpoints are used when the clinical outcomes, like strokes, might take a very long time to study, or in cases where the clinical benefit of improving the surrogate endpoint, such as controlling blood pressure, is well understood. They are also used in cases where conducing a clinical endpoint study would be unethical. Before a surrogate endpoint can be accepted in place of a clinical outcome, extensive evidence must accumulate, including evidence from epidemiological studies and clinical trials. Usually clinical trials are needed to show that the surrogate endpoint can be relied upon to predict, or correlate with, clinical benefit in a context of use. Surrogate endpoints that have undergone this extensive

Figura 29: Definizione di endpoint ed outcome fornite dal sito della FDA

Dunque, già la prima frase funge da base teorica per le mie intuizioni. A seguito della lettura del paragrafo sopra citato sono giunta alla conclusione che, oltre ad esistere diversi tipi di *endpoint*, i quali non verranno trattati poiché non rilevanti ai fini del presente elaborato, l'endpoint si configura come il metodo attraverso cui si calcola l'esito del trattamento, quindi costituisce un evento come la progressione della malattia o la sopravvivenza dei partecipanti. Tuttavia, tale descrizione non è riuscita a risolvere tutti i miei dubbi e a delineare in modo netto la differenza tra i concetti. Giunta a questo punto dell'analisi, è risultato indispensabile un

confronto con alcuni esperti[326]. Benché in molti articoli o siti di carattere divulgativo *outcome* ed *endpoint* vengano considerati sinonimi, in realtà una differenza seppur minima esiste. A tal riguardo, la definizione proposta dal sito ufficiale del *National Cancer Institute* sembra avvicinarsi particolarmente alla definizione fornitami dagli esperti che ho consultato:

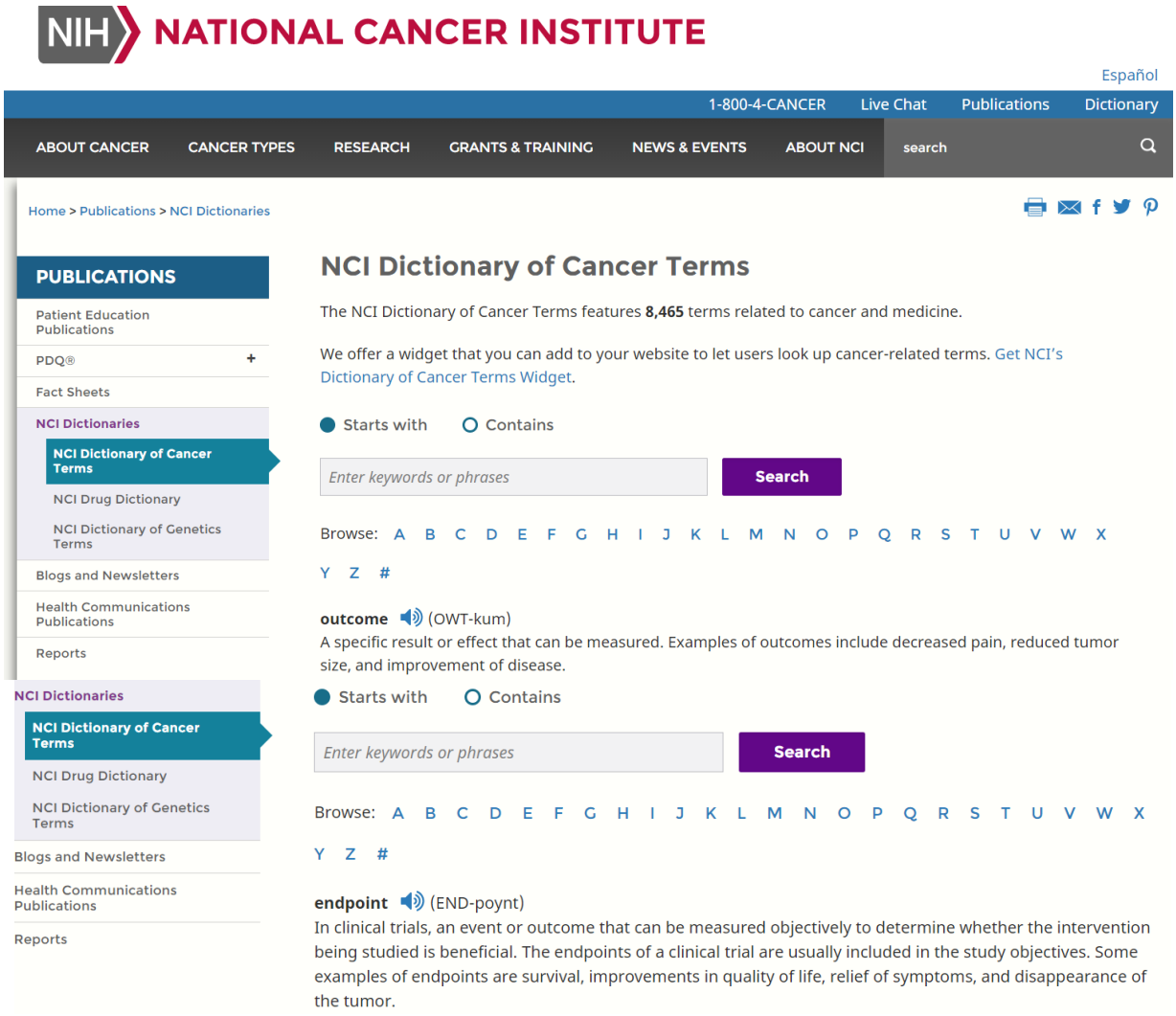


Figura 30: Definizione di outcome ed endpoint fornite dal sito del National Cancer Institute

Tali definizioni mi hanno permesso di trarre conclusioni concrete e di attuare una personale strategia traduttiva in virtù di un maggiore rigore terminologico.

Pertanto, ho deciso di discostarmi anche in questo caso dal testo di partenza, impiegando *outcome* o *endpoint* a seconda del contesto. Verificando ulteriormente le mie ipotesi su alcune

[326] Nello specifico ho avuto l'opportunità di confrontarmi con un'osteopata, un'anestesista e un farmacista. Il fatto che esperti di tre campi di applicazione molto diversi fra loro mi abbiano confermato la stessa ipotesi, mi ha convinto della differenza tra *outcome* ed *endpoint*

slide universitarie[327] e sul sito EUPATI, ho considerato *outcome* come l'esito della malattia sia esso negativo o positivo, mentre *endpoint* come ciò che viene misurato dalla ricerca sperimentale e che sembra particolarmente relazionato allo stato fisico dei pazienti e che è considerato il punto di fine osservazione dell'*outcome*. Dunque, in base contesto d'uso di *outcome* nel testo di partenza ho proposto diverse traduzioni:

- *outcome measures* → *misure di outcome*, inteso come "le misure attraverso cui si calcola l'*outcome*";
- *primary outcome measures* → *endpoint primario*, ovvero il parametro primario di valutazione dell'*outcome*;
- *secondary outcome measures* → *endpoint secondari*, ovvero i parametri secondari attraverso cui si valuta l'*outcome*;
- *patient reported outcomes* → *esiti riferiti dal paziente*, rappresentativi dello stato di salute dei pazienti a seguito del trattamento sperimentale;
- *outcome measures data* → *dati relativi agli outcome*.

Tuttavia, occorre specificare che sia nei testi del corpus sia in alcuni articoli consultati su *PubMed* ho riscontrato l'uso del termine *outcome primario* e *outcome secondari*. Ho potuto verificare che molto spesso *outcome* ed *endpoint* vengono usati in modo interscambiabile all'interno di un testo senza un criterio apparente, creando in questo modo situazioni di incongruenza o contraddizione. La difficoltà di reperire materiale autorevole in ambito clinico-sperimentale, l'ingente preponderanza dell'inglese (Cap. 2, 3), la dinamicità del settore e l'assenza di una terminologia standardizzata in ambito clinico rende difficile la ricerca e la delineazione del concetto. Gli stessi medici o esperti tendono a impiegarli in modo non sempre preciso. Ad ogni modo, ai fini del mio elaborato, ho considerato qualsiasi parametro o calcolo che valutasse lo stato di salute del paziente in un determinato arco di tempo in relazione alla progressione o scomparsa della malattia come *endpoint*. Ne sono un esempio PFS, ORR, DOR, OS e così via. Tali acronimi verranno illustrati nel dettaglio nei paragrafi successivi. Per quanto riguarda il termine *misure di outcome*, ho rilevato che gli esperti con cui mi sono confrontata non conoscono il termine. Tuttavia, in alcuni articoli su *PubMed* e sul sito EUPATI l'uso di tale termine sembra essere riconosciuto e attestato.

[327] Il ruolo degli endpoint negli studi clinici: cosa è importante per un paziente con il cancro? Gennaro Daniele MD PhD IRCCS Fondazione Policlinico Gemelli

SETTING E PARTECIPANTI

Studio realizzato utilizzando la base dati dell'Istituto nazionale di statistica (Istat) creata dall'interconnessione del Censimento 2011 con l'archivio nazionale dei decessi (2012-2014) per 35 raggruppamenti di cause di morte. Età, genere, residenza e titolo di studio sono tratte dal Censimento.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME

Sono stati calcolati i valori della speranza di vita alla nascita per genere, regione e livello di istruzione. Per la popolazione compresa fra 30 e 89 anni, separatamente per maschi e femmine, sono state costruite:

1. mappe provinciali, che mostrano per ciascuna causa la distribuzione per quintili dei rapporti standardizzati di mortalità (*standardised mortality ratio*, SMR) "lisciati" (*smoothed*), aggiustati per età e livello di istruzione e stimati con modelli bayesiani per piccole aree (*spatial conditional autoregressive model*);

2. mappe regionali della frazione di mortalità attribuibile (*population attributable fraction*, PAF) per livello di istruzione medio e basso, calcolati a partire dai rapporti tra tassi di mortalità standardizzati per età (*mortality rate ratios*);

3. tabelle contenenti, per ciascuna regione, tassi di mortalità, anni di vita persi standardizzati per età (*standardized YLL rate*) e rapporti tra tassi di mortalità standardizzati per età (MRR).

SETTING AND PARTICIPANTS

The study used the database of the Italian National Institute of Statistics (Istat) developed by linking the 2011 Census with the Italian National Register of Causes of Death (2012-2014) for 35 groups of causes of death. Age, sex, residence, and education level information were collected from the Census.

MAIN OUTCOME MEASURES

Life expectancy at birth was calculated by sex, Italian region, and education level. For the population aged 30-89 years, the following items were developed by sex:

1. *provincial maps showing, for each cause of death, the distribution in quintiles of smoothed standardized mortality ratio (SMR), adjusted for age and education level and estimated with Bayesian models for small areas (spatial conditional autoregressive model);*

2. *regional maps of population attributable fraction (PAF) for low and medium education levels, calculated starting from age-standardized mortality ratios;*

3. *tables illustrating for each region standardized mortality rates and standardized years of life lost rate by age (standardized YLL rate), and mortality rate ratios standardized by age (MMRs).*

RESULTS

Males with a lower education level throughout Italy show a life expectancy at birth that is 3 years less than those with higher edu-

Epidemiol Prev 2019; 43 (1) Suppl 1:1-120. doi: 10.19191/EP19.1.S1.002 11 ep anno 43 (1) gennaio-febbraio 2019

Figura 31: Esempio di contesto d'uso di misure di outcome tratto da un articolo in Epidemiologia & Prevenzione

DE | EN | ES | FR | IT | PL | RU

EUPATI Accademia europea dei pazienti

DIMENSIONE DEL TESTO | CONTRASTO | ACCESSO FACILITATO

Condividi:

Home | Che cos'è EUPATI? | EUPATI Resources | EUPATI nel tuo paese | Glossario | Blog

Home » Glossary » **Misure di outcome riferiti dal paziente**

Cerca per parola chiave

Cerca

Condividi

Misure di outcome riferiti dal paziente

Stampare Salvare come PDF

Gli outcome riferiti dal paziente (Patient Reported Outcomes, PROs) sono dati segnalati da un paziente sul suo stato di salute, senza interpretazione da parte di un medico o chiunque altro. Si basano sulla percezione di un paziente in relazione a una malattia e al suo trattamento. Le osservazioni o gli outcome possono essere misurati in termini assoluti (ad es. gravità di un sintomo, segno o stato di una malattia o di un disturbo) o come variazione rispetto a una misura precedente.

Le valutazioni di esiti riferiti dal paziente (PROM) sono strumenti utilizzati per valutare e raccogliere dati sui PRO. Generalmente, le osservazioni vengono misurate mediante uno strumento ben definito e affidabile relativo agli outcome riferiti dal paziente (PRO). È consigliato l'utilizzo di uno strumento di PRO nella misurazione di un aspetto della malattia o del disturbo che è meglio conosciuto dal paziente ed è misurato meglio dalla prospettiva del paziente.

Figura 32: Definizione di misure di outcome riferiti dal paziente sul sito di EUPATI

Infine, ho realizzato una ricerca sul corpus che mi ha confermato, seppure con una frequenza minima, l'esistenza di *misure di outcome*. A ulteriore sostegno delle mie intuizioni relative alla non equivalenza assoluta di *outcome* ed *endpoint* compare il termine *patient reported outcomes*. Come si può notare dall'ultima figura illustrata, il termine inglese corrisponde in italiano a *outcome* o *esiti riferiti dal paziente* i quali indicano la sintomatologia o lo stato di benessere del paziente. Dopo una breve ricerca sul web ho verificato che non esiste la dicitura "endpoint riferiti dai pazienti" e ciò costituisce un'ulteriore prova che non vi è sovrapposizione di significato con *outcome*. Dunque, per marcare ulteriormente il diverso modo d'uso di *outcome*, *endpoint* ed *esito*, ho deciso di tradurre *patient reported outcomes* con *esiti riferiti dal paziente* piuttosto che con *outcome*. Tale scelta è giustificata inoltre da un'analisi del corpus, il quale presenta come termine solo *esisti riferiti dai pazienti*, e da report pubblicati da agenzie sanitarie regionali, oltre a riviste specializzate individuate tramite *PubMed*.

Infine, occorre fare un appunto sulla scrittura di *endpoint*. Il trattamento degli anglicismi in ambito medico-sanitario è una questione di difficile risoluzione, poiché a volte si invita l'operatore sanitario a tenere sempre sottomano un dizionario medico aggiornato, altre volte vengono segnalati quegli anglicismi ritenuti di "uso comune" e che si ritengono accertati e circolanti nella comunità scientifica (Gualdo e Telve, 2015: 302). Tali anglicismi presentano una diversa registrazione nei dizionari italiani e la loro frequenza consente di valutare il grado di diffusione e notorietà anche al di fuori dell'ambito scientifico (*Ibid*.). Tuttavia, il caso di *endpoint* risulta particolare poiché nonostante sia un prestito attestato all'interno della comunità medico-scientifica non è registrato in alcun repertorio (*Ibid*. 303). Tale mancata registrazione dell'anglicismo comporta inoltre incoerenze nella scrittura. Negli articoli consultati e reperiti, provenienti da diverse fonti autorevoli, il termine si presenta in tre modi diversi, ovvero *endpoint*, *end-point* ed *end point*. A seguito di svariate ricerche all'interno del sito dell'AIFA, in articoli medico-scientifici, report pubblicati da enti sanitari e all'interno dei testi del corpus ho potuto constatare che non vi è coerenza nella scrittura del termine: all'interno di uno stesso testo compaiono in modo interscambiabile *endpoint*, *end-point* ed *end point*. Dunque, la scelta di adottare una scrittura al posto di un'altra è stata vincolata dalla frequenza d'uso nel corpus, il quale presenta come forma predominante *endpoint*. L'impiego della forma *endpoint* inoltre è presente anche sul sito EUPATI e sulla banca terminologica multilingue *IATE*.

6.3.3. La contaminazione dell'inglese

Nei capitoli precedenti si è a lungo descritto il ruolo dell'inglese come lingua franca nella comunicazione tecnico-scientifica (Cap. 2, 3). Una caratteristica interessante della lingua della

medicina, ma anche di altre lingue speciali, è l'ingente presenta di prestiti dall'inglese non adattati. Tale tendenza rientra in parte nella necessità di creare una rete scientifica internazionale a cui si associa un'esigenza di univocità semantica all'interno dello stesso ambito di specializzazione (Cap. 2). Di norma, un prestito viene introdotto quando il sistema linguistico di arrivo presenta un difetto e vi è la necessità di indicare in modo univoco un nuovo referente (prestito di necessità), ma anche quando vi è la necessità di ricorrere a un equivalente più scientificamente autorevole (prestito di lusso).

Nel contesto clinico-sperimentale, l'anglicismo sembra presentare una tecnicità intrinseca e un maggiore prestigio linguistico rispetto all'equivalente italiano[328]. Con particolar riferimento al trial clinico in esame, gli anglicismi non si esauriscono a *outcome* ed *endpoint*, previamente citati. Ad esempio, nel testo di partenza compare il prestito di lusso *responder* il cui significato è stato facilmente individuato tramite una ricerca sul *dizionario Medicina & Biologia Zanichelli*. Da notare come il prestito inglese presenti una maggiore specificità rispetto all'aggettivo italiano *responsivo*. Ciò desta una certa curiosità poiché in italiano esiste l'aggettivo per definire un individuo capace di rispondere a un determinato trattamento, ma si appoggia all'inglese per formare il corrispettivo sostantivo.

Figura 33: Risultati della ricerca di responder nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

Figura 34: Risultati della ricerca di responsivo nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

[328] https://elenalaguzzi.wordpress.com/2012/06/07/anglicismi-tradurre-o-non-tradurre/#more-169: [consultato il: 07/11/19]

Tra i prestiti di lusso accennati nei capitoli precedenti (Cap. 1, 2), occorre ricordare la forma ibrida *trial clinico* che trova il corrispettivo italiano in *studio clinico*. Alla luce di quanto appena accennato e in base alle considerazioni illustrate nel Capitolo 1, *studio clinico* si presenta come un traducente meno preciso: mentre il termine *studio clinico* si riferisce a studi di tipo osservazionale o interventistico, *trial clinico* può riferirsi solo a sperimentazioni cliniche di tipo interventistico. Tuttavia, per la traduzione del presente elaborato ho deciso di impiegare il termine *studio clinico* piuttosto che *trial clinico*. Tale scelta è frutto di una ricerca incrociata tra tesi di dottorato, articoli tecnico-scientifici e trial clinici pubblicati sul sito dell'EMA. Confrontando tale ricerca sul web, con il corpus ho riscontrato due tendenze:

- il termine *trial clinico* viene maggiormente impiegato in testi iper-specialistici o in tesi, proprio con il fine di differenziare il termine da *studio clinico*;
- *studio clinico* viene impiegato sempre e senza eccezione nei protocolli clinici.

Pertanto, considerando che il testo di partenza esplicita la fase III della sperimentazione clinica in questione, ho ritenuto che inserire studio clinico associato alla fase III non compromettesse la chiarezza del messaggio. Con il fine di mantenere una maggiore coerenza con le risorse da me reperite, ho deciso di tradurre *phase III trial* con *studio clinico di fase III*.

Come presentato nel vademecum stilistico di alcune case editrici scientifiche e come riportato da Gualdo e Telve (2015: 290), il termine *screen*, il quale compare nel TP, fa parte degli anglicismi che sono entrati nel gergo medico e che viene prediletto rispetto all'italiano *esame*. In riferimento a screen, si è creata una forma ibrida *screenare* che tuttavia viene bandita dalle guide stilistiche scientifiche. Viene invece preferita l'alternativa *sottoporre a screening* oppure si può ricorrere anche a strutture formate da una voce verbale con base nominale italiana come *effettuare uno scree*n. Di conseguenza, la traduzione che ho proposto risulta la seguente:

At 154 sites in 22 countries, participants with histologically or cytologically confirmed human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative adenocarcinoma of the breast, and locally advanced or metastatic disease, were <u>screened</u>.	È stato effettuato uno **screen** dei partecipanti, provenienti da 154 centri di 22 paesi, che hanno presentato una diagnosi istologica e citologica dell'adenocarcinoma della mammella, localmente avanzato o metastatico, con negatività per il fattore epidermico di crescita umano associato al recettore 2 (HER2).

L'ingente presenza dell'inglese non si riscontra solamente nei prestiti, ma anche nei calchi. I calchi infatti sono considerati una tipologia di prestito linguistico poiché la struttura della parola o la frase straniera viene ricalcata tramite un nuovo elemento che include forma e significato di natura indigena. Alcuni esempi di calchi dall'inglese a cui ho fatto ricorso in traduzione sono:

Inglese	***Italiano***
HER2-negative	HER2-negativo
arms	bracci
time-adjusted	aggiustata per il tempo
randomized	randomizzato
resistant	resistenti
allocation	allocazione
masking	mascheramento
double blind	doppio cieco

Tabella 12: Esempi di calchi dall'inglese impiegati nel TA

Per quanto riguarda *HER2-negative*, sembra esserci difformità nella scrittura italiana. Su manuali, come *MSD manuals*, o testi a sfondo divulgativo si predilige la forma *HER2 negativo*. Verificando il termine sul corpus, ho constatato che tale scrittura è nettamente meno frequente rispetto a *HER2-negativo*. Operando un'ulteriore verifica sui trial clinici pubblicati dall'Agenzia italiana del farmaco e inseriti nel registro europeo dell'EMA, la tendenza assoluta coincide con le ipotesi dedotte dal corpus. Pertanto, nella traduzione ho deciso di presentare la forma "calcata" *HER2-negativo*.

6.3.4. L'ambito multidisciplinare: esempi di terminologia in ambito farmacologico e oncologico

Il trial clinico è un genere testuale ibrido, che intreccia diversi ambiti di specialità in base all'argomento presentato. La caratteristica multidisciplinare presenta necessariamente un impatto a livello terminologico, come sarà meglio illustrato nel capitolo successivo relativo alla rappresentazione dei termini in mappe concettuali divise per dominio (Cap. 7). In particolare, lasciando da parte il settore della sperimentazione clinica analizzato in precedenza, nel trial clinico oggetto del presente elaborato affiorano diversi ambiti della medicina, dalla biologia alla farmacologia, considerate vere e proprie scienze, al sottodominio dell'oncologia.

Il processo di traduzione di tali termini è stato affidato nella maggior parte dei casi alla consultazione del dizionario di *Medicina & Biologia Zanichelli*, ma anche all'Agenzia italiana

del farmaco, oltre che all'EMA nello specifico per l'ambito farmacologico e all'Associazione italiana di oncologia per l'ambito oncologico.

Oncologia	
Inglese	***Italiano***
tumor evaluations	valutazioni del tumore
chemotherapy agents	agenti chemioterapici
metastasis	metastasi
angiogenesis	angiogenesi
pathological lymph node	linfonodo patologico
target lesions	lesioni target
adjuvant treatment	trattamento adiuvante
neo-adjuvant treatment	trattamento neoadiuvante
regimen	regime
radiation therapy	radioterapia

Tabella 13: Esempi di terminologia di ambito oncologico

Farmacologia	
Inglese	***Italiano***
taxane	taxano
anthracycline	antracicline
doxorubicin	doxorubicina
total daily dose	dose totale giornaliera
toxicity	tossicità
oral medication	farmaci per uso orale

Tabella 14: Esempi di terminologia di ambito farmacologico

Biologia	
Inglese	***Italiano***
pathways	vie metaboliche
hormone receptor	ormone recettore
inducers	induttori

Tabella 15: Esempi di termini di biologia

Tuttavia, tra tutti gli aspetti multidisciplinari del TP, l'ambito statistico è risultato quello di maggiore complessità. Tale problematicità verrà illustrata nel paragrafo successivo.

6.3.5. Esempi di terminologia statistica

La terminologia statistica rappresenta una parte consistente dell'intero trial clinico. È risultato particolarmente complesso reperire fonti o comprendere concetti di natura statistica applicati alla biomedica o alla farmacocinetica. Raggiunto un tale livello di specialità, l'aiuto fornitomi da esperti quali farmacisti o persone che hanno ricevuto una formazione di medicina generale

non è risultata sufficiente per la risoluzione di dubbi. Nonostante le problematiche in ambito statistico riguardino prettamente difficoltà di tipo terminologico, non ho voluto limitarmi solamente alla ricerca dell'equivalente nella lingua d'arrivo. Al contrario, ho tentato di comprendere i concetti sottostanti i metodi applicati per la valutazione del trattamento sperimentale. A tal riguardo, ho ritenuto utile consultare interventi accademici in ambito di statistica biomedica, manuali di farmacocinetica e alcuni documenti pubblicati dall'EMA contenenti le caratteristiche di assorbimento e dissoluzione di un farmaco emesso in commercio.

A seguito di una lettura approfondita dei metodi statistici menzionati nel TP, ho individuato due principali obiettivi nell'analisi statistica:

1) il confronto per ogni *endpoint* prestabilito dei due gruppi di trattamento;
2) il confronto dell'analisi farmacocinetica dei due gruppi di trattamento.

Tuttavia, occorre specificare che i metodi di calcolo non sono nettamente distinti in base all'obiettivo, bensì si intersecano e vengono applicati in diversi momenti e contesti.

In linea di massima, tra i termini maggiormente riscontrati si collocano *median* e *confidence interval*, tradotti rispettivamente con *mediana* e *intervallo di confidenza*. Il metodo di stima applicato per la mediana e l'intervallo di confidenza è il metodo di Kaplan-Meier. Come si può dedurre dalla figura 35[329], tale metodo è uno strumento di analisi statistica che permette di costruire delle curve di sopravvivenza, ovvero di costruire un grafico che pone in relazione probabilità di sopravvivenza e tempo trascorso, con il fine di operare un'analisi della sopravvivenza per trarre conclusioni o fare inferenze su una determinata popolazione[330].

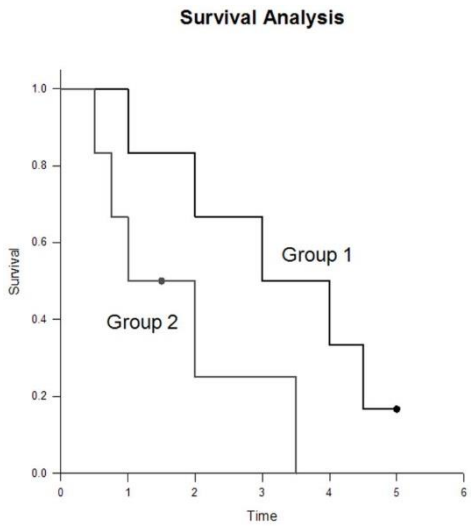


Figura 35: Le curve di Kaplan-Meier per la stima della sopravvivenza

[329] Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Fonte immagine: A PRACTICAL GUIDE TO UNDERSTANDING KAPLAN-MEIER CURVES. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Sep; 143(3): 331–336. Disponibile al link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932959/

[330] G. Tripepi, F. Catalano, *L'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier*. Giornale Italiano di Nefrologia / Anno 21 n. 6, 2004 / pp. 540-546. Disponibile al seguente link: http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2004/gin_6_2004/540-Tripepi-546.pdf

Nel testo inglese compare la seguente frase:

> Median and other 95% confidence intervals (CIs) computed using Kaplan-Meier estimates.

La traduzione da me proposta è stata:

> La mediana e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati stimati secondo il metodo di Kaplan-Meier.

Prima di giungere a questa soluzione definitiva, mi sono sorti diversi dubbi dell'uso che fa il TP dei verbi *compute* e *estimate*, anche alla luce di altri metodi introdotti successivamente nel testo e che impiegano *estimate* al posto di *compute* (o *calculate*). In matematica e statistica tali verbi si riferiscono a due concetti diversi. Verificando il significato sull'*Oxford Dictionary*[331] ho riscontrato che *compute* in inglese si avvicina in misura maggiore al significato italiano di *calcolare*, piuttosto che *stimare* il cui equivalente risulta *estimate*. Pertanto, sapendo che il metodo di Kaplan-Meier è un metodo di stima, ho ritenuto opportuno specificare che la mediana e l'intervallo di confidenza vengono stimati e non calcolati. Inoltre, ho ritenuto necessario attuare un processo di ampliamento inserendo "metodo" ai fini di una maggiore precisione e coerenza anche con gli altri metodi illustrati nel testo. Tali scelte in merito al metodo di Kaplan-Maier sono state facilmente reperibili tramite il corpus, il quale propone *analisi di Kaplan-Meier*, *curva di Kaplan-Meier* e *metodo di Kaplan-Meier*, ma anche da slide universitarie:

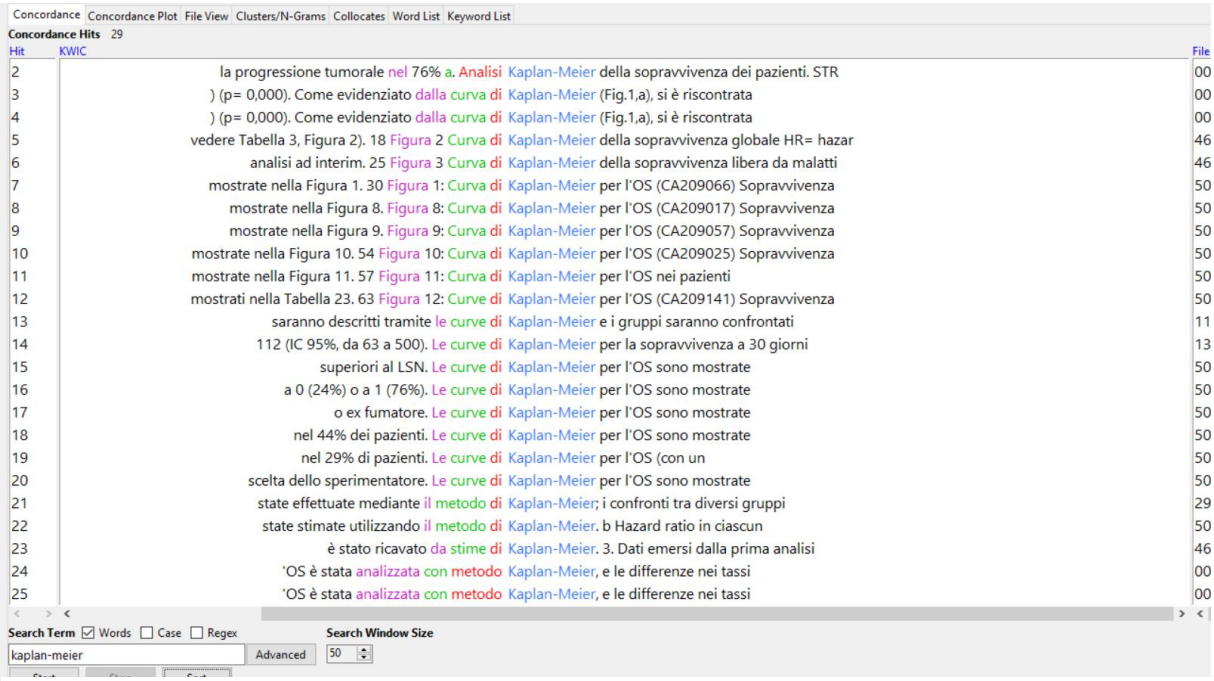


Figura 36: Risultati della ricerca di "Kaplan-Meier" nel corpus italiano ad hoc con il software AntConc

[331] Definizione di "estimate" proposta dall'Oxford Dictionary: https://www.lexico.com/en/definition/estimate
Definizione di "compute" proposta dall'Oxford Dictionary: https://www.lexico.com/en/definition/compute

Di particolare aiuto per verificare l'adeguatezza delle mie scelte si sono rivelate anche alcune slide di docenti universitari. In particolare, le slide del Professor Giuseppe Verlato, docente dell'Università di Verona della sezione Epidemiologia e Statistica Medica, mi hanno fornito lo spunto per la traduzione di altri metodi presenti nel testo di partenza, come ad esempio il modello di regressione di Cox (in inglese *Cox model*):

[332]

ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA

1) FASE DESCRITTIVA

Curve di sopravvivenza secondo il metodo del prodotto limite di Kaplan-Meier

2) FASE INFERENZIALE

Stime della sopravvivenza: metodo di Kaplan-Meier

Analisi univariabile: Confronto fra due o più curve di sopravvivenza (log-rank test)

Analisi multivariabile: Valutazione simultanea del significato prognostico di più fattori di rischio (modello di Cox)

Figura 37: Slide dell'Università di Verona relativa ai metodi di stima della sopravvivenza

L'ingente presenza dell'inglese si riscontra inoltre anche in merito al linguaggio statistico, come dimostrano i termini *hazard ratio*, *log-rank test* e *p-value*. Diversamente da *hazard ratio*, esiste una traduzione affermata e uniformemente accettata di *log-rank test* e *p-value* come ho potuto riscontrare tramite la consultazione di tesi o slide universitarie circoscritte all'ambito statistico. Tuttavia, quando la statistica entra in contatto con la medicina sembra assumere una maggiore propensione verso l'adozione di termini inglesi. Benché il sito EUPATI proponga il termine italiano *test dei ranghi logaritmici*, il corpus, i trial clinici condotti dall'Agenzia italiana del farmaco e alcuni studi reperiti tramite *PubMed* presentano esclusivamente la forma inglese *log-rank test*. Ciò è dovuto al fatto che l'EUPATI si propone come un portale a carattere divulgativo per i pazienti, quindi è normale riscontrare una maggiore tendenza al purismo linguistico piuttosto che all'uso. Per quanto riguarda *p-value*, ovvero il valore di probabilità dell'ipotesi atta a stabilire una significatività statistica del trattamento, la questione si complica leggermente. In articoli specializzati, in protocolli clinici e sul corpus ho riscontrato la copresenza di termine inglese e termine italiano, come dimostrato in figura da un articolo tratto dalla rivista *Recenti Progressi in Medicina*[333]. Tuttavia, a seguito di una lettura dettagliata di

[332] Disponibile al seguente link: http://biometria.univr.it/sesm/files/18survival.pdf
[333] M. KOCH, L. CAPURSO. "Per la rinascita della evidence-based medicine in gastroenterologia" in Recenti Progressi in Medicina 2018;109(12):563-565. Disponibile al link: https://www.recentiprogressi.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=3082&id=30739

altri articoli e protocolli ho percepito che *p-value* viene impiegato in riferimento a un valore, mentre *valore p* nelle sezioni più discorsive.

Quinto: la rilevanza del P-value va riconsiderata. Sappiamo che il P-value è il rischio di un errore alfa: esso suggerisce la probabilità che la differenza finale tra i gruppi possa essere dovuta solo al caso. Il P-value non misura la dimensione di un effetto o l'importanza di un risultato. Ed è strano che ancora oggi la Società statistica americana debba sottolinearne il concetto[12]. Il valore del P deve essere considerato come un solo frammento di prova: la valutazione di un risultato dello studio che arrivi a un P significativo deve essere confrontata con le conoscenze precedenti, la plausibilità del meccanismo, il disegno dello studio, la qualità dei dati e i costi e i benefici nel mondo reale. Di fronte all'"abuso" della P, qualcuno propone di elevare la soglia del valore P classico del 5% a un più prudente 0,5%. Ciò dovrebbe immediatamente incrementare la riproducibilità della ricerca scientifica[13]. E alcuni statistici suggeriscono che sia il momento di abbandonare qualsiasi soglia e di dichiarare la probabilità di errore alfa solo con il suo valore[14].

Figura 38: Esempio tratto da Recenti Progressi in Medicina relativo all'uso di p-value

Concordance | Concordance Plot | File View | Clusters/N-Grams | Collocates | Word List | Keyword List

Concordance Hits 27

Hit	KWIC			Fil
1	%) EXTRAEPATICI 9 pazienti (39.2%) MUCINOSI MISTI	P-value	HR 95%CI MUCINOSI DFS RANGE (	2
2	'adesività del cerotto. Test chi-quadrato (	P-value	< 0,001) Diclofenac Piroxicam Totale Nessu	3
3	è stato riportato il valore del	p-value	esatto. 8 Calcolato sulla base del	4
4	o 0,42 99,79% IC (0,25; 0,73) 95% IC (0,30; 0,60)	p-value	< 0,0001 Mediana (95% IC) Non raggiunta 10	5
5	163 (78,4%) Hazard ratio 0,43 95% IC (0,34; 0,56)	p-value	< 0,0001 Mediana (95% IC) 5,1 (3,48; 10,81	5
6	(9,5; 19,4) Odds ratio (95% IC) 4,06 (2,52; 6,54)	p-value	< 0,0001 Risposta Completa (CR) 16 (7,6%)	5
7	lisi primaria) - HR (99,5% IC): 0,42 (0,32;0,56);	p-value:	< 0,0001 Nivolumab vs. ipilimumab (analis	5
8	isi primaria) - HR (99,5% IC): 0,55 (0,42; 0,73);	p-value:	< 0,0001 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolum	5
9	alisi primaria) - HR (95% IC): 0,55 (0,45; 0,69);	p-value:	<0,0001 Nivolumab vs ipilimumab (analisi	5
10	alisi primaria) - HR (95% IC): 0,65 (0,53; 0,80);	p-value:	<0,0001 Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab	5
11	21 (48,8%) Hazard ratioa 0,66 95% IC (0,54; 0,81)	p-value	p<0,0001 Mediana (95% IC) mesi Non	5
12	(82,5%) Hazard ratio 0,59 96,85% IC (0,43; 0,81)	p-value	0,0002 Mediana (95% IC) mesi 9,23 (7,33; 1	5
13	(4,6; 14,8) Odds ratio (95% IC) 2,64 (1,27; 5,49)	p-value	0,0083 Risposta Completa (CR) 1 (0,7%) 0 R	5
14	122 (89,1%) Hazard ratio 0,62 95% IC (0,47; 0,81)	p-value	< 0,0004 Mediana (95% IC) (mesi) 3,48 (2,1	5
15	(8.8; 16,8) Odds ratio (95% IC) 1,68 (1,07; 2,64)	p-value	0,0246 Risposta completa (CR) 4 (1,4%) 1 (	5
16	245 (84,5%) Hazard ratio 0,92 95% IC (0,77; 1,11)	p-value	0,3932 Mediana (95% IC) (mesi) 2,33 (2,17;	5
17	a rischi proporzionali stratificato. b Il	P-value	è derivato da un log-	5
18	15 (52%) Hazard ratio 0,73 98,52% IC (0,57; 0,93)	p-value	0,0018 Mediana (95% IC) 25,0 (21,7; NE) 19	5
19	(3,4; 8,0) Odds ratio (95% IC) 5,98 (3,68; 9,72)	p-value	< 0,0001 Risposta completa (CR) 4 (1,0%) 2	5
20	322 (78,3%) Hazard ratio 0,88 95% IC (0,75; 1,03)	p-value	0,1135 Mediana (95% IC) 4,6 (3,71; 5,39) 4	5
21	un log-rank test stratificato. c	p-value	è confrontato ad alpha 0,002 al	5
22	sul DerSimonian-Laird test stratificato. f	p-value	è confrontato ad alpha 0,001 al	5
23	usando il metodo Kaplan-Meier. h	p-value	è confrontato ad alpha 0,009 al	5
24	104 (86,0%) Hazard ratio 0,87 95% IC (0,69; 1,11)	p-value	0,2597 Mediana (95% IC) (mesi) 2,04 (1,91;	5

Figura 39: Risultati della ricerca del termine "p-value" nel corpus italiano con il software AntConc

Pertanto, nella mia traduzione ho proposto il termine inglese *p-value* all'interno della cartella clinica seguito direttamente da un valore > o <, mentre ho impiegato il termine *valore p* nelle sezioni, seppur brevi, di descrizione dell'analisi. Il mantenimento della forma inglese dunque è giustificato anche per coerenza nella denominazione degli *endpoint*, di cui mi occuperò in seguito.

Ritornando alla questione del *log-rank test*, ne esistono di diversi tipi tra cui il Cochran-Mantel-Haenszel. Il *log-rank test* "tradizionale" consiste in un test statistico di confronto tra le distribuzioni della sopravvivenza di due gruppi di trattamento con il fine di testare l'ipotesi

nulla[334]. Tale test, di cui costituisce un esempio il Cochran-Mantel-Haenszel test, può essere stratificato, cioè i partecipanti o l'analisi dei risultati possono essere separati in base a determinati criteri. Nel TP sembrano comparire due diverse tipologie di stratificazione:

- PFS was compared using a stratified log-rank test with a one-sided alpha of 0.005, **stratified by** region, hormone receptor status, number of previous chemotherapies for metastatic disease.
- One-sided p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test (**stratified per** randomization as in IVRS).

Tale intuizione mi è sorta dal diverso impiego delle preposizioni in riferimento a *stratified*. In tal caso, il corpus e altri protocolli clinici non sono stati utili per comprendere il problema ed è stato difficile reperire fonti che esplicitassero in modo chiaro un qualche tipo di differenza. Tuttavia, la definizione proposta da EUPATI sembra aver confermato i miei sospetti:

Figura 40: Definizione di stratificazione sul sito EUPATI

[334] Definizione fornita da EUPATI. Disponibile al seguente link: https://www.eupati.eu/it/glossary/test-dei-ranghi-logaritmici/

Dunque, considerando il primo caso proposto dal testo di partenza come “distribuzione naturale” in base a età, zona, chemioterapie precedenti e il secondo come “randomizzazione stratificata”, ho deciso di differenziare la traduzione nel seguente modo:

- Il confronto della PFS tra gruppi è stato condotto mediante un log-rank test **stratificato in base** ad area geografica, stato ormone recettore e precedente numero di chemioterapie per il trattamento di malattia metastatica con alfa unilaterale di 0,005.
- Valore p unilaterale ottenuto mediante il test di Cochran-Mantel-Haenszel (stratificato **per** randomizzazione come riportato nell’IVR).

Di particolare difficoltà è risultata la ricerca di un equivalente italiano per *O'Brien-Fleming type alpha spending function*. In inglese sono riuscita a reperire diversi documenti in cui veniva menzionata la presente funzione. Tuttavia, trattandosi di testi molto specialistici, non sono stati in grado di fornirmi le nozioni necessarie per comprendere il concetto da una prospettiva basilare. Operando un’analisi del corpus ho individuato il nome *O’Brien-Fleming* in riferimento a un limite:

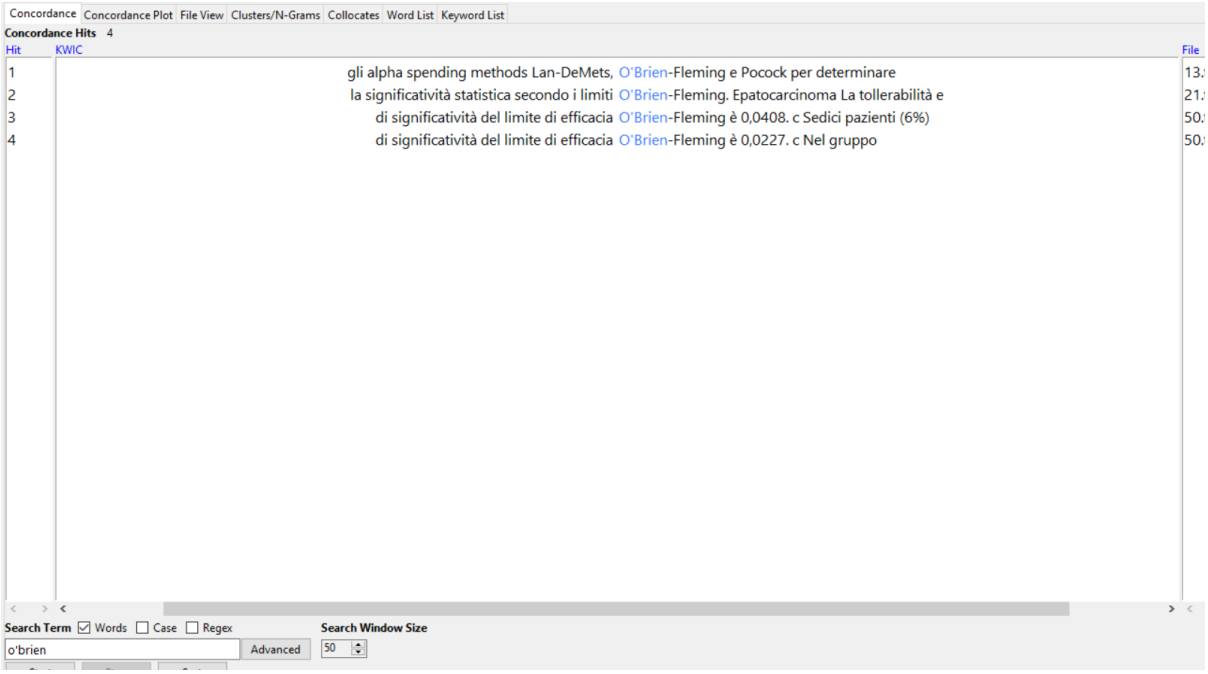


Figura 41: Risultati della ricerca di “O’Brien-Fleming” nel corpus italiano ad hoc con il software AntConc

Tra le esigue fonti che ho reperito in italiano, uno studio clinico condotto da *Astellas Pharma Global Development, Inc*. (APGD) e il documento riassuntivo delle caratteristiche di *Perjeta* redatto dall'EMA sono stati fondamentali per la comprensione del metodo:

Metodi statistici:

Motivazione della dimensione del campione:

Si tratta di un disegno sequenziale per gruppi con limiti di O'Brien-Fleming implementati mediante funzione d'uso alfa di Lan-DeMets (East®). Sono pianificate un'analisi ad interim e 1 analisi finale. Le analisi ad interim e finale saranno eseguite dopo che si sarà verificato il numero prestabilito di decessi. Tutti i test statistici degli effetti del trattamento saranno condotti al livello di significatività bilaterale di 0,05.

Circa 369 soggetti (dimensione del campione pianificata con percentuale di ritiro del 10%) saranno randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere ASP2215 o chemioterapia di salvataggio (246 soggetti nel braccio di trattamento con ASP2215 e 123 soggetti nel braccio di trattamento con chemioterapia di salvataggio). I 258 eventi pianificati durante lo studio forniranno una potenza del 90% nel rilevare una differenza nell'OS tra il braccio trattato con ASP2215 con un tempo di sopravvivenza mediano di 7,7 mesi e il braccio trattato con chemioterapia di salvataggio con un tempo di sopravvivenza mediano di 5 mesi (rapporto di rischio = 0,65) al livello di significatività bilaterale complessivo di 0,05.

La dimensione del campione pianificata con 258 eventi di EFS fornirà una potenza del 90% nel rilevare la differenza nell'EFS (EFS mediana di 6 mesi per il braccio trattato con ASP2215 e di 3,9 mesi per il braccio trattato con chemioterapia di salvataggio con rapporto di rischio = 0,65) e una potenza > 90% nel rilevare una differenza nel tasso di CR tra ASP2215 con tasso di CR del 25% e chemioterapia di salvataggio con tasso di CR del 10%.

La randomizzazione sarà stratificata in base alla risposta alla terapia di prima linea per la LMA e alla chemioterapia di salvataggio preselezionata:

Figura 42: Schermata dello studio clinico APGD in relazione ai limiti di O'Brien-Fleming

* Il valore di p ha soddisfatto il limite di interruzione di O'Brien Fleming utilizzando la funzione d'uso alfa di Lan DeMets per l'analisi ad interim della sopravvivenza globale ($p \leq 0{,}0138$). Il risultato è stato pertanto statisticamente significativo.

Figura 43: Schermata relativa al documento di Perjeta redatto dall'EMA

Con particolare riferimento al primo documento, sono stata in grado di capire il ruolo di *O'Brien-Fleming alpha spending function* in riferimento all'analisi ad interim. Il metodo di O'Brien-Fleming sfrutta in particolare la funzione relativa a un gruppo di trattamento (funzione di Lan DeMets) a cui viene applicato un limite che corrisponde al numero di decessi stabilito dall'analisi ad interim: se la funzione del gruppo di trattamento passa per tale limite significa che si sono verificati un numero di decessi prestabilito per cui non risulta più sicuro per i pazienti continuare il trattamento sperimentale. Dunque, l'analisi ad interim viene effettuata prima di valutare l'*endpoint* finale relativo alla sopravvivenza globale (OS) per valutare se interrompere il trattamento nel caso di raggiungimento del numero prestabilito di decessi. A

sostegno delle mie considerazioni, alcune slide fornite dall'Associazione italiana di oncologia (AIO) a cura dello studio Cleopatra[335] hanno chiarito i miei dubbi:

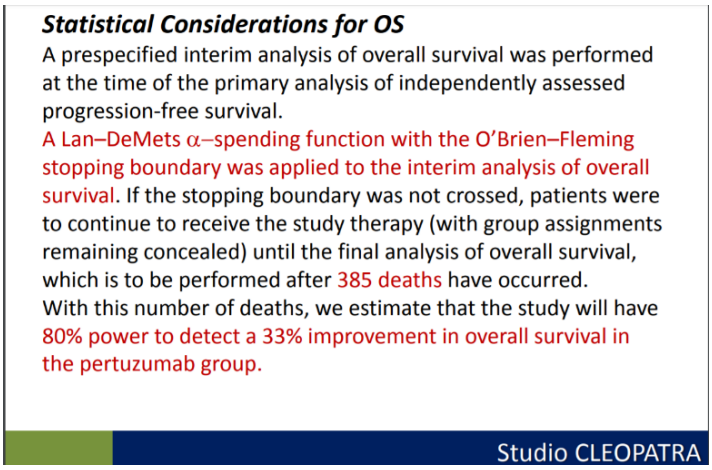


Figura 44: Slide dello studio Cleopatra relativo alla significatività statistica della OS

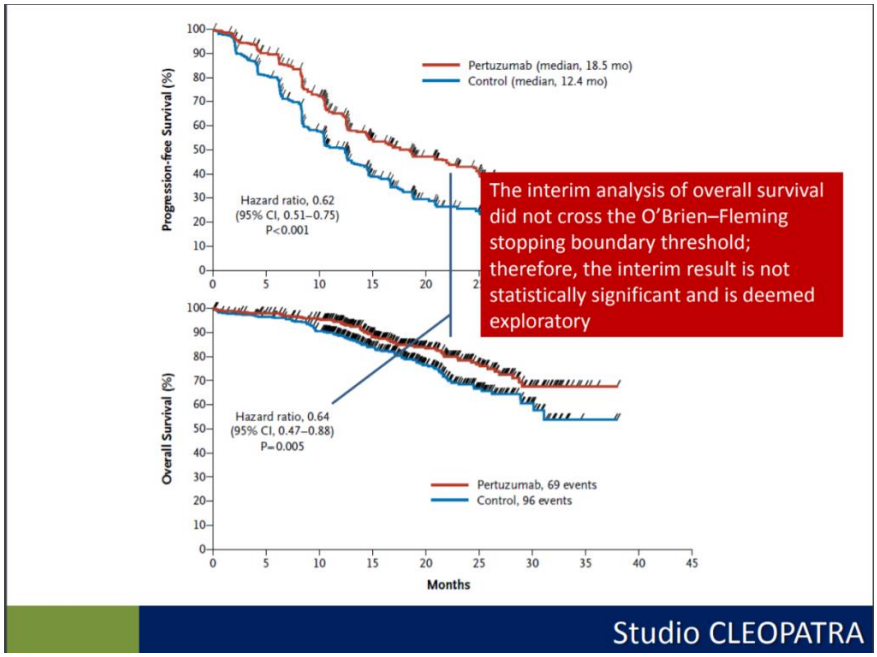


Figura 45: Slide dello studio Cleopatra relativa alla funzione di Lan DeMets e il limite di O'Brien-Fleming nell'analisi ad interim

[335] Valter Torri – Istituto Mario Negri. Vantaggio significativo in OS negli studi di fase III: qualche volta si ottiene? Commento sulla metodologia. Negrar 22-23 marzo 2013, Ospedale Sacro Cuore, Don Calabria. Disponibile al seguente link: http://web2.sacrocuore.it/oncologia/pdf/08_Torri_Valter_Commento%20sulla%20metodologia.pdf

Dunque, a seguito di queste considerazioni ho interpretato che il TP consideri la funzione di O'Brien-Fleming comprensiva del limite di interruzione dello studio di cui, per ragioni di sinteticità e chiarezza, non è stato specificato che l'*alpha spending function* in realtà è riferita a Lan DeMets. Per questo motivo, benché abbia riscontrato dei casi in cui si è mantenuto il nome in inglese, ho proposto come traducente *funzione d'uso alfa di tipo O'Brien-Fleming* poiché considerata più precisa. Tale scelta è stata inoltre supportata da un documento redatto dal Ministero della salute relativo a un workshop di biostatistica[336] in cui veniva riportato il traducente italiano appena citato.

Gli esempi finora riportati mostrano alcuni metodi di stima per la sopravvivenza globale. Tuttavia, sono presenti altrettanti metodi per l'analisi farmacocinetica dei prodotti sperimentali in studio confrontati tra i due gruppi del trattamento. Un elemento centrale dell'analisi farmacocinetica è risultato di estrema difficoltà, quindi, sarà analizzato in un paragrafo a parte.

Di seguito propongo una tabella con i termini di carattere statistico in riferimento all'analisi farmacocinetica con relativa traduzione:

Inglese	***Italiano***
analysis of covariance (ANCOVA)	analisi della covarianza (ANCOVA)
covariates	covariate
area under curve (AUC)	area sotto la curva (AUC)
geometic mean	media geometrica
geometric coefficient of variation	coefficiente geometrico di variazione
least squares means	media dei minimi quadrati
Ratio of geometric least square means	rapporto delle medie geometriche dei minimi quadrati
standard deviation	deviazione standard

Tabella 16: Esempi di terminologia statistica

[336] "Le competenze biostatistiche nell'ambito dei Comitati etici". Programma del workshop rivolto ai biostatistici operanti presso i Comitati etici. Ministero della Salute (2003). Disponibile al link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.20824.1139493737306e337.pdf?id=111.20833.1139493742475 [consultato il: 12/11/2019]

6.3.6. Sigle e acronimi

Come anticipato nei capitoli precedenti (Cap. 2, 3), il testo di partenza è contaminato di sigle e acronimi il che rispetta la tendenza e le caratteristiche principali dei testi di ambito medico scientifico (Cap. 2, 3). In *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer* sigle e acronimi designano principalmente *endpoint*, metodi e parametri statistici o test e criteri di valutazione. Di norma, nel presente trial clinico sigle e acronimi si presentano la prima volta tra parentesi e seguono la relativa forma estesa:

- Patient Reported Outcomes: **Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index** (**8 Item**) (**FBSI-8**)
- The results on the **analysis of covariance** (**ANCOVA**) of time-adjusted **area under curve** (**AUC**) for the FBSI-8 score were reported
- **Common terminology criteria for adverse events** (**CTCAE**) version 4-Grade 3: Severe or medically significant; hospitalization or prolongation of hospitalization and CTCAE version 4-Grade 4: life-threatening consequences; urgent intervention were indicated.

Le strategie implementate per il trattamento di sigle e acronimi sono state adattate in base al caso specifico, ma è possibile raggrupparle nelle seguenti categorie:

1. **Utilizzo della forma estesa italiana seguita dalla sigla inglese**. Tale strategia è quella a cui senza dubbio ho fatto maggiormente ricorso poiché costituisce la prassi nella denominazione degli *endpoint*. La sequenza Forma estesa italiana + Sigla inglese costituisce il metodo standard che ho potuto riscontrare in ogni trial clinico consultato per la scrittura degli *endpoint* che compaiono per la prima volta nel testo. Infatti dato che un *endpoint* è un parametro, un tipo di valutazione riconosciuto a livello internazionale dalla comunità di esperti in tale settore, occorre fornire la sigla in lingua inglese. Come dagli esempi riportati, tale elemento è inserito all'interno di parentesi:

Overall Survival (**OS**) [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later]	**Sopravvivenza globale** (**OS**) [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo]

Disease Control Rate (**DCR**) by Central Review [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression]	**Tasso di controllo della malattia** (**DCR**) valutato dal Comitato di revisione centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia]
Duration of Response (**DOR**) by Central Reader [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years later or until disease radiological progression]	**Durata della risposta** (**DOR**) valutata dall'esperto di lettura centrale [Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia]
Maximum Observed Drug Concentration (**Cmax**) of Capecitabine and 5-fluorouracil [Time Frame: Pre-dose and 0.5, 1, 2, and 4 hours after capecitabine dosing at Cycle 2, Day 14]	**Concentrazione massima osservata** (**Cmax**) di capecitabina e 5-fluorouracile [Tempistica: prima della somministrazione e 0,5, 1, 2 e 4 ore dopo la dose di capecitabina del ciclo 2, giorno 14]
Area Under Curve From Time Zero to Last Quantifiable Concentration (**AUC[0-tlast]**) of Capecitabine and 5-fluorouracil [Time Frame: Pre-dose and 0.5, 1, 2, and 4 hours after capecitabine dosing at Cycle 2, Day 14]	**Area sotto la curva da tempo zero all'ultima concentrazione quantificabile** (**AUC[0-tlast]**) di capecitabina e 5-fluorouracile [Tempistica: prima della somministrazione e 0,5, 1, 2 e 4 ore dopo la dose di capecitabina del ciclo 2, giorno 14]

2. **Utilizzo della forma estesa italiana, seguita dalla forma estesa inglese e infine dalla sigla inglese**. Tale strategia è stata impiegata principalmente nella traduzione dei criteri di valutazione della malattia, delle linee guida relative alla terminologia comune e nella denominazione degli esami relativi allo stato di salute del paziente. Occorre specificare che anche nei trial clinici italiani viene inserita solamente la forma estesa e la sigla inglese poiché sono criteri o valutazioni affermate e conosciute dalla comunità scientifica tanto che non esiste una traduzione italiana ufficiale della corrispettiva forma estesa. Pertanto la mia proposta consiste in una *tentative translation*. Per questioni di chiarezza e precisione, ho ritenuto necessario includere la sequenza Forma estesa italiana + Forma estesa inglese + Sigla inglese laddove tali termini venivano presentati per la prima volta all'interno del TP. Di seguito fornisco alcuni esempi:

Progression-free Survival (PFS) Assessed by the Independent Review Panel According to **Response Evaluation Criteria for Solid Tumors** (**RECIST**) 1.1 [Time Frame: From randomization of the first participant until approximately 3 years or until disease radiological progression]	Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dal Comitato di revisione indipendente (Independent Review Panel) in base ai **criteri radiologici di valutazione della risposta tumorale** (**Response Evaluation Criteria for Solid Tumors**, **RECIST**) 1.1.[Tempistica: dalla randomizzazione del primo partecipante fino ad approssimativamente 3 anni dopo o fino alla progressione radiologica della malattia]
Patient Reported Outcomes: **Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index** (8 Item) (**FBSI-8**) [Time Frame: Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, and end of treatment (EOT, 21 days after last dose of study drug]	Esiti riferiti dal paziente: **valutazione dello stato funzionale del paziente oncologico-indice dei sintomi della mammella** (8 Item) (**Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index**, **FBSI-8**) [Tempistica: il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a fine trattamento (EOT) (21 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco in studio)]

3. **Utilizzo forma estesa italiana seguita da sigla italiana**, impiegata con particolar riferimento agli strumenti di diagnostica quali la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica per immagini:

All **computer tomography** (**CT**; with contrast) and **magnetic resonance imaging** (**MRI**) used to document disease must have been done <= 4 weeks before randomization.	Gli strumenti di diagnostica, quali **tomografia computerizzata** (**TC**; con mezzo di contrasto) e **risonanza magnetica per immagini** (**RMI**) impiegati per la documentazione della malattia devono essere effettuati nel periodo <= 4 settimane prima della randomizzazione.

4. **Utilizzo della sigla inglese seguita forma estesa italiana** è stata impiegata solo in riferimento a termini per cui è presente una forte tendenza normativa, la cui sigla è riconosciuta e ampiamente utilizzata anche in italiano:

Prior experimental chemotherapy treatment is allowed, provided it is given in combination with at least one drug approved for the treatment of breast cancer (excluding drugs that target **VEGF** [**Vascular Endothelial Growth Factor**] or **VEGFR** [**Vascular Endothelial Growth Factor Receptor**], eg, bevacizumab, brivanib, sunitinib, vatalinib).	Il precedente regime sperimentale è consentito purché il trattamento chemioterapico sia stato effettuato in combinazione con almeno un farmaco approvato per il trattamento del carcinoma mammario (ad esclusione di farmaci mirati al **VEGF** [**fattore di crescita per l'endotelio vascolare**] o ai **VEGFR** [**recettori per il fattore di crescita per l'endotelio vascolare**], come il bevacizumab, il brivanib, il sunitinib, il vatalinib).

5. **Utilizzo della sola sigla inglese**. Specularmente alla prima tipologia di strategia illustrata, una volta che compare la forma estesa italiana per gli *endpoint*, le denominazioni dello stato della malattia, del tipo di risposta o di alcuni metodi statistici, è stata impiegata solo la sigla inglese. Di seguito sono forniti alcuni esempi:

DCR=**CR**+**PR**+**SD** or **Non-CR/Non-PD**. **CR** and **PR** confirmed by another scan at least 4 weeks later. **SD** and **Non-CR/Non-PD** documented at least 6 weeks after randomization.	**DCR**=**CR**+**PR**+**SD** o **Non-CR/Non-PD**. La **CR** e la **PR** sono state verificate da un'ulteriore esplorazione dopo un periodo minimo di 4 settimane. La **SD** e **Non-CR/Non-PD** sono state documentate in un intervallo non inferiore a 6 settimane dopo la randomizzazione.
The hazard ratio (sorafenib + capecitabine / placebo + capecitabine) and its 95 percent (%) **CIs** were calculated using the Cox model, stratified by the above factors.	L'hazard ratio (sorafenib + capecitabina / placebo + capecitabina) e i relativi **CI** al 95% sono stati calcolati utilizzando il modello di Cox, stratificato in base ai fattori precedentemente riportati.

Dopo un'accurata ricerca in diversi trial clinici e all'interno del corpus, ho potuto verificare che in alcune occasioni il TP non presenta la sigla di una corrispettiva forma estesa laddove in realtà sarebbe richiesta. Pertanto, ho ritenuto per coerenza con il corpus e altri trial clinici, oltre che con l'intero testo, di dover aggiungere una sigla inglese dove possibile. Questo è il caso di *progression of disease*, tradotto con *progressione di malattia* a cui è stata affiancata la sigla

corrispettiva tra parentesi, ovvero (*PD*), o di *standard deviation*, risolto come *deviazione standard* (*SD*).

Analogamente, ho ritenuto necessario in alcuni casi eliminare una sigla o proporre una deviazione, sia per motivi dovuti alla sinonimia della sigla in lingua italiana, sia per mancanza di un riscontro nelle risorse reperite. Nello specifico, il caso di *Safety Analysis Set (SAF)* tradotto in italiano con *serie di analisi di sicurezza* non presenta una sigla corrispettiva in italiano poiché in diversi trial clinici non è stata reperita. Una situazione simile si è riscontrata con il termine *interim analysis (IA)* tradotto semplicemente con *analisi ad interim* poiché la forma abbreviata in italiano designa *insufficienza aortica* o, come suggerito dal corpus, *l'inibitore dell'aromatasi*. Infine, per quanto riguarda *Pharmacokinetic Analysis Set (PKS)* sono stata costretta a proporre *analisi di farmacocinetica (PK)* poiché nei trial clinici consultati presenti su *EU Clinical Trials Register* viene presentata solo la sigla in riferimento alla farmacocinetica, PK, ma non la sigla comprensiva delle analisi.

6.3.7. Riferimenti culturali a comitati etici, enti e istituzioni

Il testo di partenza presenta numerosi riferimenti a enti, comitati etici e istituzioni appartenenti al contesto culturale degli Stati Uniti, ma anche di carattere internazionale. Per quanto riguarda i nomi dei comitati etici, il primo passaggio è stato verificare se esistesse una traduzione ufficiale in italiano, ricercando su siti di istituzioni italiane quali il Ministero della Salute o l'Istituto Superiore di Sanità, o sulla legislazione relativa alla Buona pratica clinica (Cap. 1). A tal riguardo ho riscontrato diverse difficoltà poiché, benché le linee guida relative alla Buona pratica clinica abbiano carattere internazionale, ogni stato applica le proprie leggi per mettere in atto tali norme. Dunque, non vi è una corrispondenza esatta tra organizzazioni etiche statunitensi e italiane. Per questo motivo, ho ritenuto necessario ricercare i comitati etici previsti dalla normativa sulla Gazzetta Ufficiale. Secondo quanto reperito da tali fonti, i comitati etici che revisionano e controllano che lo studio e il protocollo sia svolto nel rispetto delle regole vigenti sono il Comitato etico indipendente e la Commissione di revisione dell'istituzione:

> 1.27 Comitato Etico Indipendente (IEC)
>
> Una struttura indipendente (una Commissione o un Comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sovranazionale), costituita da medici e membri non medici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, dei metodi e del materiale da impiegare

per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico. Lo stato legale, la composizione, la funzione, l'operatività e le disposizioni normative che si riferiscono ai Comitati Etici Indipendenti possono variare da Paese a Paese, ma devono comunque consentire al Comitato Etico Indipendente di agire nel rispetto della GCP descritta in questa linea guida.

[...]

1.31 Commissione di Revisione dell'Istituzione (IRB)

Una struttura indipendente costituita da medici, scientifici e non scientifici, responsabili di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono parte ad uno studio clinico, attraverso, fra l'altro, l'approvazione e la revisione costante del protocollo dello studio e dei suoi emendamenti, oltre che dei metodi e del materiale da utilizzare per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti coinvolti nello studio.

Tali comitati, avendo carattere internazionale, sono previsti anche dalla legislazione statunitense, aggiornata al 1° aprile 2019[337]:

Independent ethics committee (IEC) means a review panel that is responsible for ensuring the protection of the rights, safety, and well-being of human subjects involved in a clinical investigation and is adequately constituted to provide assurance of that protection. An institutional review board (IRB), as defined in 56.102(g) of this chapter and subject to the requirements of part 56 of this chapter, is one type of IEC.

Figura 46: Comitati etici nella legislazione interazionale GCP sul sito FDA

Nel testo di partenza, tuttavia, compaiono *Independent Review Panel* e *Central Review*. Tali comitati etici sembrano essere comitato minori rispetto al IEC e IRB, pertanto risulta difficile stabilire se svolgono un'attività a livello locale o nazionale. Ricercando tra i siti delle istituzioni non ho riscontrato alcun indizio. Tuttavia, il corpus e alcuni documenti prodotti dall'EMA sull'immissione in commercio di un nuovo prodotto medicinale presentano rispettivamente il termine *comitato di revisione indipendente* e *comitato di revisione centrale*. Tali termini infatti mi sono sembrati dei plausibili equivalenti per *Independent Review Panel* e *Central Review*. Per una maggiore chiarezza e per evitare di inserire incongruenze, ho deciso di includere il nome originale inglese tra parentesi a seguito della mia proposta traduttiva, ovvero *Independent Review Panel* → *Comitato di revisione indipendente (Independent Review Panel)* e *Central Review* → *Comitato di revisione centrale (Central Review)* la prima volta che tali termini venivano presentati nel TP. Nelle occorrenze successive ho adottato solamente la forma italiana.

Un'altra tipologia adotta per il trattamento di nomi propri di istituzioni e iniziative è stata la trasposizione diretta del termine inglese nel testo italiano, senza inserire alcuna traduzione o spiegazione. Infatti, l'inserimento di elementi aggiuntivi, in questo preciso caso, avrebbe

[337] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.3

comportato una ridondanza sul piano lessicale e sintattico nel testo d'arrivo, infrangendo in questo modo i criteri testuali di sinteticità chiarezza che caratterizzano i testi medico-scientifici (Cap. 2). Inoltre, occorre precisare che molti dei nomi citati sono riconosciuti all'interno di una comunità di esperti e non danno adito a incomprensioni o ambiguità. Per questo motivo, ho ritenuto che la strategia migliore fosse proporre il nome di istituzioni e iniziative in lingua originale inglese:

- *U.S. FDA*;
- *National Cancer Institute*;
- *Eastern Cooperative Oncology Group*;
- *Bayer Study Director*;
- *Euroqol-5 Dimensions*;
- *Onyx Therapeutics, Inc.*

6.4. Difficoltà dovute alle imprecisioni nella scrittura del TP

Oltre all'ambito di applicazione estremamente specializzato, una delle maggiori difficoltà che ho riscontrato nella traduzione del trial clinico è dovuta a una scrittura altamente implicita che a tratti risulta contradditoria e oscura. Ciò si traduce come una chiara violazione dei principi di chiarezza esposti nel capitolo 2. Tali imprecisioni del TP possono essere dovute sia alla struttura del testo, che appare spesso inserito in caselle sotto forma di cartella clinica, sia per la necessità di far fronte ai lunghi tempi di attesa dello svolgimento e della pubblicazione dei trial clinici per cui si chiede un maggiore sforzo, in termini di tempistiche, nella redazione del protocollo (Cap. 1). La scrittura poco chiara, inoltre, può essere dovuta al carattere multicentrico dello studio, pertanto è possibile che chi ha redatto il documento in esame non sia madrelingua inglese. Vi sono stati casi in cui, per ragioni di stile oltre che di chiarezza, si è deciso di deviare rispetto al TP. Ne sono un esempio:

[Time Frame: Day 1 of Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, and end of treatment (EOT, 21 days after last <u>dose</u> of study drug)]	[Tempistica: il giorno 1 dei cicli 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, e a fine trattamento (EOT) (21 giorni dall'ultima **somministrazione** del farmaco in studio)]

Ho ritenuto tale intervento necessario per una maggiore chiarezza del TA: *somministrazione* in questo caso è più preciso e coerente rispetto a *dose*. È stato possibile realizzare tale minima modifica poiché non intacca né introduce un errore all'interno del TP.

Tuttavia, si sono presentate difficoltà di maggiori entità a cui si è dovuto far fronte. Per arginarle è risultata fondamentale un'approfondita attività di documentazione, ma anche un attento processo di interpretazione del TP. Alla luce di tali considerazioni, di seguito verranno esposti alcuni esempi di sezioni caratterizzate da particolari problematicità, illustrando le strategie e le tecniche di ampliamento atte a rendere il testo d'arrivo chiaro e preciso.

6.4.1. (AUC[0-tlast])

Come accennato nei paragrafi precedenti, l'individuazione dei metodi e la comprensione dell'analisi farmacocinetica sono risultate estremamente complesse data la settorialità dell'argomento trattato che può essere oscuro per molti specialisti in ambito medico a meno che non abbiano effettuato in prima persona una simile analisi.
Nello specifico, il calcolo dell'area sotto la curva da tempo zero all'ultima concentrazione quantificabile di farmaco è stato alquanto difficile da comprendere e interpretare. Infatti il testo di partenza presenta una frase piuttosto ostica:

> AUC(0-tlast) is defined as AUC from time 0 to the last data point, calculated up by linear trapezoidal rule, down by logarithmic trapezoidal rule.

La frase inglese è caratterizzata da un elevato grado di oscurità per via della scrittura implicita, ma anche per mancanza di un supporto visivo poiché i grafici relativi a *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer*, benché su *PubMed* venga presentato il resoconto dello sperimentatore, sono totalmente inaccessibili al pubblico. Si ricorda infatti che la componente extralinguistica, come diagrammi di flusso e grafici, rappresentano una componente fondamentale dei testi specialistici poiché permettono di instaurare una relazione tra testo e immagine (Cap.2).
In un primo momento, ho svolto una ricerca in inglese per capire come funzionasse la *linear trapezoidal rule* e la *logarithmic trapezoidal rule*. A tal riguardo, un articolo[338] redatto da Nathan Teuscher, vicepresidente dell'azienda Certara[339] con sede a Princeton il cui obiettivo è

[338] N. Teuscher, Calculating AUC (Linear and Log-linear), (2011). Disponibile nella sezione "The Certara Blog", sul sito ufficiale. Articolo disponibile al link: https://www.certara.com/2011/04/02/calculating-auc-linear-and-log-linear/?ap%5B0%5D=PKPD [consultato il: 12/11/2019]
[339] Sito ufficiale disponibile al link: https://www.certara.com/ [consultato il: 12/11/2019]

produrre nuove tecnologie per lo sviluppo di farmaci, mi ha aiutato a comprendere meglio la teoria dietro il calcolo proposto.

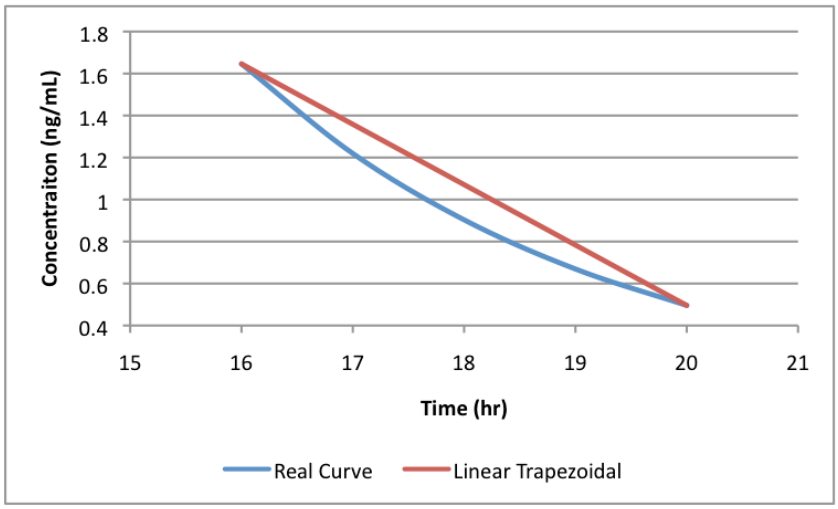


Figura 47: Curva normale e lineare secondo l'articolo Certara

Linear Trapezoidal Method

The linear trapezoidal method uses linear interpolation between data points to calculate the AUC. This method is required by the OGD and FDA, and is the standard for bioequivalence trials. For a given time interval ($t_1 - t_2$), the AUC can be calculated as follows:

$$AUC = \frac{1}{2}(C_1 + C_2)(t_2 - t_1)$$

In essence the first two terms calculate the average concentration over the time interval. The last piece ($t_1 - t_2$) is the duration of time. So the linear method takes the average concentration (using linear methods) and applies it to the entire time interval. When you sum all of the intervals together, you will arrive at the total exposure from the first time point to the last. If you then divide the total AUC by the total time elapsed, you will arrive at the "average" concentration of drug in the body over the total time interval.

Logarithmic Trapezoidal Method

The logarithmic trapezoidal method uses logarithmic interpolation between data points to calculate the AUC. This method is more accurate when concentrations are decreasing because drug elimination is exponential (which makes it linear on a logarithmic scale). For a given time interval ($t_1 - t_2$), the AUC can be calculated as follows:

$$AUC = \frac{C_1 - C_2}{ln(C_1) - ln(C_2)}(t_2 - t_1)$$

This method assumes that $C_1 > C_2$. The fraction represents the logarithmic average of the two concentrations. Just as with the linear method, the average concentration is multiplied by the time interval.

Linear-Log Trapezoidal Method

This is a combination of the first two methods and is also called "linear-up log-down". When concentrations are increasing (as in the absorption phase), the linear trapezoidal method is used. When concentrations are decreasing (as in the elimination phase), the logarithmic trapezoidal method is used. This method is thought to be the most "accurate" because the linear method is the best approximation of drug absorption while logarithmic decline is best modeled by the logarithmic trapezoidal method during drug elimination.

Why are there different methods?

The following figure demonstrates how the linear trapezoidal method overestimates the AUC during the elimination phase. The blue line represents mono-exponential decline of a drug. Samples were drawn at 16 and 20 hours. The red line represents the linear trapezoidal methods estimation of drug concentrations. As you can plainly see, the red line is higher than the blue line suggesting overestimation by the linear trapezoidal method.

Figura 48: Definizione del metodo dei trapezi secondo l'articolo di Certara

Dunque, sembra che il metodo a cui faccia riferimento il TP sia quello che nel documento viene definito "linear-log trapezoidal method" il quale sfrutta il metodo *linear* per calcolare la concentrazione di farmaco quando questo cresce, mentre il metodo *logarithmic* quando decresce. Tuttavia, operando diverse ricerche sul web e confrontandomi con esperti di statistica, ho riscontrato che in italiano non vi è menzione di una regola "dei trapezi lineare" o "dei trapezi logaritmica".

Effettuando una ricerca più settoriale, ho reperito un manuale di farmacocinetica dell'Università di Siena[340] e alcune dispense[341] sul portale Medicina Zigoti dell'Università del

[340] R. Urso e G. Giorgi Dipartimento di Farmacologia "Giorgio Segre". Introduzione alla Farmacocinetica metodi non-compartimentali, funzioni multiesponenziali e parametri farmacocinetici Università di Siena, Gennaio 2002. Disponibile al link: http://www.thinktag.it/system/files/8146/pkintrodDat.pdf?1292433139

[341] Disponibile al link: http://medicinazigoti.altervista.org/wp-content/uploads/2018/02/Dispense-Farmacologia-Generale.pdf

Piemonte orientale che mi hanno fornito descrizioni più dettagliate del metodo illustrato. Di seguito si riportano le immagini della concentrazione plasmatica in funzione del tempo mediante applicazione della regola dei trapezi:

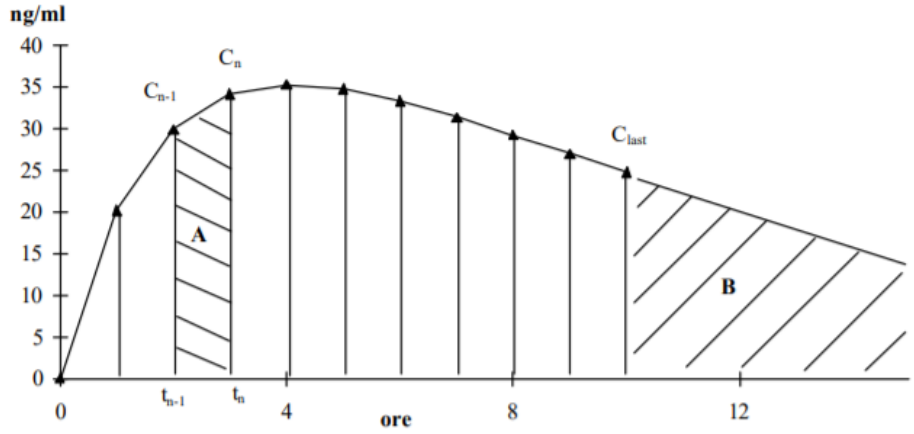
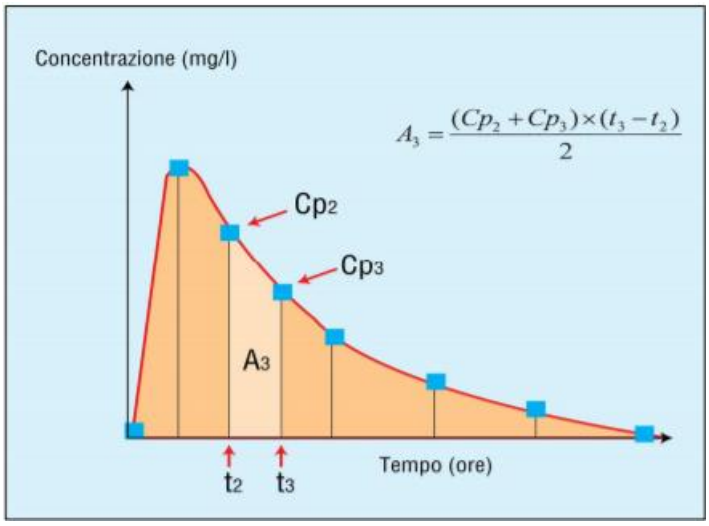


Figura 49: Esempio di curva di concentrazione e aree dei trapezi secondo l'Università di Siena



Esempio di curva di concentrazione e aree dei trapezi secondo l'Università del Piemonte orientale

Tali immagini mi hanno permesso di chiarire e visualizzare sia i trapezi che si possono tracciare nell'area sottostante la curva, sia l'andamento della stessa. La curva forma un logaritmo nel momento in cui inizia il processo di dimezzamento. Successivamente, leggendo con cura il manuale dell'Università di Siena viene riportato che:

> "Se si mettono in grafico i logaritmi delle concentrazioni riportate nella stessa figura, oppure se **si usa la scala semilogaritmica**, **si ottiene una retta** (vedi figura sotto). I grafici in scala semilogaritmica sono molto utilizzati per rappresentare i dati di farmacocinetica essenzialmente per due motivi. Primo, perché consentono di ampliare la scala delle concentrazioni in modo da poter osservare chiaramente l'andamento dei

dati in tutto l'intervallo nel quale sono compresi, anche quando questo spazia su diversi ordini di grandezza. Secondo perché aiutano nella scelta del modello più adatto a descrivere i dati sperimentali.

[...] dopo un certo tempo dalla somministrazione, le concentrazioni dei farmaci nel plasma e nei tessuti tendono quasi sempre in prima approssimazione a decrescere con un **andamento lineare in scala semilogaritmica**." [enfasi mia]

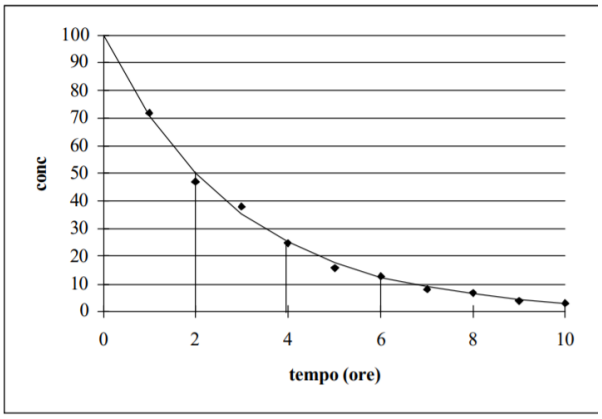


Figura 51: Andamento della curva in scala lineare

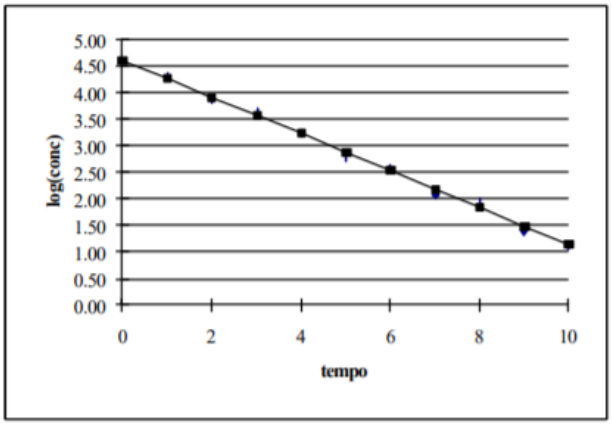


Figura 52: Andamento della curva in scala semilogaritmica

Alla luce di tali considerazioni, sono giunta alla conclusione che esiste una singola regola dei trapezi per il calcolo dell'area sotto la curva a cui viene applicata una scala lineare, per il calcolo della concentrazione in aumento, e una scala logaritmica quando è necessario calcolare la concentrazione di farmaco in decrescita, con il fine di semplificare i calcoli. Infine ho deciso di verificare le mie ipotesi nelle dispense di farmacologia dell'Università del Piemonte orientale. A sostegno delle mie intuizioni infatti vengono riportate due immagini raffiguranti un modello a singolo compartimento della concentrazione endovenosa di un farmaco rispettivamente definite in didascalia come "scala lineare della concentrazione" e "scala logaritmica della concentrazione". Il processo illustrato viene infine definito come "linearizzazione della curva".

In conclusione, tale interpretazione è risultata l'unica plausibile per la traduzione della frase riportata a inizio paragrafo, la quale è stata resa in italiano come:

> L'AUC(0-tlast) è definita come l'area sotto la curva dal tempo 0 fino all'ultimo punto dato, calcolata applicando la regola dei trapezi in scala lineare quando la concentrazione di farmaco nel plasma aumenta e, in scala logaritmica, quando la concentrazione di farmaco decresce.

6.4.2. Double blind

Un altro elemento di incongruenza è sorto nella definizione del tipo di cecità del trial clinico. In più sezioni il trial viene definito come *double blind*, ovvero *in doppio cieco*, il cui traducente è stato individuato con facilità tramite il dizionario *Medicina & Biologia Zanichelli*, la cui attendibilità è stata ulteriormente verificata sul corpus, su *EU Clinical Trials Register*, su *PubMed* e alcune presentazioni accademiche. Uno studio in doppio cieco, come illustrato nel capitolo 1, prevede che né i partecipanti allo studio né il medico o il personale che eroga il trattamento siano a conoscenza di quale paziente stia ricevendo un determinato trattamento. Esistono diverse tipologie di mascheramento, come sintetizza l'EUPATI nella seguente tabella:

Tipi di mascheramento

EUPATI
Accademia europea dei pazienti sull'innovazione terapeutica

Tipo	Descrizione
Non mascherato o in aperto	Tutti sono a conoscenza del trattamento ricevuto dal paziente
Cieco semplice o a mascheramento singolo	Solo il partecipante è all'oscuro del trattamento che riceve
Doppio cieco o a mascheramento doppio	Il partecipante e il personale clinico o chi raccoglie i dati non è a conoscenza del trattamento ricevuto dal partecipante
Triplo cieco	Il partecipante, il personale clinico, chi raccoglie i dati e i validatori dell'esito e gli analisti dei dati non sono a conoscenza del trattamento ricevuto dal partecipante.

Figura 53: Le tipologie di mascheramento secondo l'EUPATI

Tuttavia, gli sperimentatori tendono ad applicare sempre nuove tecniche di randomizzazione o mascheramento nei trial clinici per cercare di ridurre il più possibile gli effetti di distorsione dei risultati della sperimentazione dovuta alla conoscenza del trattamento erogato (Cap. 1).

Il problema nella traduzione del trial clinico oggetto del presente elaborato sorge nel momento in cui vengono presentate le informazioni riassuntive nella sezione *tabular view*: lo studio viene

caratterizzato da *Masking: quadruple* nonostante sia stato precedentemente definito in doppio cieco.

Nel dizionario *masking* si propone come sinonimo di *blinding* inteso come "processo per cui un evento percepibile viene celato" (dizionario *Medicina & Biologia Zanichelli*). Come anche specificato nel TP, il mascheramento quadruplo prevede l'occultamento del trattamento a quattro categorie di attori, nello specifico *participant, care provider, investigator, outcomes assessor*. A tal punto della ricerca, ho deciso di verificare in diverse fonti quanti e quali soggetti prevedesse il mascheramento quadruplo. Un articolo reperito su Research Gate[342] e alcune slide della John Hopkins University[343] concordano nel definire il mascheramento quadruplo come l'occultamento del trattamento per "*study subjects, research investigators, outcome assessor and data analysts"*. Anche nel *Clinical Research Glossary* dell'organizzazione volontaria MAGI istituita da WCG[344], alla voce *quadruple-blinded study* fornisce la seguente definizione: "*Study in which the subject, study team, evaluator and data analyst do not know which treatment the subject is receiving"*. Poiché si tratta di un nuovo metodo di mascheramento, come ho potuto verificare da una ricerca sul portale *International Conference on Harmonization* (ICH) e sulle direttive EMA, sembra non esserci uniformità nella selezione delle persone coinvolte. Infatti il TP sembra distinguere due tipologie di attori, ovvero *care provider* e *investigator*, quando negli altri casi vengono inclusi nella categoria *research investigators/study teams*. Tuttavia, la tipologia che meglio sembra adattarsi al caso del TP sembra essere il mascheramento triplo, come illustra la John Hopkins University:

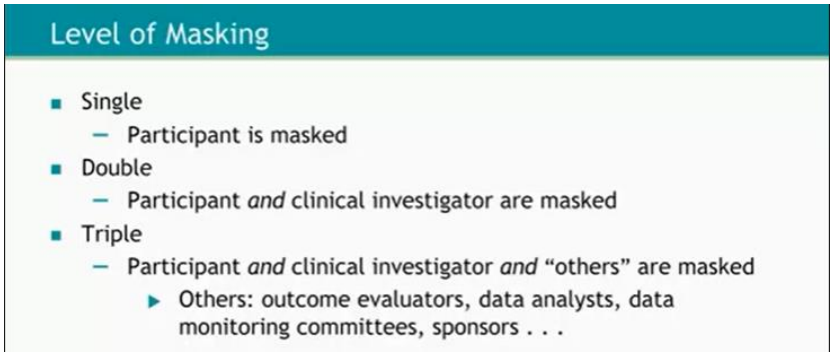


Figura 54: Slide con le tipologie di mascheramento della John Hopkins University

[342] V. Renjith, Blinding in Randomized Controlled Trials: What researchers need to know? (2017) https://www.researchgate.net/publication/315476836_Blinding_in_Randomized_Controlled_Trials_What_researchers_need_to_know [consultato il: 12/11/2019]
[343] Slide della John Hopkins University disponibili al seguente link: https://www.coursera.org/lecture/clinical-trials/lecture-3-masking-qPcdd [consultato il: 12/11/2019]
[344] WCG è un'organizzazione che fornisce supporto a medici ed enti nella revisione e nella conduzione etica di studi clinici ed è considerata tra le prime commissioni di revisione dell'istituzione fondata negli anni '50. Sito ufficiale disponibile al seguente link: https://www.wcgclinical.com/ [consultato il: 12/11/2019]

Dunque, l'attendibilità delle valutazioni è difficile da stabilire soprattutto data la generale confusione che intercorre nelle nuove pratiche di sperimentazione. Consapevole di non riuscire a stabilire una definizione precisa e per evitare di introdurre errori di senso, ho deciso di attenermi fedelmente al testo di partenza nonostante a mio avviso vi sia un'incongruenza evidente. Allo stesso tempo, ho deciso di non distaccarmi poiché ho ritenuto che fosse alquanto improbabile che chiunque abbia redatto il presente trial clinico abbia commesso un "errore" così grossolano. Dunque, in mancanza di ulteriori fonti ho tradotto *double blind* con *in doppio cieco* e *masking: quadruple* con *mascheramento: quadruplo*.

6.4.3. Altri esempi minori di imprecisione o scrittura ambigua

In base alle problematiche illustrate all'inizio del paragrafo 6.4. e già ampiamente discusse nel capitolo 3, il testo di partenza presenta alcuni errori che ho considerato come refusi, anziché omissioni dovute a una scarsa conoscenza dell'autore della lingua di origine. Ne è un esempio la frase *during the weekly visits the subjects will be* ***check*** *for any side effects and blood draws will happen for the study on Day 1 of each cycle* [enfasi mia] in cui viene chiaramente omesso un participio.

Un altro esempio di "imprecisione" di scrittura riguarda *computer tomography*. Operando una ricerca incrociata su *EU Clinical Trials Register*, *PubMed*, il dizionario *Medicina & Biologia Zanichelli* e sulla piattaforma terminologica WIPO Pearl, si riscontrano solo *computer-assisted tomography*, *computerised tomography*, *computed tomography* e la corrispettiva sigla *CT* per definire *tomografia (assiale) computerizzata*.

EN - ENGLISH Show concept map

Term computed tomography
Term type head term
Usage label allowed
Term reliability 3 / 4
Last modified on 2011-10-17

Context Computed tomography is an imaging method employing tomography. In computed tomography, digital processing is used to generate a cross-sectional image of the inside of an object from a series of two-dimensional x-ray projection images taken around a single axis of rotation. A three-dimensional image can be created by stacking adjacent cross-sectional images or by directly generating an image from a series of two-dimensional x-ray projection images.
Source WO/2009/155418

Term computer-assisted tomography
Term type synonym
Usage label allowed
Term reliability 3 / 4
Last modified on 2011-10-17

Context The technique of computerized or computer-assisted tomography was developed in approximately 1972 and involves a diagnostic X-ray system designed for neuroradiological investigation. Different techniques and instrumentations have been provided for computer-assisted tomography to accurately probe deep-seated brain lesions. In some instances, the CT scan is used for guidance and in other instances, the CT scan is combined with stereotactic techniques.
Source US4592352

Term computerized tomography
Term type synonym
Usage label allowed
Term reliability 3 / 4
Last modified on 2011-10-17

Context Computerized Tomography (CT) has emerged as the key imaging modality in the diagnosis of strokes. CT imaging systems generally operate by directing X-rays into the body from a variety of positions, detecting the X-rays passing through the body, and then processing the detected X-rays so as to build a computer model of the patient's anatomy. This computer model can then be visualized so as to provide images of the patient's anatomy. It has been found that such CT scanning, including non-enhanced CT scanning, CT angiography scanning and CT perfusion scanning, is able to provide substantially all of the information needed to effectively diagnose (and hence properly treat) a stroke.
Source US07963696

Term CT
Term type synonym
Term description abbreviated form
Usage label allowed
Term reliability 3 / 4
Last modified on 2011-10-17

Source US07963696

Figura 55: Schermata del portale online WIPO Pearl relativo a computed tomography e ai relativi sinonimi

Tuttavia, per testare ulteriormente la validità dei termini ho ricercato *computer tomography* anche su *IATE*. Tra tutti i termini che compaiono in riferimento a *tomografia computerizzata*, è presente anche *computer tomography*. Benché presenti un livello di affidabilità pari a tre stelle, è pur sempre un termine minoritario che ho ritrovato anche in altri fonti non affidabili. Per essere certa di tali considerazioni, ho effettuato nuovamente una ricerca sul dizionario *Medicina & Biologia* e ho potuto verificare che *computer tomography* viene impiegato solo in riferimento a *multislace computer tomography*:

ZANICHELLI
Componenti della frase di ricerca
Tutto testo computer tomography
Medicina e Biologia
N. Lemma
1 tomografia assiale computerizzata multistrato
tomografia assiale computerizzata multistrato
multislace computer tomography, multislace CT scan
Metodica d'immagine anatomica-morfologica della parete coronarica che permette la diretta visualizzazione della malattia arteriosclerotica. Viene eseguita introducendo per via endovenosa un mezzo di contrasto e facendo ruotare intorno al paziente, in 30 secondi, un generatore di raggi X; i dati raccolti saranno poi elaborati da un computer.
NUOVA
MODIFICA
ESEGUI
1. Ricerca immediata
2. Ricerca semplice
3. Ricerca avanzata

Figura 56: Risultati della ricerca di computer tomography nel Dizionario di Medicina e Biologia Zanichelli.

Dunque, risulta difficile stabilire se *computer tomography* sia realmente un refuso. Tuttavia, questa apparente sinonimia e ridondanza, che infrange i principi di economicità e monoreferenzialità dei testi specialistici (Cap. 2), dimostra quanto lavoro occorre ancora svolgere per operare una totale standardizzazione della terminologia medica.

Altri due elementi particolarmente "oscuri" a causa della mancanza di contesto sono stati gli aggettivi *continuous* e *customized:*

Age, Continuous Mean (Standard Deviation) Unit of measure: Years				
	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants
		53.3 (10.2)	54.4 (10.9)	53.9 (10.6)

Figura 57: Schermata del TP reperita da ClinicalTrials.gov

Race/Ethnicity, Customized Measure Type: Number Unit of measure: Participants	Number Analyzed	266 participants	271 participants	537 participants
White		205	212	417
Black		7	4	11
Asian		50	50	100
Hispanic		4	5	9

Figura 58: Schermata del TP reperita da ClinicalTrials.gov

Come è possibile riscontrare nelle figure, la struttura e il contesto non forniscono alcun indizio circa una possibile interpretazione di *continuous* e *customized*. La mia ipotesi è che *continuous* sia in relazione a *age*. Pertanto, ricercando sul web ho riscontrato che l'età in statistica è considerata una variabile continua poiché assume sempre valori diversi nell'arco del tempo. Per questo motivo, ho deciso di proporre *variabile continua* come traducente poiché l'ho reputata l'unica interpretazione possibile. Diversamente, le risorse a disposizione per avanzare un qualche tipo di ipotesi relative a *customized* sono pressocché nulle. Tuttavia, applicando lo stesso ragionamento di *Age, Continuous*, allora *customized* sarà in relazione con *Race/Ethnicity*. Verificando la tassonomia relativa alla appartenenza di una razza o etnia su *ClinicalTrials.gov*[345], è possibile riscontrare l'esistenza di diverse categorie rispetto alle tradizionali, come *Native Hawaiian or Pacific Islander* o *Black or African American*. Pertanto, ho proposto *personalizzato* come traducente di *customized* per sottolineare che la classificazione in base a razza o etnia può variare a seconda del trial clinico in quesitone.

[345] Nello specifico il presente documento fornisce un esempio delle caratteristiche di base che devono essere compilate per ciascun partecipante dello studio:
https://prsinfo.clinicaltrials.gov/results_table_layout/DataEntryTable_BaselineRegionRaceEthnicityForm.pdf
[consultato il: 17/11/2019]

6.5. Strategie testuali

Come illustrato a inizio capitolo e se si prendono in considerazione i livelli specialistici parzialmente sovrapponibili di Dardano e Gläser (Cap. 2), il testo specialistico italiano risulta più complesso rispetto a quello inglese. Viezzi (1992: 55) osserva con particolare riferimento a testi in ambito medico che l'italiano tende a presentare frasi più "ricche", lunghe e formalmente esplicite o più complesse, senza tuttavia risultare di più immediata comprensione. Come ci si potrebbe aspettare dalla traduzione italiana di un testo specialistico inglese, il traduttore specializzato tenderebbe a eliminare o correggere le ripetizioni lessicali tipiche dell'inglese (Cortese, 1996 in Scarpa 2008: 157). Infatti l'inglese specialistico sembra vertere verso una maggiore univocità referenziale per mezzo di ripetizioni, rispetto all'italiano che predilige una accettabilità linguistica e per questo impiega una maggiore varietà lessicale (Musacchio, 2007 in Scarpa, 2008).
Tuttavia, il trial clinico è un genere testuale estremamente rigido ed è difficile apportare variazioni di tipo testuale e morfosintattico. Seppure in minima parte rispetto agli interventi relativi alla sezione lessicale-terminologica (6.3.), sono state impiegate anche alcune strategie testuali di cui se ne darà una breve esemplificazione di seguito.

Nel TA ho fatto ricorso, in diverse occasioni, a strategie di ampliamento che, diversamente da quanto osserva Viezzi (1994: 55) sono state necessarie per esplicitare il messaggio che altrimenti sarebbe risultato oscuro. Occorre ribadire che tali esplicitazioni sono frutto di un dettagliato lavoro di documentazione, poiché l'aggiunta o meno è stata valutata e inserita a seguito di un processo, non sempre immediato, di interpretazione:

a	Patients will come in weekly for the first 6 weeks and then on Day1 for every cycle after the first 2 cycles	I pazienti dovranno **presentarsi al monitoraggio** ogni settimana per le prime 6 settimane (2 cicli) dopodiché ogni giorno 1 di un nuovo ciclo.
b	PFS was defined as the time from date of randomization to disease progression, radiological or death due to any cause, whichever occurs first	La PFS è stata definita come **l'intervallo** di tempo tra la data di randomizzazione e la data della **prima evidenza** di progressione **clinica** o radiologica della malattia o decesso per qualunque causa, a seconda di quale evento si verifichi prima

c	Subjects with a history DHPD (Dihydropyrimidine dehydrogenase) reaction to fluropyrimidine or history of known or suspected allergy or hypersensitivity to any of the study drugs	Soggetti con pregressa reazione alle fluoropirimidine **dovuta alla** DPD (diidropirimidina deidrogenasi) o anamnesi o sospetta allergia o ipersensibilità a qualsiasi farmaco in studio
d	Must have measurable or non-measurable disease (according to RECIST [Response Evaluation Criteria for Solid Tumors] 1.1)	**I soggetti presentano** malattia misurabile o non misurabile (**ma clinicamente valutabile** secondo i criteri RECIST [Response Evaluation Criteria for Solid Tumors] 1.1)
e	At the time of PFS final analysis, it was OS interim analysis (IA) with 285 total death events	**Prima** dell'analisi finale della PFS, è stata **pianificata** un'analisi ad interim della OS **quando si saranno verificati** 285 decessi totali.

Esempio a: esplicitazione di "come in" con verbo + sostantivo tramite "presentarsi al monitoraggio". Esempio b: aggiunta di "intervallo" e di "prima evidenza clinica" della malattia. Esempio c: esplicitazione della reazione di tossicità che può essere cagionata dalla DPD, in particolare se presenta una bassa attività enzimatica[346]. Esempio d: da notare come l'inserimento di "clinicamente valutabile" risulti necessario per non creare un apparente errore di senso. Esempio e: oltre a chiarire l'arco temporale, è stato necessario includere alcune forme verbali affinché l'enunciato nella lingua d'arrivo acquisisca senso.

In modo analogo, ho ricorso, in forma nettamente minore rispetto all'esplicitazione, alla riduzione. Tale strategia si colloca nel polo diametralmente opposto rispetto all'esplicitazione e prevede l'eliminazione o la riduzione dei componenti nella frase del testo di arrivo (Scarpa, 2001: 119). Tra gli esempi si citano:

a	The study drug (Sorafenib) works by inhibiting certain pathways in the body that contribute to tumour growth and the formation of new blood vessels (angiogenesis)	Il farmaco in studio (sorafenib) agisce inibendo determinate vie metaboliche del corpo che contribuiscono alla crescita tumorale e alla **neoformazione** di vasi ematici (angiogenesi).
b	Participants with more than 1 actual number of prior chemotherapies were combined with participants with 1 prior chemotherapy.	I partecipanti che prima dello studio hanno ricevuto un numero di trattamenti chemioterapici **superiore o uguale** a 1 sono stati combinati tra di loro.

[346] https://www.farmacovigilanza.eu/node/630

Esempio a: il fenomeno di riduzione ha unito “formation” e “new” dando origine a “neoformazione”. Esempio b: l’inclusione di “superiore o uguale” ha permesso di eliminare la ripetizione di “partecipanti”.

Tra le strategie che di norma vengono impiegate per rendere il discorso più fluido in italiano rientra l’eliminazione delle ripetizioni lessicali come appena riscontrato nell’esempio b. Tuttavia, tale strategia è stata impiegata poco di frequente poiché il TP è un testo estremamente rigido che richiede un elevato grado di chiarezza pur a discapito dello stile. Al contrario, a volte è risultato necessario includere delle ripetizioni per non minare la chiarezza del TA:

The reasons for 170 screen failures were adverse event in 21 participants, disease progression, recurrence or relapse in 2, consent withdrawn in 16, death in 4, and protocol violation in 127 participants.	Il fallimento di 170 soggetti sottoposti a screening è dovuto: all’insorgenza di eventi avversi in 21 **partecipanti**; progressione di malattia, ricaduta o recidiva in 2 **partecipanti**; ritiro del consenso in 16 **partecipanti**; decesso per 4 **partecipanti** e violazione del protocollo per 127 **partecipanti**.

In un’occasione si è ricorso anche a una strategia di modulazione. Tale intervento consiste in una parafrasi di tipo semantico che permette di esprimere il significato del TP mediante un cambio di prospettiva. Nel presente caso si tratta di una modulazione di tipo antonimico per mantenere una maggiore coerenza con gli altri valori espressi dal performance status di ECOG:

Up and about more than 50% of waking hours	A **riposo** per **meno** del 50% delle ore diurne

Tra gli strumenti di coesione e coerenza testuale trova posto anche l’organizzazione delle informazioni a livello microtestuale, ovvero all’interno dell’enunciato. Occorre esplicitare che l’inglese e l’italiano presentano un’organizzazione della frase che riflette il diverso modo delle due lingue di elaborare i concetti espressi e tali differenze esistono nonostante la sostanziale sovrapponibilità dell’ordine degli elementi della frase in SOGGETTO + VERBO + COMPLEMENTO sia in italiano che in inglese (Scarpa, 2008: 163). Ciò vale anche per la strutturazione dell’informazione della frase, ovvero il tema si colloca a sinistra mentre il rema a destra. Alla luce di tali considerazioni, di seguito fornirò diversi esempi in base alla strategia adottata. Nel primo esempio è possibile riscontrare il passaggio da un tema non marcato a tema marcato, tramite l’inversione dell’ordine SOGGETTO – VERBO:

Hematological (anemia, hemoglobin, international normalized ratio [INR],	**Sono state effettuate valutazioni** di tipo ematologico (anemia, emoglobina, rapporto

lymphocyte, neutrophil, platelet, white blood cell [WBC]), biochemical (ALT [alanine aminotransferase], AST [aspartate aminotransferase], GGT [gamma-glutamyl-transferase], lipase, hypoalbuminemia, hypocalcemia, hyperglycemia, hyperuricemia) evaluations were done.	internazionale normalizzato [INR], linfociti, neutrofili, piastrine, leucociti [WBC]) e biochimico (ALT [alanina aminotransferasi], AST [aspartato aminotransferasi], GGT [y-glutamiltransferasi], lipasi, ipoalbuminemia, ipocalcemia, iperglicemia, iperuricemia).
The results on the ANCOVA of time-adjusted AUC for the EQ-5D - Index Score were reported.	**Sono stati riportati** i risultati ottenuti mediante l'ANCOVA dell'AUC aggiustata per il tempo per l'indice EQ-5D.

Un altro intervento a livello microsintattico, particolarmente ricorrente in italiano, è la dislocazione a sinistra che consiste nell'anticipare le informazioni "periferiche" per facilitare al lettore l'individuazione del focus informativo. Tale tendenza non si riscontra in inglese che, al contrario, tende a spostare il nucleo informativo a fine frase:

After signing consent there can be up to 28 days before starting the treatment during which time a number of tests will be carried out which will include tumor evaluations and medical history.	**L'avvio del trattamento sperimentale** può richiedere fino a 28 giorni dalla sottoscrizione del consenso informato. Durante questo periodo verranno svolti una serie di test, tra cui valutazioni tumorali e anamnesi.

È interessante notare come la dislocazione a sinistra abbia richiesto anche un processo di nominalizzazione (Cap. 2, 3), strategia che verrà illustrata nel paragrafo a seguire. Ad ogni modo, si è ricorso molto di rado a interventi di dislocazione proprio per l'estrema rigidità della struttura del testo. Ad esempio, nei criteri di inclusione descritti dal TP è stato fondamentale mantenere la posizione degli elementi prioritari (in questo caso *subjects*) a sinistra poiché chiunque legga il protocollo sperimentale deve poter leggere con velocità ogni frase, individuando fin da subito il nucleo primario dell'informazione.

6.6. Strategie morfosintattiche

Il traduttore specializzato deve essere anche in grado di adottare strategie di natura morfosintattica al fine di rendere il testo di arrivo accettabile per i destinatari. Tale operazione costituisce una delle difficoltà principali poiché il traduttore è chiamato a interpretare il legame sintattico fra le parti nominali del discorso esplicitandolo per mezzo di preposizioni, participi,

gerundi e infiniti che in inglese rimangono di norma impliciti (Altieri Biagi, 1974 in Scarpa 2008).

Benché lo stile nominale si proponga come un tratto peculiare delle lingue speciali in generale, nella traduzione di testi specialistici dall'inglese all'italiano sembra contribuire in maniera massiccia all'innalzamento di registro già accennato nelle sezioni precedenti, in cui densità lessicale e complessità semantica aumentano notevolmente nell'italiano. Vi sono numerose strategie che contribuiscono all'eliminazione del verbo e all'introduzione di forme nominali. Di seguito verranno elencate le strategie di nominalizzazione relative alla traduzione del trial clinico in esame:

SINTAGMA VERBALE → SINTAGMA NOMINALE

Subjects who relapse beyond 12 months after the last taxane or anthracycline dose given in the adjuvant, neo-adjuvant, or metastatic setting are eligible.	**Presenza di recidive** dopo 12 mesi dall'ultima dose di taxani o antracicline somministrata in ambiente adiuvante/neoadiuvante o metastatico
The hormone receptor status was assessed by IVRS, and considered as follows: in case, the tumor expressed estrogen and/or progesterone receptor, the participant was considered to have positive hormone receptor status. Otherwise, if both receptors were not expressed, then participant was considered to have a negative hormone receptor status.	**L'espressione tumorale** di recettori degli estrogeni e/o del progesterone è stata considerata come presenza di recettori ormonali positivi. Diversamente, **la mancata espressione** di entrambi i recettori è stata considerata come presenza di recettori ormonali negativi
OS was compared using a stratified log-rank test, stratified by region, hormone receptor status, number of previous chemotherapies for metastatic disease.	Il **confronto** dell'OS tra gruppi è stato condotto mediante un log-rank test stratificato in base ad area geografica, stato ormone recettore e numero precedente di chemioterapie per il trattamento di malattia metastatica.

PARTICIPIO → SOSTANTIVO

'NA' indicates that value could not be estimated due to censored data.	'N.D.' indica che il valore non è stimabile per **censura** dati

AVVERBIO/AGGETTIVO/PREPOSIZIONE→ SINTAGMA NOMINALE/SINTAGMA PREPOSIZIONALE

If tolerability criteria were met for a subject, capecitabine dose was escalated to 1,250 mg/m^2 twice daily and sorafenib dose to a total daily dose of 800 mg for that subject	Per i soggetti che hanno soddisfatto i criteri di tollerabilità, la dose di capecitabina è stata aumentata a 1.250 mg/m^2 **per due volte al giorno** e la dose totale giornaliera di sorafenib è stata aumentata a 800 mg.
Per RECIST version 1.1, progressive disease was determined when there was at least 20% increase in the sum of diameters of the target lesions, taking as a reference the smallest sum on study (this included the baseline sum if that was the smallest sum on trial)	La **progressione** di malattia (PD) è stata determinata quando si è verificato un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante lo studio (inclusa la somma alla valutazione basale qualora fosse stata la somma minore riscontrata in studio) secondo i RECIST versione 1.1
FAS participants with a baseline assessment and at least one post-baseline assessment during the study.	I partecipanti della FAS con valutazione al basale e almeno una valutazione successiva al basale **nel corso** dello studio.

VERBO -*ING* → SINTAGMA NOMINALE

The time-adjusted AUC was calculated by dividing the AUC by duration (in days) over the period of interest, and reported as 'scores on a scale'	L'AUC aggiustata per il tempo è data dal **rapporto** tra l'AUC e l'intervallo di tempo (in giorni) di interesse. Il calcolo è stato riportato come 'punteggi su una scala'.
A total scale score was calculated (range from 0 to 32), with higher scores indicating low symptomatology and reflecting a better Health-Related Quality of Life (HRQoL).	Il calcolo del punteggio totale è stato valutato in un range da 0 a 32 in cui i punteggi più alti sono **indicatori** di una bassa sintomatologia e riflettono una migliore qualità della vita associata allo stato di salute dei pazienti (HRQoL)

Nonostante abbia prediletto lo stile nominale, scelta vincolata soprattutto dall'estrema rigidità del TP che anche rispetto ad altri testi tecnico-scientifici presenta un grado elevato di forme nominali già in partenza, ho ritenuto opportuno anche proporre un passaggio dalla forma nominale alla forma verbale. Tale procedimento, pur minando la concisione, comporta una maggiore chiarezza dell'enunciato:

A Hazard ratio <1 indicates superiority of Sorafenib+Capecitabine over Placebo+Capecitabine.	Un hazard ratio <1 indica che il trattamento con sorafenib+capecitabina **è superiore** a quello di placebo+capecitabina.

La maggiore informalità del registro dei testi in lingua inglese è realizzata tramite una sintassi semplice e lineare basata sulla paratassi, mentre le aspettative che i testi tecnico-scientifici devono incontrare in italiano sono associate a maggiore complessità e articolazione del periodo, per questo si basano prevalentemente sulla ipotassi (Balboni, 2000 in Scarpa, 2008: 173). Laddove possibile, nella traduzione del trial clinico del presente elaborato sono state unite due proposizioni del TP in un unico periodo più lungo e articolato tramite rapporti di tipo ipotattico o paratattico:

In addition to a relative increase of 20%, the sum had demonstrated an absolute increase of at least 5 mm. Appearance of new lesions and unequivocal progression of existing non-target lesions was also interpreted as progressive disease.	È da considerarsi progressione di malattia quando, oltre a un incremento relativo del 20%, la somma ha dovuto dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm **o nel caso** di comparsa di nuove lesioni target e di progressione inequivocabile di lesioni non target

Al contrario, per mantenere le caratteristiche del genere testuale è stato necessario spezzare la frase per mezzo della punteggiatura, piuttosto che inserire un connettivo come nel TP. In altre occasioni, invece, si è dovuto ricorrere a una variazione o una esplicitazione nel connettivo per rendere il TA più chiaro e preciso. Tali operazioni sono in linea con il vademecum citato in Gualdo e Telve (2015: 310) del Pensiero Scientifico editore in cui si esorta a costruire frasi sintatticamente semplici, di esplicitare i connettivi e di tenere vicini soggetto e verbo:

During the weekly visits the subjects will be check for any side effects and blood draws will happen for the study on Day 1 of each cycle	Durante le visite settimanali verrà valutata l'eventuale incidenza di effetti collaterali**.** I

	prelievi ematici verranno realizzati il giorno 1 di ogni ciclo.
A single HRQoL score ranging from -0.59 to 1 was generated from standard scoring algorithm developed by the EuroQoL was the EQ-5D index score, higher scores represent better health status.	Un singolo punteggio della HRQoL compreso tra -0,59 e 1 è stato generato dall'algoritmo di calcolo sviluppato da EuroQoL corrispondente all'indice EQ-5D**.** Ai punteggi più alti corrisponde un migliore stato di salute.
Further therapy with the agent(s) for a subsequent regimen must have been considered and ruled out, for example due to prior toxicity or intolerance, or based on the local standard of practice	Un successivo regime terapeutico a base di tali agenti deve essere preso in considerazione e scartato **nel caso in cui** si siano riscontrati precedenti eventi di tossicità o intolleranza o non sia in accordo alla pratica standard locale
Subject must have received up to two prior chemotherapy regimens (adjuvant/neo-adjuvant treatments are considered one regimen), and no more than one prior regimen for advanced and/or metastatic disease.	Prima dell'inizio dello studio, i soggetti devono sottoporsi a due regimi di chemioterapia (trattamenti adiuvanti/neoadiuvanti sono stati considerati come un singolo regime), **mentre** i soggetti affetti da malattia avanzata e/o metastatica devono ricevere al massimo un regime.

Per quanto riguarda i verbi, come è possibile riscontrare dagli esempi appena esposti molte volte è stato necessario esplicitare un intero sintagma verbale o solo una parte, come il participio. Come accennato in precedenza, il TP inoltre presenza una tendenza estrema relativa al depotenziamento del verbo, ovvero la sua eliminazione totale.

Inoltre, oltre all'eliminazione del verbo, per esprimere l'oggettivazione del discorso, le lingue speciali ricorrono a meccanismi di spersonalizzazione e oggettivazione che si concretizzano in particolare nell'italiano nella forma impersonale *si* (Scarpa, 2008: 179) quali *è da considerar**si*** o ***si*** *riportano*, previamente citati, o nell'impiego della diatesi passiva. Infine, la nominalizzazione avvantaggia l'astrazione che a volte viene realizzata, oltre che con lo stile nominale, anche con espressioni metonimiche di cui ne è un esempio *Data from a Phase IIb clinical study suggests that there is a role for the combination of Sorafenib and Capecitabine to treat locally advanced or metastatic breast cancer*, tradotto con *I dati ottenuti da un precedente studio clinico di fase IIb suggeriscono che la combinazione di sorafenib e capecitabina può svolgere un ruolo nel trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico*. Tale meccanismo infatti comporta la totale rimozione dell'agente.

6.7. Sintesi

Nel presente capitolo è stata fornita una descrizione delle fasi che hanno costituito il processo traduttivo e quali risorse sono state maggiormente impiegate. Successivamente, si è svolta un'analisi dettagliata delle problematiche di carattere lessicale-terminologico. Infatti tale sezione ha costituito il cuore dell'intero capitolo poiché l'estrema rigidità formale del testo fa sì che risulti quasi impossibile applicare variazioni di tipo testuale o morfosintattico. Le principali difficoltà sorte di natura terminologica riguardano la tendenza dell'inglese a impiegare parole più "comuni", alla mancanza di standardizzazione terminologica in ambito clinico e alla scrittura molto spesso non curata del TP. Infine, sono state presentate alcune strategie testuali e morfosintattiche, seppure costituiscano interventi minimi, atte a rendere il TA più adatto alle aspettative dei destinatari e a fornire una maggiore fluidità di lettura. Problematiche e interventi sono stati corredati di esempi concreti estrapolati dal TP e dal TA nonché dalle risorse reperite a sostegno dei ragionamenti e delle scelte effettuate.

7. RAPPRESENTAZIONE TERMINOLOGICA E CREAZIONE DI MAPPE CONCETTUALI

7.1. Introduzione

Nel presente capitolo i termini più significativi reperiti dal testo oggetto del presente elaborato verranno rappresentati in mappe concettuali in base al dominio di appartenenza. In un primo momento, verrà fornita una breve introduzione teorica sui concetti di termine e terminologia, per poi proseguire nell'analisi delle fasi che hanno portato alla rappresentazione dei termini in mappe concettuali. Adottando la struttura grafica e le convenzioni della piattaforma online WIPO Pearl[347], sono stati reperiti i termini dal testo di partenza che in seguito sono stati selezionati in base al loro grado di rilevanza e rappresentatività del nucleo centrale del trial clinico e ordinati secondo i domini di appartenenza dei concetti. Successivamente, gli equivalenti italiani sono stati individuati tramite l'analisi del corpus e le considerazioni effettuate in fase di traduzione. In un secondo momento, sono stati realizzati gli schemi concettuali, in formato bilingue, con il fine di organizzare la terminologia e illustrare le relazioni tra concetti del TP e del TA. In base alle difficoltà riscontrate a livello lessicale-terminologico, illustrate nel capitolo precedente (Cap. 6), verranno presentate alcune problematicità relative alla discrepanza tra sistema concettuale italiano e sistema concettuale inglese, oltre a chiarire alcune relazioni fra termini di non immediata intuizione.

7.2. Il termine e la terminologia

Il termine costituisce l'elemento fondamentale della comunicazione tecnico-scientifica (Cabré, 1998: 36) poiché il suo ruolo primario è quello di designare un concetto in un determinato ambito speciale (*Ibid*. 1998: 38). Come accennato nei capitoli precedenti (Cap. 2 e 4), lo sviluppo tecnologico che in tempi recenti ha caratterizzato i vari ambiti del sapere va di pari passo con il forte incremento della comunicazione specialistica (CTS, 2003:1). Con particolar riferimento all'ambito della medicina e della biologia, questa tendenza rispecchia la maggior presenza di termini appartenenti a lingue speciali all'interno della lingua comune (Baldini, 1989 in Sobrero, 1993). La proliferazione terminologica in ambito biomedico che ha caratterizzato

[347] Sito ufficiale disponibile al link: https://wipopearl.wipo.int/en/linguistic [consultato il: 21/10/19]

l'ultimo secolo si è riscontrata nell'altrettanta rapida documentazione e diffusione attraverso la rete scientifica mondiale di strumenti di diagnosi o malattie di nuova scoperta (Cap. 2).

In senso generale, i termini sono "segni fonici e grafici che permettono di esprimere concetti speciali e possono essere rappresentati con una parola, un gruppo di parole, una parola composta oppure una locuzione (locuzione tecnica)" (CTS, 2003: 15). Secondo Cabré (2010: 357), il termine può essere studiato a partire da tre punti di vista:

- a livello linguistico il termine si configura come unità lessicale che assume un determinato valore e grado di specializzazione nel contesto in cui viene impiegato ed è riconosciuto in una determinata comunità di esperti;
- a livello cognitivo il termine è un'unità concettuale, un nucleo conoscitivo che appartiene a una struttura di contenuti di un certo dominio;
- a livello comunicativo il termine si definisce come un'unità discorsiva all'interno delle lingue speciali che permette la comunicazione tra membri di un determinato gruppo di professionisti, nonché di trasferire informazioni a scopi didattici per la formazione di nuovi esperti.

Oltre al legame con i **concetti**, i termini si pongono in relazione con gli **oggetti** poiché essi vengono anche definiti come "denominazioni specialistiche che designano oggetti, concreti o astratti" (CST, 2003: 14). Un oggetto si può definire come tutto ciò che può essere percepito o concepito (Depecker, 2015: 37), mentre un concetto scaturisce da un processo mentale e rappresenta una determinata classe di oggetti in base alle caratteristiche che questi condividono tra loro (Cabré, 1998: 42). Pertanto, è lecito affermare che il concetto designa le caratteristiche specifiche di oggetti o classi di oggetti che sono in relazione tra di loro (*Ibid*.).

La relazione che intercorre tra concetto, oggetto e termine fornisce i fondamenti della terminologia e dell'attività terminologica (CTS, 2003: 14). La terminologia, infatti, si configura come "l'insieme dei termini che rappresentano un sistema concettuale di un dominio particolare"[348] e la disciplina terminologica che ne deriva si propone l'obiettivo di individuare e denominare oggetti e concetti in modo univoco tramite l'impiego di termini ed è su questo che si basa l'operato degli standard internazionali come l'ISO (Cabré, 1998: 2001).

Poiché le lingue sono sempre più soggette ai fenomeni della globalizzazione e dato il costante aumento di termini tecnico-scientifici (Depecker, 2015: 35), vi è la necessità incalzante di gestire l'enorme quantità di informazioni e documenti tramite la produzione di materiale

[348] ISO, Norma internazionale 1087: Terminologia - Vocabolario, 5.1

multilingue. Pertanto in tempi recenti lo scopo della terminologia è stato mirato a una standardizzazione dei termini, non solo all'interno di una lingua, ma anche all'individuazione dei corrispettivi tra concetti e termini da una lingua all'altra (Cabré, 1998: 201). Per esempio, in Italia il processo di standardizzazione terminologica in ambito medico si è concretizzata negli ultimi anni tramite la traduzione italiana dei descrittori MeSH (Medical Subject Headings) che permettono di investigare e indicizzare oltre 16 milioni di riferimenti bibliografici per la base dati *Medline*/*PubMed*, e il progetto SIBIL (Sistema informativo per la bioetica in linea), una base dati di riferimenti bibliografici di oltre 5.000 documenti (tra cui riviste, articoli, libri, pareri di comitati etici e risorse elettroniche) interrogabili e indicizzati tramite Thesaurus Italiano di Bioetica, nato nel 2001 e attualmente contenente 1.600 termini tradotti anche in inglese (Gualdo e Telve, 2015: 298-299).

Alla luce di quanto esposto finora, si può definire la terminologia come una vera e propria scienza che, tuttavia, non presenta limiti ben definiti per via della sua natura mutevole. L'attività terminologica concerne la compilazione e la descrizione di termini (CTS, 2003), ma uno dei suoi tratti distintivi è costituito dalla **multidisciplinarietà** che le permette di essere applicata a tutti gli ambiti di specialità:

> We conclude that terminology is an interdisciplinary field of enquiry whose prime object of study are the specialized words occurring in natural language which belong to specific domains of usage.
>
> (Cabré, 1998: 32)

Nonostante sia strettamente connessa alla linguistica, la terminologia mostra un carattere interdisciplinare soprattutto verso la logica, le scienze dell'informazione e le scienze applicate (CTS, 1993:13). Pertanto, conoscenze tecniche e linguistiche confluiscono e cooperano all'interno dell'attività terminologica (*Ibid*.).

La prerogativa dell'attività terminologica è intesa a denominare i concetti tramite i termini, adottando in questo modo un approccio di tipo *onomasiologico* basato sull'individuazione dei significati per passare, in un secondo momento, all'assegnazione del significato al segno linguistico. A tal riguardo, la creazione di mappe concettuali si colloca alla base dell'approccio onomasiologico:

> Terminologists have also had to play a role in one facet of this third topic, namely the organization of conceptual systems, in order to establish the structure of concepts in a

field, because this structure, prior to the naming of concepts, constitutes the starting point for the onomasiological process of applied terminology.

(Cabré, 1998: 44)

Dunque, l'opera del terminologo, una volta individuato un concetto, si focalizza sulla ricerca del termine atto ad esprimerlo (*Ibid*.). Un approccio diametralmente opposto è quello *semasiologico* ed è caratteristico della lessicografia. Tale approccio si basa sullo studio dei vocaboli con il fine di descriverne le caratteristiche e analizzarne il significato[349]. Tuttavia, se si intende la terminologia come un'attività volta alla creazione di glossari e database specializzati in formato multilingue, si potrà notare che non è possibile applicare solo un approccio onomasiologico.

Poiché l'attività terminologica è intesa a sistematizzare la terminologia di un dominio specifico, è spesso compresa in lavori di traduzione svolti da traduttori o terminologi che non possiedono una sufficiente padronanza del dominio di interesse. Risulta dunque utile combinare due approcci diversi, poiché in primis è fondamentale la comprensione dei termini estratti da un testo (approccio semasiologico) per individuare gli equivalenti nelle altre lingue di interesse operando in partenza un'analisi dei concetti (approccio onomasiologico). In definitiva, nella pratica occorre tenere a mente che "both approaches, the semasiological and the onomasiological one, are used in terminology work" (Depecker 2015: 36).

7.2.1. La terminologia orientata alla traduzione

Non vi è dubbio che la terminologia occupi una posizione privilegiata in ambito linguistico (Cabré, 1998: 7). L'impulso scaturito dalle nuove tecnologie e dal computer ha contribuito a cambiare in modo radicale la disciplina terminologica tant'è che al giorno d'oggi i terminologi hanno a disposizione una vasta serie di strumenti che permettono loro di far fronte a vari bisogni e di rendere il proprio lavoro più preciso e accurato (*Ibid*.). Infatti, secondo Cabré (1998:163) il processo di sistematizzazione o di estrazione terminologica è possibile grazie all'accesso di testi in formato elettronico altamente specializzati e si basa prettamente sull'operazione di ricerca nel corpus.

[349] ISO, Norma internazionale 1087: Terminologia - Vocabolario, 5.1

Quando l'attività terminologica consiste nel registrare e reperire termini di un determinato dominio, tramite la raccolta e revisione operata da terminologi in diverse lingue, si parla di terminologia orientata alla traduzione (CST, 2003: 13). Affinché si possa ottenere un prodotto finale di qualità, la tipologia e l'estensione dei dati terminologici deve soddisfare le esigenze di chi ne usufruirà, in questo caso traduttori e interpreti specializzati (*Ibid*.: 27). Uno degli strumenti impiegati per la gestione ed elaborazione di dati terminologici è, a livello generale, la scheda terminologica. Ogni scheda contiene dati relativi ai termini e informazioni supplementari che garantiscono la giusta elaborazione e gestione dei dati, "quali termine, fonte, dominio, definizione, sinonimi, forme abbreviate, note, grado di equivalenza, grado di sinonimia, contesto, fraseologia, illustrazioni, varianti ortografiche, traslitterazione" (CST, 2003: 27). Idealmente, ogni scheda dovrebbe includere ciascuna delle informazioni citate ma, nella pratica, la compilazione avviene in base agli scopi e alle esigenze degli utenti e dei clienti. Una scheda terminologica può essere messa a disposizione degli utenti mediante dizionari e glossari specializzati, già ampiamente descritti nel Cap. 4, o database terminologici.
I database terminologici sono delle raccolte di termini che presentano informazioni a essi relativi. Tra i moderni *CAT tools* (*Computer Assisted Translation*) per la gestione della terminologia si citano *SDL Trados Studio*, *MemoQ* e *OmegaT*. Con particolare riferimento al primo, il software *SDL Multiterm* permette la creazione, gestione e condivisione del cosiddetto termbase, ovvero "un archivio centrale, simile a un database, che consente la gestione sistematica di termini approvati sia nella lingua di origine che in quella di destinazione"[350] mediante la realizzazione di schede personalizzate in base a struttura, lingua di interesse e utenti, traduttori o clienti con cui condividerlo. Occorre specificare che i software previamente citati si configurano come uno strumento essenziale per garantire un lavoro di qualità, dato che i termini di un glossario associato a un progetto sono individuati e inseriti in modo automatico all'interno della traduzione. Ciò inoltre può portare a una riduzione dei tempi di ricerca e incrementare la produttività, oltre a ridurre refusi o errori dettati da tempi stretti.

I database terminologici, inoltre, possono essere compilati e arricchiti direttamente tramite piattaforme online con il fine di organizzare e promuovere il giusto impiego della terminologia. I dati terminologici, dunque, vengono resi disponibili al pubblico. Infatti, lo scopo di inserire dati su piattaforme online è quello di permettere la libera consultazione dei termini agli esperti

[350] Definizione fornita dal sito ufficiale di SDL Trados, consultabile alla sezione "Gestione della terminologia". Disponibile al link: https://www.sdltrados.com/it/solutions/terminology-management.html [consultato il: 24/10/19]

in un settore per sincerarsi della validità di un termine, ai traduttori che devono reperire in altre lingue termini specializzati o ad altri professionisti che necessitano di una consultazione per svolgere un lavoro in un ambito specialistico. Dunque, le banche dati si propongono come uno strumento capace di raggiungere un numero consistente di persone con il fine di diffondere conoscenza e incentivare l'uso di forme standard. Tra i database terminologici disponibili online e accessibili in modo totalmente gratuito si possono elencare la banca dati *IATE*, citata nel capitolo 4, WIPO Pearl, di cui verrà fornita una descrizione nei paragrafi a seguire, UNITERM[351], il database terminologico delle Nazioni Unite, Terminum Plus[352] del governo canadese, FAOTerm[353] relativo all'agricoltura della FAO e LinguaFin[354], specialistico di finanza.

7.3. La piattaforma online WIPO Pearl

Uno spunto particolarmente interessante per la realizzazione del progetto terminologico del presente elaborato è stato fornito dalla piattaforma online WIPO Pearl[355]. Tale piattaforma è un database terminologico di WIPO (*World Intellectual Property Organization*), un'agenzia specializzata delle Nazioni Unite con sede a Ginevra finalizzata alla promozione e protezione a livello mondiale della proprietà intellettuale tramite la cooperazione fra stati e altre organizzazioni internazionali. È stata istituita a seguito della Convenzione di Stoccolma nel 1967 e che oggi vanta la partecipazione di 192 Stati membri[356].

Il progetto relativo alla piattaforma WIPO Pearl è stato avviato nel 2014 e dà libero accesso alla consultazione di termini tecnico-scientifici in 10 lingue, quali arabo, tedesco, inglese, spagnolo, francese, russo, giapponese, coreano, portoghese e cinese[357]. L'obiettivo primario di WIPO Pearl risiede nella diffusione di un utilizzo efficace di termini in ambito tecnico-scientifico e di condividerne i rispettivi concetti. I termini vengono ricavati dalle domande di applicazione per

[351] Sito ufficiale disponibile al seguente link: https://unterm.un.org/unterm/portal/welcome [consultato il: 24/10/19]
[352] Sito ufficiale disponibile al seguente link: https://www.btb.termiumplus.gc.ca/tpv2alpha/alpha-eng.html?lang=eng [consultato il: 24/10/19]
[353] Sito ufficiale disponibile al seguente link: http://www.fao.org/faoterm/en/ [consultato il: 24/10/19]
[354] Sito ufficiale disponibile al seguente link: http://www.linguafin.com/ [consultato il: 24/10/19]
[355] Sito ufficiale disponibile al seguente link: https://wipopearl.wipo.int/en/linguistic [consultato il: 25/10/19]
[356] Sezione del sito ufficiale "Inside WIPO" – "About WIPO". Disponibile al seguente link: https://www.wipo.int/about-wipo/en/ [consultato il: 25/10/19]
[357] Sezione "In Focus" del sito ufficiale WIPO. Disponibile al seguente link: https://www.wipo.int/portal/en/news/2019/article_0030.html [consultato il: 25/10/19]

il PCT nonché da marchi, disegni industriali e trattati amministrati da WIPO[358].

A seguito dell'aggiornamento della piattaforma, avvenuta a maggio 2019, la banca dati al momento contiene 178.000 termini validati da WIPO e da alcune università che hanno collaborato al progetto.

La peculiarità di WIPO Pearl risiede nella possibilità di effettuare una semplice ricerca linguistica tramite una barra di ricerca (opzione disponibile in *Linguistic Search*) o tramite consultazione di mappe concettuali divise per domini e sottodomini che permettono di esplorare le relazioni tra concetti[359] (opzione *Concept Map Search*).

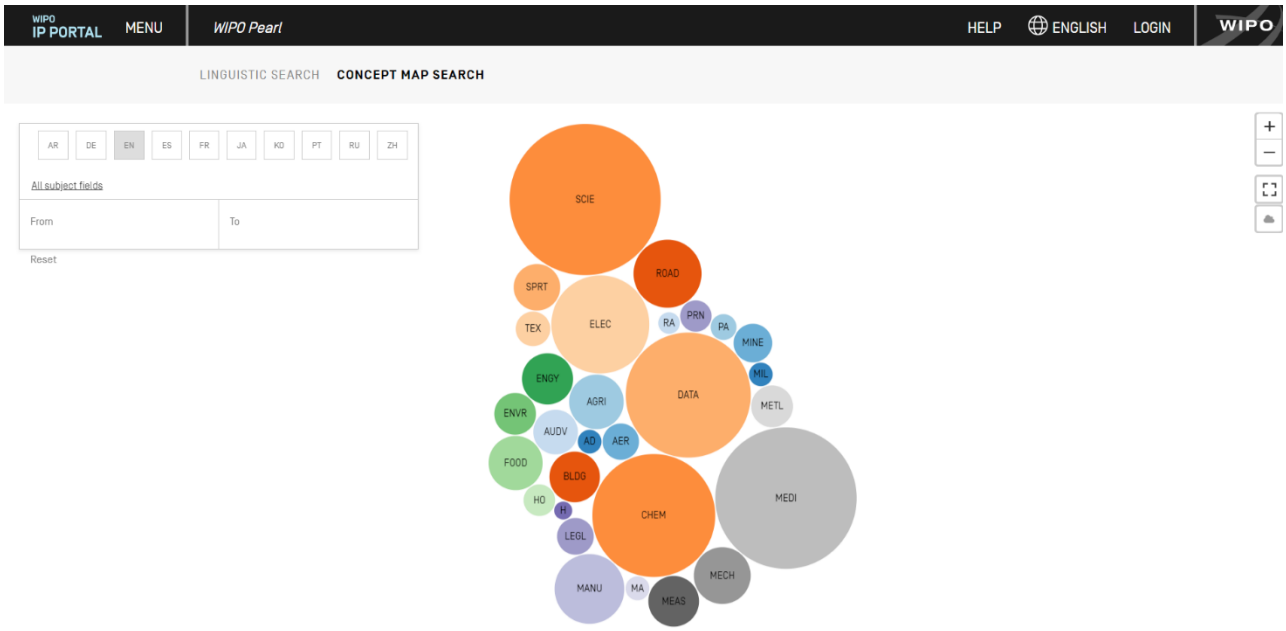


Figura 59: Schermata delle mappe concettuali di WIPO Pearl

[358] Sezione "knowledge" – "WIPO Pearl" del sito ufficiale WIPO. Disponibile al link: https://www.wipo.int/reference/en/wipopearl/ [consultato il: 25/10/19]

[359] Sezione "In Focus" del sito ufficiale WIPO. Disponibile al seguente link: https://www.wipo.int/portal/en/news/2019/article_0030.html [consultato il: 25/10/19]

L'interfaccia relativa alle mappe concettuali della piattaforma presenta a livello grafico diversi domini, le cui dimensioni sono direttamente proporzionali al numero di termini che vi sono inclusi. Tra i domini più consistenti si riscontrano MEDI, SCIE e CHEM, rispettivamente *Medical Science & Technology*, *Natural & Applied Sciences* e *Computer Science & Technology*. Occorre specificare che all'alta densità terminologica corrisponde un'elevata attività brevettuale. Un numero consistente di entrate terminologiche in un dominio può rendere difficile la comprensione dell'utente che effettua una ricerca. Tuttavia, WIPO Pearl permette di visualizzare anche i sottodomini all'interno di un dominio più generale e, grazie a tale "filtratura", è possibile delineare meglio l'associazione di un determinato termine al relativo dominio di appartenenza.

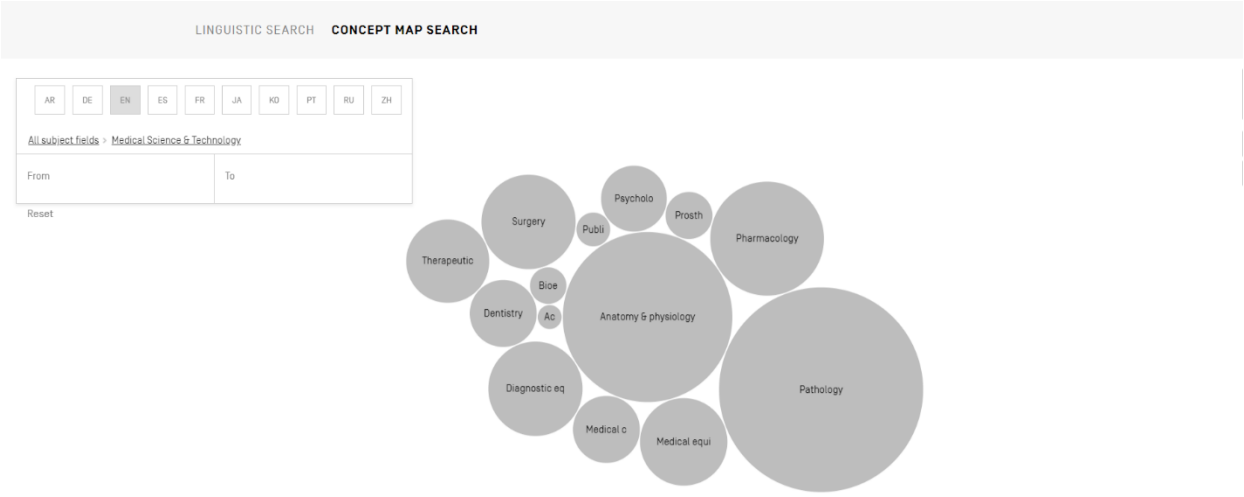


Figura 60: Sottodomini di Medical Science & Technology

Come si può riscontrare in Figura 60, i sottodomini di *Medical Science & Technology* più popolati, ad esempio, sono *Patholoy* e *Anatomy & Phisiology*. Ciò in parte rispecchia la dinamicità della proliferazione terminologica in ambito medico, con particolar rispetto alle malattie di nuova scoperta (Cap. 2). È quindi lecito pensare che con l'avvento di nuove patologie vi sia anche un'intensa attività brevettuale con il fine di trovare cure e rimedi. Tale osservazione va di pari passo con l'enorme quantità di studi clinici realizzati ogni anno, da cui deriva la necessità di designare non solo nuove malattie ma anche nuovi trattamenti terapeutici.

Al termine di questo *ex-cursus* teorico, nei paragrafi a seguire verrà descritto nel dettaglio il progetto terminologico del presente elaborato.

7.4. La rappresentazione terminologica

Come chiarito in diverse occasioni all'interno del presente elaborato, lo studio clinico di per sé è una tipologia di testo che intreccia diversi ambiti specialistici in base al tipo di patologia e relativo trattamento in analisi. Il genere testuale è caratterizzato da una sintassi lineare ed estremamente rigida e la precisione terminologica riveste un ruolo di primaria importanza (Cap. 3).

Per questo motivo, prendendo come spunto i sistemi concettuali e adottando le stesse convenzioni della piattaforma WIPO Pearl, si è deciso di proporre un progetto terminologico atto alla rappresentazione dei termini del TP e del TA in mappe concettuali. Alla luce delle difficoltà riscontrate nel TP e delle deviazioni adottate in fase traduttiva nel TA (Cap. 6), ho ritenuto necessario riportare le differenze riscontrate a livello terminologico nei due testi ai fini di ottenere un maggiore ordine terminologico nella descrizione dei domini in esame, in base alla costruzione di mappe concettuali vincolate al testo, e una rappresentazione ottimale dei contenuti e dei concetti presentati nel TP e nel TA.

La scelta di proporre una realizzazione terminologica si fonda su valutazioni e ragionamenti attuati a seguito della consultazione delle risorse di traduzione e ciò consente una rappresentazione terminologica dal tratto anche "qualitativo", e non basata totalmente su dati e spunti oggettivi proposti dal corpus. In realtà tutti i concetti inclusi nel TA esistono anche in inglese, ma i termini che designano tali concetti non sono stati presentati nel TP. La scelta di marcare la discrepanza tra sistemi concettuali è guidata dalla necessità di fornire uno strumento di supporto a un esperto in campo medico che è interessato o intende applicare il presente trattamento sperimentale. Ciò non esclude che il presente lavoro possa fungere da base per realizzare un futuro glossario o schede terminologiche complete ai fini di creare una risorsa valida per traduttori o terminologi. Dunque, oltre ad evidenziare alcune discrepanze a livello terminologico, l'obiettivo del presente lavoro è anche di riportare ordine nell'organizzazione dei termini e dei concetti in ambito clinico-sperimentale prendendo come punto di riferimento il trial clinico del presente elaborato.

Oltre a fornire un valore aggiunto alla traduzione di *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer*, tale progetto di rappresentazione concettuale può fornire uno spunto per la lettura e comprensione di altri trial clinici affini a quello del presente elaborato.

Infatti, le mappe concettuali terminologiche costituiscono una risorsa preziosa per i traduttori che si approcciano a un nuovo ambito di specializzazione con cui non sono familiari perché permettono di visualizzare concretamente le relazioni che si instaurano fra i concetti e ciò facilita la comprensione di un determinato dominio (Cabré, 1998). Una rappresentazione terminologica dei termini simile a quella proposta, inoltre, costituisce una risorsa per attuare un processo di "ordinamento" della terminologia dei trial clinici. Infatti, si ricorda che il settore della sperimentazione clinica è alquanto recente ma estremamente dinamico e spesso vi è confusione o, a volte, contraddizione nell'impiego di determinati termini. Tuttavia, occorre tenere a mente che un termine acquisisce valore semantico solamente quando è posto in relazione con un determinato sistema concettuale (*Ibid*.: 108). Dunque, la presente realizzazione terminologica è frutto di un lavoro basato su un testo di partenza redatto in lingua inglese il quale funge da base per le relazioni tra concetti. Inoltre, la traduzione presentata nel capitolo 5 funge da spunto per la corrispettiva mappa concettuale italiana. Infatti il processo traduttivo ha richiesto in diverse occasioni una valutazione e interpretazione dei concetti illustrati nel TP data la scrittura non sempre chiara e puntuale dell'inglese. Da qui risulta evidente come un bagaglio di conoscenze pregresse risulti indispensabile sia per la traduzione di un testo specialistico (Cap. 2, 4), sia per identificare e instaurare relazioni tra concetti di un dominio specialistico.

7.4.1. Selezione dei domini e dei sottodomini

La fase preliminare del progetto ha previsto una selezione dei termini del testo di partenza. Sarebbe infatti impossibile operare un'inclusione di tutti i termini che compaiono nel testo, data l'elevatissima densità lessicale del trial clinico, poiché ciò avrebbe comportato una difficile lettura e organizzazione dei termini. La procedura di selezione è stata realizzata mediante un'analisi del TP utilizzando gli strumenti di *AntConc*, come mostrato in fase di estrazione terminologica (Cap. 4), ma anche in base alla conoscenza dei domini di interesse. Mediante un'analisi delle frequenze riscontrata da *AntConc*, sono stati esclusi tutti i termini che hanno dimostrato una frequenza pari a 1. Tuttavia, la selezione dei termini non si è potuta basare esclusivamente sulle frequenze riscontrate nel corpus. Infatti molti termini del TP con frequenza superiore a 1 hanno comportato una valutazione più profonda. Suddividendo in un primo momento tutti i termini del TP per dominio di appartenenza, si è riscontrato che alcuni domini presentavano una maggiore densità di termini nonostante tali termini abbiano una frequenza più bassa, o uguale, ad altri termini di diversi domini molto meno popolati. Questo è il caso delle tavole terminologiche relative ai trattamenti terapeutici: benché i termini relativi a tale dominio

si presentino con minor frequenza sono più diversificati e numerosi e quindi contribuiscono a creare un dominio più popolato. In aggiunta a tali considerazioni, le ricerche che ho svolto sul tema mi hanno permesso di valutare il grado di rappresentatività di tale dominio, per questo motivo ho deciso di includere l'ambito terapeutico nelle mappe concettuali del TP e del TA.

Inoltre, a parità di frequenze riscontrate da *AntConc*, è risultato necessario valutare il diverso grado di significatività che possiedono alcuni termini rispetto ad altri. Un esempio emblematico è costituito da *adenocarcinoma* che compare tre volte all'interno del TP esattamente come *white blood cell*: *adenocarcinoma* presenta un maggiore grado di attrazione verso il nucleo centrale dell'informazione complessiva fornita dal trial clinico poiché il dominio relativo all'oncologia è l'ambito su cui si sviluppano tutti i contenuti.
La procedura di selezione è risultata necessaria per effettuare una scrematura dei termini appartenenti all'ambito medico generale (es. *blood draws*, *non-healing wound*...) che quindi avrebbero comportato un sovraffollamento delle tavole, una dispersione dell'informazione e una difficile lettura dei concetti. Pertanto, sono stati selezionati i termini che avessero un più stretto legame con il nucleo centrale del testo e che potessero descrivere al meglio tutte le tappe dello studio, dalla selezione dei partecipanti fino all'analisi statistica comparata dei gruppi di trattamento. Infatti, tramite una lettura dettagliata delle tavole terminologiche, dovrebbe essere possibile tracciare un quadro generale del testo di partenza e di arrivo e di descrivere a grandi linee, senza tralasciare alcun dettaglio importante, tutti i concetti fondamentali dello sviluppo dello studio in base alle informazioni chiave. Ad esempio, essendo il dominio oncologico estremamente significativo, sono stati inclusi nella rappresentazione terminologica le forme di cancro diverse dal cancro al seno e che rientravano nei criteri di esclusione come *metastasi celebrali*, *metastasi leptomeningee*, *carcinoma mammario bilaterale* e *carcinoma infiammatorio della mammella*, mentre sono stati esclusi *epatite B* o *ulcera cronica* pur presentando la stessa frequenza.

Le scelte presentate sono giustificate all'interno del presente lavoro poiché l'obiettivo consiste in una rappresentazione terminologica, basata sulle relazioni tra concetti scaturite dal TP, e non in una sistematizzazione. Nello specifico del presente elaborato, la frequenza e i dati reperiti dal testo di partenza forniscono indizi oggettivi su cui, tuttavia, risulta indispensabile operare valutazioni critiche di inclusione ed esclusione basate sulle conoscenze acquisite del tema. Dunque, pur tenendo conto dei dati oggettivi non è possibile fare affidamento solo su un metodo quantitativo, bensì occorre integrare il processo con uno di tipo qualitativo. Da una prospettiva

di indagine di un corpus, come suggerisce Zanettin (2013: 31), entrambi gli approcci sono fortemente interconnessi, tant'è che un metodo di indagine basato su un legame di tipo quantitativo-qualitativo costituisce l'ideale di analisi poiché permette di arricchire e integrare, nell'uno e nell'altro senso, i dati reperiti (McEnery *et. al*, 2012: 176). Allo stesso modo, tale processo può essere adottato su una scala più ridotta a livello di singolo testo come nel presente elaborato; un approccio esclusivamente di tipo quantitativo, basato solo sull'estrazione dei termini dal TP, non avrebbe reso giustizia a tutto il lavoro di documentazione e ricerca effettuato sia in fase pre-traduttiva che in fase di traduzione. Quanto illustrato acquisisce maggiore forza se si tiene conto della natura del presente elaborato che, in primo luogo, si propone di fornire una traduzione alla quale, in seguito, è stato associato un processo di ordinamento e rappresentazione concettuale basato sul TP e sul TA.

Alla luce di tali considerazioni, i domini individuati sono il dominio farmacologico, matematico/statistico, oncologico, terapeutico e il dominio relativo alla ricerca clinica. Occorre specificare che per semplificare il processo di descrizione, è stata impiegata l'etichetta "dominio" per ciascun ambito previamente citato. Tuttavia, è necessario tenere a mente che la farmacologia rappresenta una branca della medicina ma, allo stesso tempo non si posiziona neanche allo stesso livello dell'oncologia o della ricerca clinica. Questi tre ambiti quindi sono veri e propri sottodomini della medicina, seppure con gradi di subordinazione diversi. Tali considerazioni sono dettate da ragioni puramente gerarchiche: la farmacologia e la matematica/statistica sono considerate scienze vere e proprie; l'oncologia è una branca della medicina; l'ambito terapeutico può considerarsi un sottodominio del dominio patologico e la ricerca clinica si configura come un dominio trasversale che in maniera preponderante può essere considerato un ambito compreso tra la patologia e la diagnostica. Se si prende in considerazione l'organizzazione concettuale della piattaforma WIPO Pearl, i domini relativi alla farmacologia, all'oncologia, alle tecniche di terapia e alla ricerca clinica rientrano tutti all'interno del macro-dominio della medicina (MEDI). Dunque, seppure di maggiori dimensioni, la farmacologia è considerata un sottodominio della medicina. In modo analogo, l'ambito matematico/statistico è considerato a sua volta un sottodominio delle scienze applicate (SCIE). Dunque, pur tenendo a mente la suddivisione proposta all'interno della piattaforma WIPO Pearl, ciascun ambito di applicazione è stato considerato semplicemente come un dominio che si distingue dagli altri, senza entrare nel dettaglio della definizione dei sottodomini. Infatti l'etichetta di "sottodominio" acquisisce significato solo se posto in relazione con il corrispettivo dominio di appartenenza. Nel presente caso, a parte il sottodominio terapeutico e

della ricerca clinica che sono ambiti alquanto trasversali, non è possibile includere totalmente uno dei domini accennati all'interno di un altro tra quelli presentati. Per questo motivo ha senso parlare solo di domini.
In definitiva, è stata creata una mappa concettuale terminologica per ogni dominio, in lingua inglese e in lingua italiana, per un totale di dieci tavole terminologiche.
Di seguito, verrà descritto nel dettaglio il processo di creazione del sistema concettuale.

7.4.2. Il sistema concettuale

Come precedentemente accennato, negli incarichi terminologici multilingui orientati alla traduzione, i sistemi concettuali si propongono come una rappresentazione grafica dei concetti che permettono di esprimere in modo immediato la loro relazione all'interno di un dominio o di un sottodominio. Per questo motivo, la raffigurazione della collocazione di un termine costituisce un elemento aggiuntivo nella comprensione dell'ordine generale di un ambito specialistico (Cabré, 1998).
Di norma, i concetti o il sistema del dominio possono essere rappresentati tramite schemi ad albero che permettono di organizzare i termini con un sistema più o meno rigido, vincolato da relazioni logiche. Come è possibile notare in Figura 61[360], WIPO Pearl si avvale di tre principali criteri grafici per la sistematizzazione dei termini. I termini di colore blu indicano i termini appartenenti al dominio di interesse collegati ad altri tramite relazioni di tipo associativo (linea tratteggiata) o di tipo gerarchico o partitivo (linea continua). Nello specifico le relazioni di tipo associativo indicano una connessione tematica tra concetti, come le relazioni che si instaurano tra un prodotto e il suo materiale, relazioni di causa-effetto o di processo-strumento, mentre le relazioni di tipo gerarchico mettono in relazione il concetto più specifico con quello più generale. Nello specifico, seguendo la direzione della freccia si potrà osservare un andamento dal particolare verso il tutto[361]. Un'altra peculiarità di WIPO Pearl consiste inoltre nella possibilità di collocare tramite relazioni di tipo associativo termini appartenenti a un dominio differente in una mappa concettuale. Tali termini sono caratterizzati dal colore rosso.

[360] Dato che ogni sottodominio in MED presenta un elevato numero di termini, si è scelto di ricercare un termine all'interno del testo di partenza del presente elaborato con il fine di restringere il campo e visualizzare meglio le relazioni logiche tra concetti. Il termine in esame costituisce solo un esempio.
[361] Descrizione delle convenzioni presente nella sezione "WIPO Pearl" del sito ufficiale WIPO. Disponibile al seguente link: https://www.wipo.int/reference/en/wipopearl/guide.html [consultato il: 30/10/19]

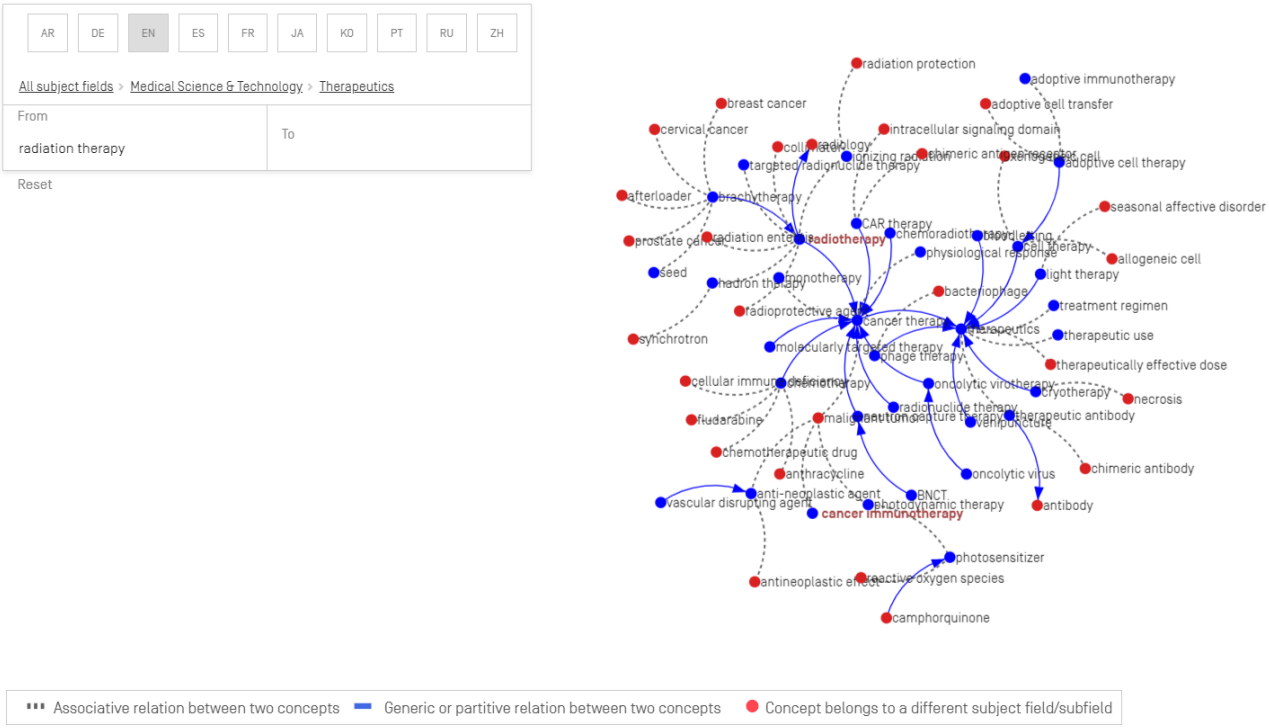


Figura 61: Schermata relativa alle relazioni fra concetti del termine "radiation therapy" sulla piattaforma WIPO Pearl

Le relazioni di tipo gerarchico sono quelle maggiormente impiegate nei sistemi concettuali, poiché più chiarificatrici, e si adattano particolarmente alla medicina date le numerose tassonomie presenti in tale ambito. Le relazioni di tipo associativo, invece, si instaurano tra termini che sono vicini da un punto di vista concettuale, ma la cui relazione non può essere descritta da un ordine di tipo gerarchico. Inoltre, tali tipi di relazione possono instaurarsi anche tra termini appartenenti a diverse gerarchie e possono designare relazioni di tipo antonimico. Tali relazioni verranno descritte nello specifico nel paragrafo a seguire.

Di seguito si riporta una tabella riassuntiva delle convenzioni adottate per la creazione delle mappe concettuali:

LEGENDA

termini

termini appartenenti a un dominio differente

→ relazione generica o partitiva

- - - - - relazione associativa

Occorre ribadire che la rappresentazione terminologica in mappe concettuali si basa in primis sul testo di partenza *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib*

or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer, dunque le relazioni logiche tra concetti sono stabilite da un testo redatto in origine in lingua inglese. Inoltre, come si avrà modo di verificare nel paragrafo a seguire il TA, pur basandosi su un testo di partenza inglese, ha comportato una diversa realizzazione terminologica delle mappe concettuali italiane.
Infine, i termini sono stati inseriti nella mappa concettuale nella forma in cui sono stati presentati nel testo di partenza: se il termine è caratterizzato solo o in modo preponderante dalla forma plurale, il termine è stato inserito nella mappa concettuale nella sua forma plurale e viceversa.

Nel paragrafo successivo verranno descritte le tavole terminologiche realizzate per il presente elaborando esplicitandone i ragionamenti e le relazioni logiche che hanno portato alla loro realizzazione.

7.4.3. Descrizione e problematicità relative alle mappe concettuali

Come accennato, le mappe concettuali sono state realizzate in formato bilingue: il TP ha fornito la base delle relazioni fra concetti per le tavole realizzate sia in lingua inglese e, di conseguenza, anche per quelle in lingua italiana. Tuttavia, queste ultime hanno subito in determinate occasioni una deviazione rispetto a quelle originali in inglese, proponendo quindi come testo di riferimento per le relazioni tra concetti la traduzione del trial clinico. Tale affermazione ha senso se si prendono in considerazione i ragionamenti e le problematiche illustrate nel capitolo precedente (Cap. 6). Infatti per ragioni di ambiguità e incongruenze del testo di partenza è stato necessario apportare dei cambiamenti a livello terminologico nel testo d'arrivo. Dato il numero relativamente esiguo di tavole terminologiche, ho ritenuto opportuno presentare ogni mappa concettuale in lingua italiana, ciascuna corrispondente a un determinato dominio e, laddove risultasse necessario, illustrare le relazioni di più difficile comprensione o fornire un confronto tra sistema concettuale inglese e italiano nei casi in cui vi fosse una qualche discrepanza tra i due sistemi.

Per illustrare una tavola standard, che non presentasse troppe problematiche, si propone la mappa concettuale relativa al dominio della farmacologia, in cui si possono notare come le tipologie di agenti chemioterapici (*5-fluorouracile* o *capecitabina*) o le classi di farmaci (*taxani* e *antracicline*) sono poste in relazione gerarchica con *agenti chemioterapici*, in quanto costituiscono classificazioni di tipo tassonomico. La relazione di tipo associativo tra *compresse*

e *placebo* è giustificata poiché nel testo vengono solo menzionate le compresse di placebo. Nel caso di *emivita*, sapendo che il termine indica il tempo di dimezzamento di una sostanza, ovvero il tempo necessario affinché la concentrazione di un farmaco si dimezzi, il termine è stato collocato in relazione associativa con *concentrazione* e *farmaco chemioterapico*. I termini di colore rosso appartengono totalmente o in parte al dominio oncologico (*agenti chemioterapici*, *farmaco chemioterapico*), alla biochimica (*vie metaboliche*) e alla farmacocinetica (*concentrazione* e *concentrazione massima osservata*). Occorre notare come il flusso dell'informazione sembra essere attratto dal concetto, in questo caso più generico, di *farmaco chemioterapico*.

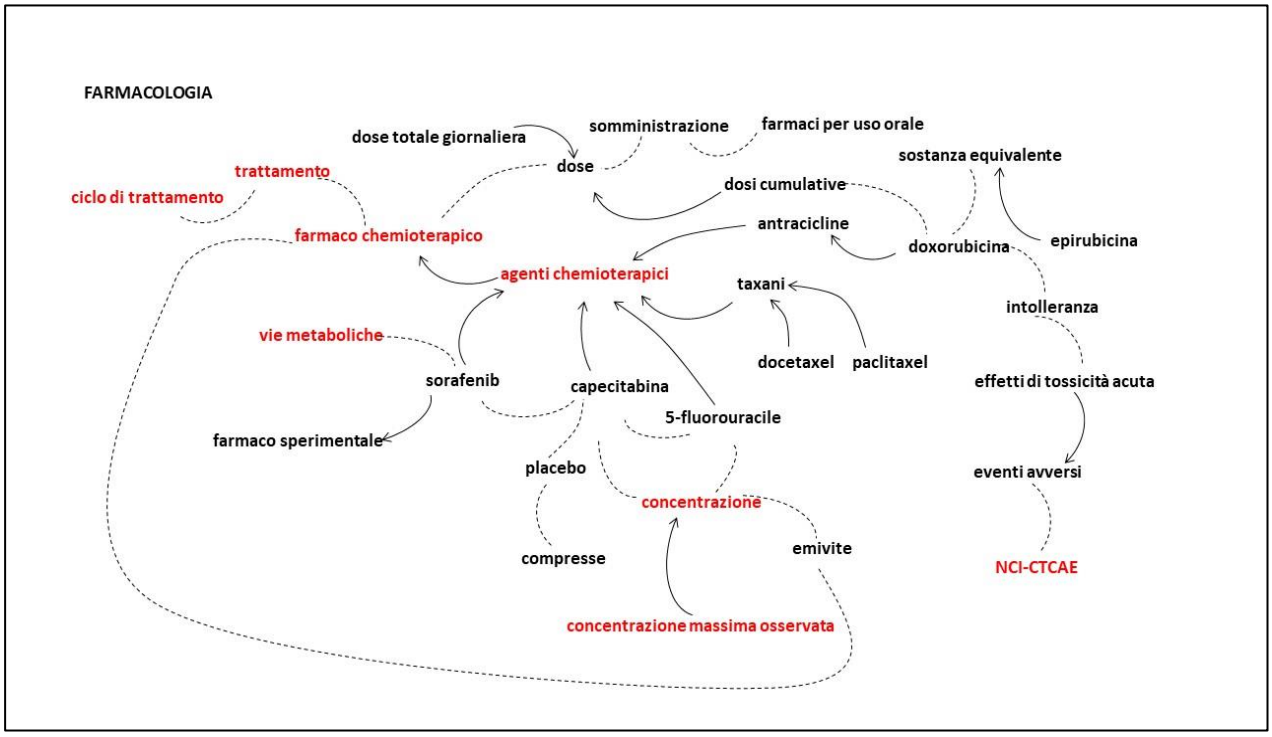


Figura 62: Tavola 1b relativa alle mappe concettuali

Come accennato nei paragrafi precedenti, il dominio oncologico è particolarmente "popolato" di termini dato che il trial clinico in questione illustra un trattamento farmacologico mirato al carcinoma mammario.

Tuttavia, il testo di partenza tende in parte ad appiattire la specificità della patologia in questione. Infatti come ampiamente illustrato nel Cap. 6, il testo di partenza definisce la malattia come *breast cancer* quando, nello specifico, si tratta di un carcinoma mammario. La tendenza dell'inglese che si riscontra in testi di ambito medico infatti è quella di impiegare parole più "comuni", avvicinando in questo modo il testo alla *lay person* (Cap. 2, 3), mentre l'italiano

presenta una tendenza diametralmente opposta, ovvero verso l'iper-specializzazione anche laddove non è strettamente necessaria (Viezzi, 1994: 54-55). Pertanto, si è deciso di improntare il processo traduttivo verso una maggiore precisione dei termini impiegati nel TP e ciò si è necessariamente ripercosso nella rappresentazione terminologica delle mappe concettuali. Dunque, nella mappa concettuale italiana avremo i seguenti termini posti in relazione gerarchica *carcinoma mammario* → *cancro della mammella* → *cancro*, mentre nella mappa concettuale inglese si potrà notare la relazione *breast cancer* → *cancer*.

Sempre in relazione a *cancro della mammella*, occorre esplicitare la scelta relativa al collegamento con *HER2-negativo*. Benché nel testo originale compaia anche il termine *locally advanced and metastatic HER2-negative breast cancer*, ho ritenuto opportuno collegare il termine *HER2-negativo* con una relazione di tipo associativo. Infatti nel testo d'arrivo, come in quello di partenza, si alternano *carcinoma mammario*, *carcinoma mammario localmente avanzato*, *carcinoma mammario metastatico*, *carcinoma mammario HER2-negativo*, *carcinoma mammario localmente avanzato HER2-negativo* e *carcinoma mammario metastatico HER2-negativo*. Sfruttando la proprietà transitiva delle relazioni gerarchiche in corrispondenza di *cancro della mammella*, la presenza o meno dello stato di HER2-negativo si può trasportare ai concetti più specifici posti in relazione con carcinoma mammario. Pertanto, la relazione di tipo associativo tra *HER2-negativo e carcinoma mammario* si può tradurre con "presenta o non presenta lo stato di" e tale associazione, di conseguenza, vale anche per *adenocarcinoma* e *carcinoma localmente avanzato* e *metastatico*. Proporre un'associazione di tipo gerarchico in questo caso avrebbe comportato una certa confusione e dispersione a livello grafico oltre a un'abbondante ripetizione di concetti. Sfruttando, dunque, le proprietà di tali relazioni è stato possibile sintetizzare la mappa concettuale e presentare in modo più ordinato le relazioni fra concetti.

Infine, il testo di partenza presenta il termine *computer tomography* il cui traducente risulta essere *tomografia computerizzata*. In realtà i dizionari standardizzati come *Medicina & Biologia*, accennato nel capitolo 4, e altre fonti autorevoli come lo stesso portale WIPO propongono i termini *computed tomography* o *computerized tomography*. Dunque, alla luce delle segnalazioni presentate nel capitolo precedente, risulta difficile stabilire se il termine proposto dal TP presenti effettivamente un refuso. Per questo motivo si è deciso, per coerenza con il testo di partenza, di riportare *computer tomography* nello schema concettuale inglese benché sembri configurarsi come una forma non standard.

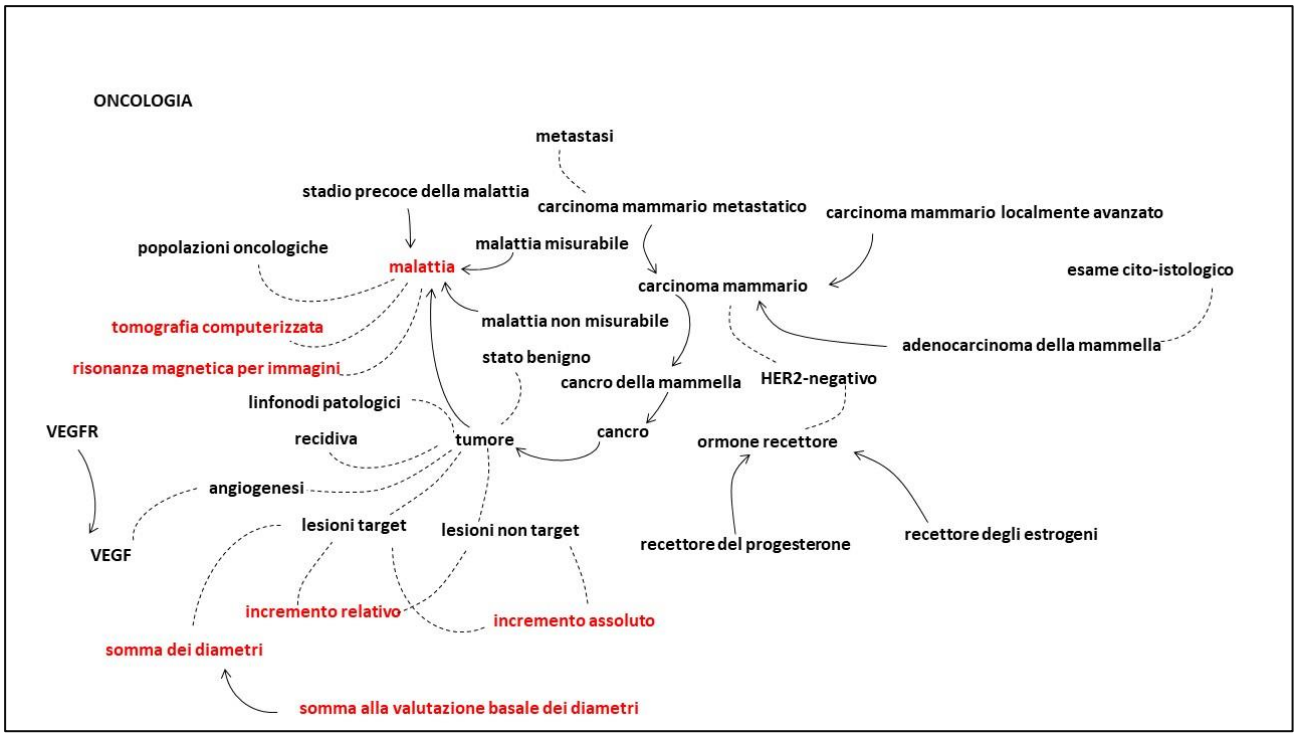


Figura 63: Tavola 3b relativa alle mappe concettuali

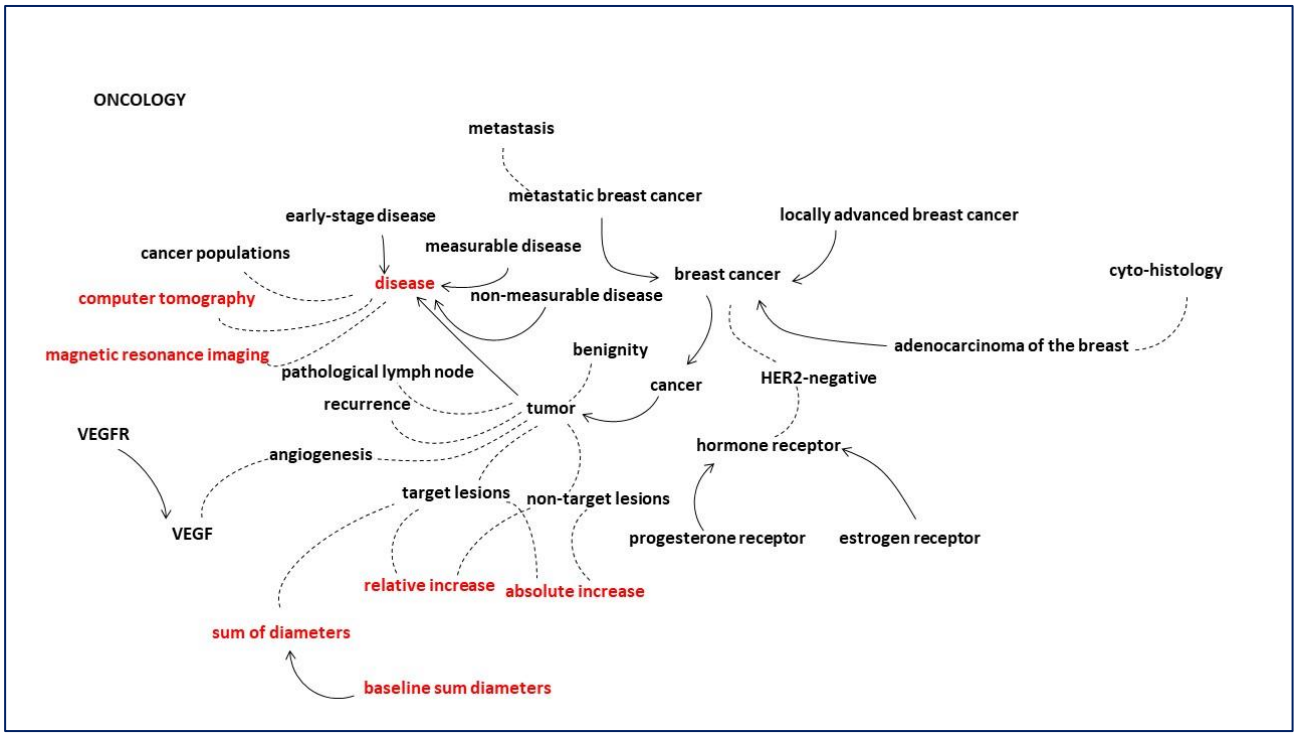


Figura 64: Tavola 3a relativa alle mappe concettuali

Per quanto riguarda la mappa concettuale relativa all'ambito terapeutico, occorre notare la relazione che si instaura tra *regime di chemioterapia*, *terapie mirate* e *terapie biologiche*. Nella teoria, in certi casi le terapie biologiche vengono considerate tipologie di terapie mirate.

Tuttavia, la relazione che è stata proposta nella tavola corrisponde solamente alla relazione esplicitata dal TP: "*Chemotherapy regimens include both targeted and biologic therapy*". Dunque il testo sembra considerare le due tipologie come separate, il che può fornire un indizio sulla non specificità delle terapie biologiche prese in considerazione dal testo di partenza.

Inoltre, occorre evidenziare come i termini *ambiente adiuvante*, *ambiente metastatico* e *ambiente neoadiuvante* siano posti in relazione associativa tra di loro. Le relazioni in prossimità di *ambiente metastatico* indicano un'alternativa all'ambiente metastatico in cui tale concetto può essere incluso o escluso, e ciò si può tradurre come un legame scandito da "o" oppure "e" ("*in either the neo-adjuvant/adjuvant or the metastatic setting*").

È necessario specificare che è possibile descrivere e delineare il presente trial clinico anche in rapporto agli elementi che devo essere esclusi dallo studio affinché possa essere avviato. Per tale motivo si è deciso di includere i termini *radioterapia palliativa*, *procedura chirurgica maggiore* e *biopsia a cielo aperto* nello schema. Tuttavia, nel presente caso l'esclusione dallo studio non è assoluta in caso di intervento chirurgico, ma deve essere effettuato in un periodo superiore alle 4 settimane prima della randomizzazione dei partecipanti. L'inclusione di tali termini permette di visualizzare a grandi linee il panorama terapeutico in relazione all'ambito oncologico e non solo in riferimento al carcinoma mammario. In linea generale, in base al contesto in cui tali operazioni vengono effettuate, le relazioni di tipo associativo presentate nel sistema concettuale possono indicare una relazione di tipo inclusivo o esclusivo. Nel caso del TP i termini vengono presentati in un contesto generico e sembrano indicare un'alternativa ai tipi di trattamento più invasisi. È questo il caso di *procedura chirurgica maggiore* o *biopsia a cielo aperto* o *radioterapia* e *terapia ormonale*. Infine, occorre notare come l'intera organizzazione dei contenuti sembra svilupparsi attorno a *chemioterapia*: quasi tutti i termini presentati si collocano in un livello di subordinazione rispetto al concetto di *chemioterapia* e ciò fa sì che l'informazione venga attratta verso tale termine che si propone come fulcro attraverso cui si costruisce l'intera informazione.

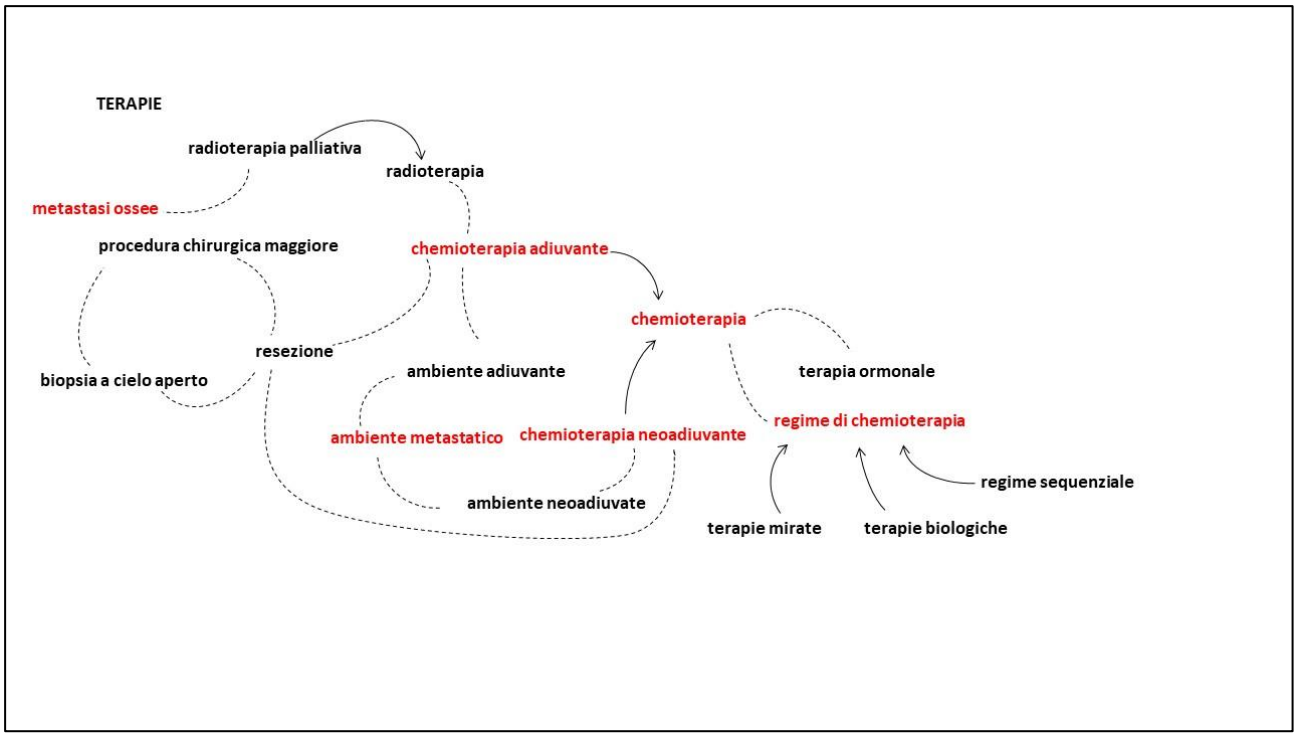


Figura 65: Tavola 5b relativa alle mappe concettuali

Le tavole relative alla ricerca clinica presentano un'elevata densità terminologica relativa al linguaggio proprio dei trial clinici. Dato che la maggior parte delle informazioni relative a tale dominio vengono presentate nel TP tramite tabelle ed elenchi, si è cercato di ricostruire al meglio le relazioni tra concetti in modo che risultassero di facile comprensione per l'utente in generale. Tale procedura dovrebbe garantire anche un maggiore ordinamento della terminologia presente in questo testo di ambito clinico-sperimentale.

Ancora una volta si presenta una discrepanza nel sistema concettuale italiano e inglese. In base alle considerazioni e ai ragionamenti illustrati nel capitolo 6, si è giunti alla conclusione che, benché gli esperti del settore tendano a uniformare il concetto di "esito clinico" impiegando indistintamente i termini *outcome* ed *endpoint*, una differenza tra i due, seppur lieve, esiste. Come menzionato nel capitolo precedente, *outcome* sembra riferirsi agli esiti della malattia quali riduzione della massa tumorale o scomparsa di una lesione, mentre *endpoint* si configura come il parametro o l'esito misurabile dell'obiettivo proposto che si riflette nei pazienti come sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale, durata della risposta e così via. Dunque, nella scheda terminologica italiana vi sarà una relazione di tipo associativo tra *endpoint* e *misure di outcome*, poiché l'endpoint si configura come il parametro per la misura dell'outcome, a cui a sua volta si legherà tramite un'ulteriore relazione associativa ad *outcome*.

Diversamente, nella scheda terminologica inglese si riscontrerà solo una relazione associativa tra *outcome measures* e *outcome*. Da notare come il vuoto causato dall'assenza di *endpoint* nella tavola inglese fa sì che la relazione di tipo associativo in prossimità di *outcome measures* si propaghi a tutti gli altri endpoint, quali *patient reported outcomes*, *secondary outcome measures*, *primary outcome measures* e *laboratory abnormalities*.

Il termine *monitoraggio* si propone come un ulteriore elemento di differenziazione, presente nello schema concettuale italiano ma non in quello inglese. Il testo di partenza specifica che "*Patients will come in weekly for the first 6 weeks*". Operando un procedimento deduttivo, l'interpretazione della frase è stata resa in italiano con "*I pazienti dovranno presentarsi al monitoraggio ogni settimana per le prime 6 settimane*". La scelta relativa all'inclusione del termine *monitoraggio* nella tavola terminologica è giustificata poiché permette di descrivere in modo più esaustivo le relazioni tra *sicurezza*, *efficacia* e *follow-up*. Infatti il termine non designa solo la pratica di monitoraggio dati dello studio, ma anche tutte le attività atte a controllare e valutare lo stato di salute dei pazienti durante e al termine di un trattamento sperimentale[362].

Infine, occorre notare i termini in relazione con *criteri di esclusione*. I termini quali *metastasi cerebrali attive*, *metastasi leptomeningee attive*, *carcinoma mammario bilaterale* e *carcinoma infiammatorio della mammella* sono stati inclusi a differenza di altri termini che designavano un tipo di patologia secondo cui un partecipante non avrebbe potuto arruolarsi allo studio poiché presentano un grado maggiore di rappresentatività del testo. Infatti, benché non venga specificato nel TP, è probabile che le forme cancerogene appena citate siano diretta causa del cancro della mammella metastatico o localmente avanzato, oggetto dello studio. Dunque, poiché l'ambito oncologico presenta un maggiore grado di rappresentatività del TP e del TA, rispetto per esempio all'ambito patologico generale in cui sarebbero rientrati altri termini esclusi, ho deciso di riportare le forme carcerogene diverse da carcinoma mammario nella rappresentazione ai fini di descrivere al meglio uno scenario delle possibili cause o conseguenze legate al tumore al seno.

[362] LINEE GUIDA PER LA BUONA PRATICA CLINICA (CPMP/ICH/ 135/95). Disponibile al seguente link: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticolo?art.progressivo=0&art.idArticolo=1&art.versione=1&art.codiceRedazionale=097A6330&art.dataPubblicazioneGazzetta=1997-08-18&art.idGruppo=0&art.idSottoArticolo1=10&art.idSottoArticolo=1&art.flagTipoArticolo=1 [consultato il: 30/10/2019]

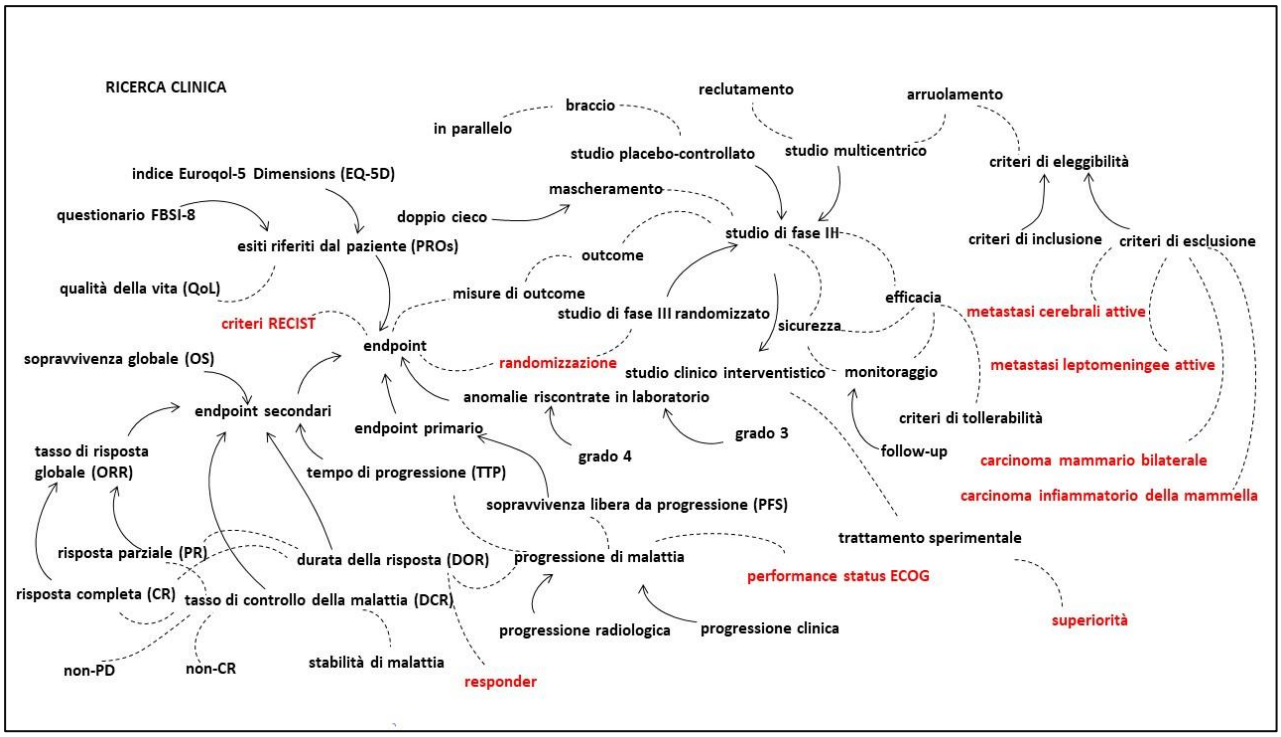


Figura 66: Tavola 4b relativa alle mappe concettuali

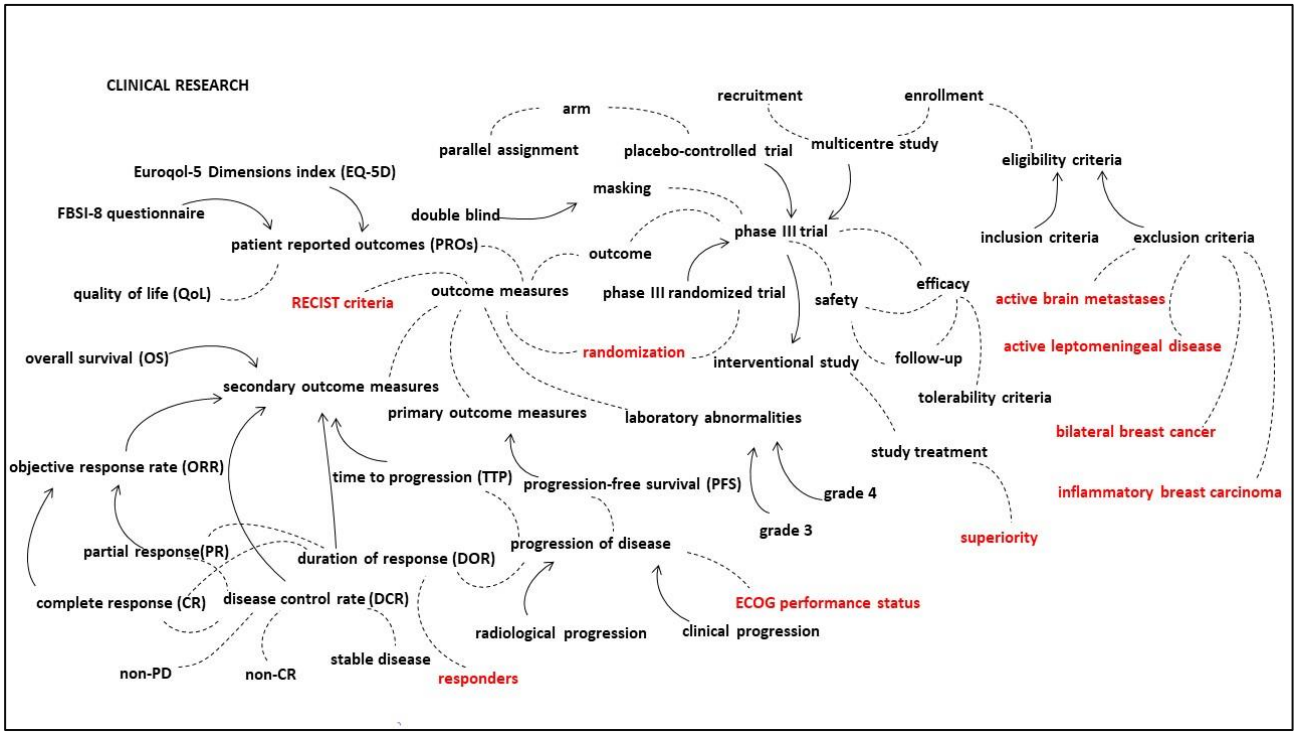


Figura 67: Tavola 4a relativa alle mappe concettuali

Infine, il dominio relativo alla matematica e alla statistica ha presentato alcune difficoltà. Una prima motivazione è dovuta all'estrema specializzazione, e in certi casi oscurità, dei calcoli statistici illustrati per l'analisi degli *endpoint*. Infatti, trattandosi in alcuni casi di metodi sperimentali o innovativi della ricerca clinica molto spesso vi è una limitata disponibilità di

materiale reperibile che, nella maggior parte dei casi, non risulta efficace per una comprensione ottimale. Tuttavia, benché la descrizione estremamente implicita dei metodi di calcolo spesso inseriti nel testo per mezzo di tabelle (Cap. 3, 6) possa far sorgere alcune difficoltà nella comprensione del dominio, ciò ha permesso in parte di stabilire relazioni immediate e univoche tra i concetti.

Le relazioni stabilite nelle seguenti tavole sono rigidamente vincolate al TP come si può notare in relazione al calcolo dell'*intervallo di confidenza* o della *mediana*. Tali calcoli possono essere realizzati mediante diversi metodi o test di calcolo ma, come suggerito dal TP, nelle presenti tavole terminologiche sono stati posti in relazione con il *metodo di Kaplan-Meier*.

In riferimento al presente dominio, è lecito affermare che le relazioni di tipo associativo indicano quasi sempre un processo di calcolo attraverso cui, applicando una tipologia di test o metodo, si ottiene un determinato valore.
In altri casi, la mancanza di relazioni chiare ed esplicite ha comportato una maggiore difficoltà nell'organizzazione dei termini di interesse. A tal riguardo, è stata apportata un'ulteriore inclusione a livello grafico nella mappa concettuale inglese. Come già ampiamente descritto nel capitolo 6, la frase "*AUC(0-tlast) is defined as AUC from time 0 to the last data point, calculated up by linear trapezoidal rule, down by logarithmic trapezoidal rule*" ha richiesto un attento processo di interpretazione data l'ambiguità e la scrittura non chiara del testo inglese. La soluzione proposta, ovvero "*L'AUC(0-tlast) è definita come l'area sotto la curva dal tempo 0 fino all'ultimo punto dato, calcolata applicando la regola dei trapezi in scala lineare quando la concentrazione di farmaco nel plasma aumenta e, in scala logaritmica, quando la concentrazione di farmaco decresce*", ha comportato l'aggiunta di due termini, quali *scala lineare* e *scala logaritmica*. Tale esplicitazione nel TA è risultata necessaria poiché descrive un'applicazione fondamentale per la semplificazione del calcolo della distribuzione del farmaco nel plasma. Tale inclusione inoltre risulta decisiva per la descrizione del metodo illustrato sia nel TP che nel TA, oltre a portare ordine e chiarezza sul concetto e sulle relazioni a esso connesse.
Per quanto riguarda i termini *differenza media dei minimi quadrati* e *rapporto medie geometriche dei minimi quadrati* sfruttano lo stesso metodo dei minimi quadrati per stimare rispettivamente la differenza statistica tra i due gruppi di trattamento e l'analisi farmacocinetica di capecitabina e 5-fluourouracile di entrambi i gruppi. Dunque, sulla base delle considerazioni tratte dal TP e della fase di documentazione e analisi che ha comportato l'individuazione dei concetti, i due termini sono stati posti in relazione associativa nonostante tale legame non sia

stato specificato dal TP. In modo analogo, il *test di Cochran Mantel-Haenszel* è stato posto in relazione di gerarchia con *log-rank test stratificato* sulla base del processo di documentazione poiché il TP non forniva alcun indizio logico sulla relazione concettuale esistente tra i due.

Infine, occorre notare come l'organizzazione dei concetti tenda a formare due sistemi: sul lato sinistro l'informazione si concentra sui metodi di calcolo utilizzati per gli endpoint, mentre a destra, pur calcolando un altro endpoint, la sezione si focalizza sull'analisi farmacocinetica. Ciò conferma le intuizioni avanzate nel capitolo precedente (Cap. 6) secondo cui i calcoli matematico-statistici presentano due obiettivi principali, ovvero il confronto dei gruppi di trattamento tramite la stima degli endpoint generali e dell'analisi farmacocinetica.

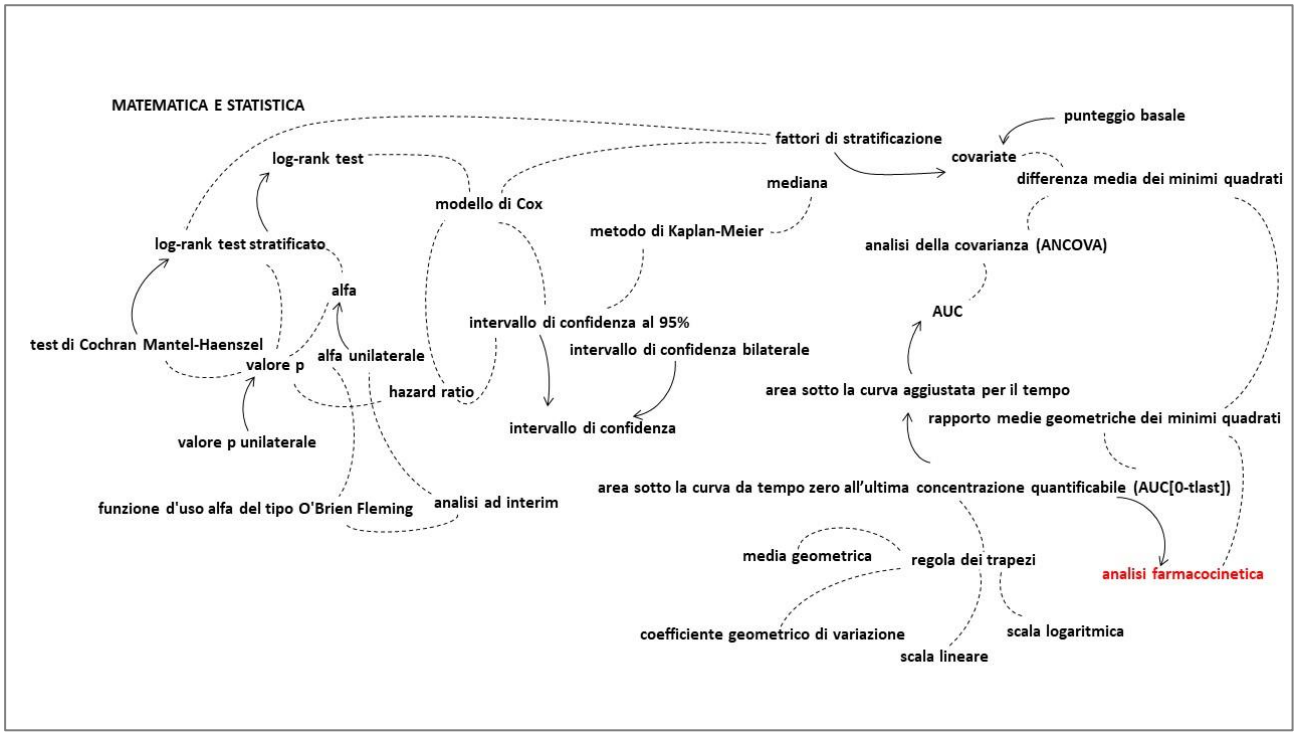


Figura 68: Tavola 2b relativa alle mappe concettuali

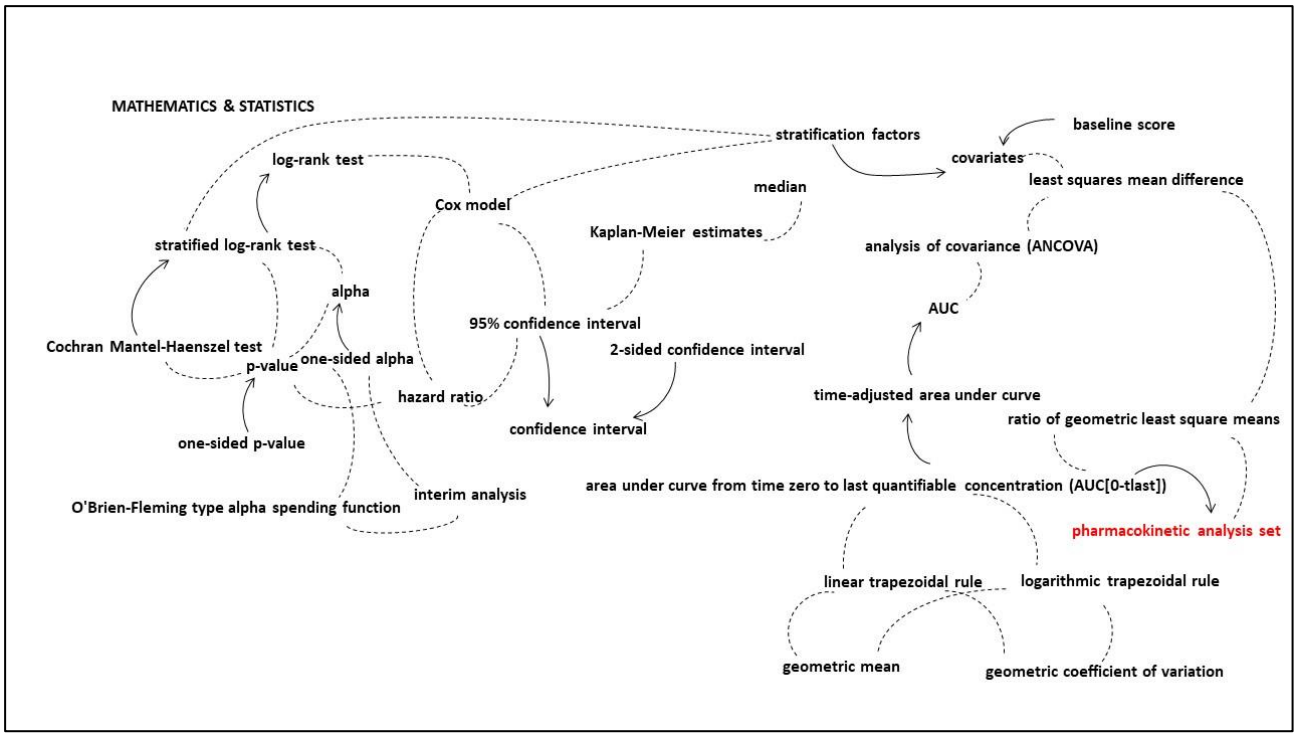


Figura 69: Tavola 2a relativa alle mappe concettuali

7.5. Sintesi e conclusioni

Sfruttando la struttura e le convenzioni di sistematizzazione terminologica del portale online WIPO Pearl, nel presente capitolo sono state illustrate le fasi per la creazione delle mappe concettuali divise per dominio dei termini reperiti nel testo di partenza. A seguito di una breve introduzione teorica relativa alla terminologia e alla terminologia applicata alla traduzione, sono stati individuati i domini maggiormente rappresentativi del testo di partenza. In seguito, tramite un processo di selezione sono stati reperiti i termini che meglio rappresentassero il nucleo centrale dell'informazione fornita dal trial clinico in analisi del presente elaborato senza, tuttavia, tralasciare alcun concetto chiave. I termini sono stati poi rappresentati negli schemi concettuali rappresentativi del loro dominio di appartenenza, tenendo bene a mente le relazioni tra concetti esplicitata nel TP. Data l'attenta procedura interpretativa e di analisi che la traduzione del presente trial clinico ha richiesto, le tavole terminologiche inglesi e italiane presentano elementi di differenziazione a livello di termini. Le problematiche relative alla costruzione delle mappe concettuali sono state infine presentate in un commento puntuale con relativa giustificazione delle scelte impiegate nella rappresentazione dei termini. Le tavole

corrispondenti alle mappe concettuali suddivise per dominio sono state allegate al presente elaborato nell'Appendice I.

A tal punto dell'analisi, occorre trarre alcune conclusioni circa il presente lavoro di creazione di mappe concettuali terminologiche. Innanzitutto, la sistematizzazione dei concetti inglesi realizzata a priori ha sollevato ed evidenziato, in fase di reperimento dei termini, alcune problematicità e incongruenze di carattere terminologico in italiano. Tali problematicità dovute sia a una diversa tendenza dei sistemi linguistici in questione, sia a usi contraddittori della terminologia da parte degli stessi esperti, sono state individuate tramite un'analisi del corpus a cui si sono susseguite valutazioni e confronti con alcuni esperti in fase pre-traduttiva e nel pieno del processo traduttivo. Ciò si è necessariamente tradotto in una diversa realizzazione delle mappe concettuali rappresentative del TP e del TA. Tale discrepanza ha sollevato un paio di questioni di rilevante entità. Per quanto riguarda la rappresentazione monolingue, si percepisce un'estrema tensione tra il modo in cui i concetti vengono impiegati nel testo, nel presente caso da esperti, e il corretto uso del termine atto a designare il concetto. Questo è il caso di *endpoint* ed *outcome* che vengono impiegati in modo interscambiabile nella comunità di esperti pur designando concetti differenti. A tal riguardo, a seguito dell'individuazione dei problemi concettuali del sistema inglese avvenuta tramite l'integrazione del concetto mancante nella rappresentazione terminologica italiana, sorge inequivocabilmente un problema dovuto all'asimmetria delle mappe concettuali bilingue. Ciò si traduce in un'incongruenza per la compilazione di un glossario futuro. Infatti l'esperto che consulterà le tavole terminologiche riscontrerà dei "vuoti" nel momento in cui dovrà stabilire l'univocità tra concetti. Tuttavia, tali mancanze non corrispondono a "vuoti concettuali" a livello di lingua, bensì sono un indizio della mancata presenza di tale termine all'interno del TP. Dunque, l'esperto che vorrà realizzare glossari o schede terminologiche dovrà reperire i concetti e le risorse al di fuori degli elementi offerti dalla mappa concettuale.

Tenendo conto che nel momento di operare una sistematizzazione dei termini in italiano ho voluto integrare i dati reperiti tramite le fonti con valutazioni, ragionamenti e confronti con esperti del settore, occorre specificare che non si può definire il presente lavoro come una vera e propria sistematizzazione terminologica. Si potrà invece definire come una rappresentazione terminologica dei concetti presentati nel TP e nel TA che potrebbe fornire da spunto per un glossario. A tal fine, sarà necessario partire dalla creazione di un corpus specializzato inglese da cui, in un secondo momento, verranno estratti i termini candidati tramite gli strumenti previamente illustrati di *AntConc*. In seguito, occorrerà visualizzare i termini estratti da un

corpus già creato in italiano per poter stabilire corrispondenze concettuali tra i termini estratti da entrambi i corpora. Tale procedimento garantisce l'oggettività del metodo per poter offrire a un ipotetico esperto uno strumento che gli permetta di consultare i termini di un dominio specifico e di portare ordine nell'impiego della terminologia su più ampia scala.

CONCLUSIONI

L'obiettivo del presente elaborato è stato fornire una traduzione dall'inglese all'italiano e una rappresentazione terminologica di un trial clinico sponsorizzato dal Gruppo Bayer per il trattamento del carcinoma mammario. Il testo dal titolo *Phase III Trial Comparing Capecitabine in Combination With Sorafenib or Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer* è stato avviato nel 2011 ed è reperibile sul portale degli NIH relativo ai trial clinici, ovvero *ClinicalTrials.gov*. Le evidenze cliniche riportate nello studio relative all'impiego del sorafenib in confronto con la capecitabina costituiscono una fonte preziosa di informazioni per il panorama scientifico internazionale, offrendo importanti spunti di riflessione ai fini di guidare la ricerca futura sul cancro. La rilevanza del tema in questione non presenta frontiere e coinvolge tutte le parti interessate o toccate dal fenomeno, dagli operatori sanitari e redattori del prontuario ospedaliero ai pazienti coinvolti e non nella sperimentazione.

L'organizzazione del lavoro del presente elaborato ha previsto una fase di documentazione e ricerca indispensabile per la comprensione dell'argomento trattato. In un primo momento (Capitolo 1) è stato necessario fare chiarezza sull'enorme scenario della sperimentazione clinica, ponendo ordine alle esigue e contraddittore fonti riscontrate. I portali online dell'AIFA, dell'EMA e degli NIH oltre a siti quali *PubMed* ed EUPATI mi hanno permesso non solo di inquadrare l'entità dell'ambito clinico-sperimentale ma anche di comprendere la necessità e le vie che deve intraprendere la ricerca clinica in futuro per garantire la salute dei pazienti a livello mondiale. In seguito (Capitolo 2) è stato opportuno delineare il contesto teorico delle lingue speciali e, nello specifico, della lingua medica. L'analisi si è soffermata in particolare sulle caratteristiche che contraddistinguono la lingua medica sul piano lessicale-terminologico, morfosintattico e testuale ai fini di individuare il genere testuale di appartenenza, ovvero il trial clinico, e di procedere alla formulazione delle ipotesi traduttive in base ai potenziali destinatari individuati e alla funzione testuale (Capitolo 3). Nel Capitolo 4 è stata illustrata la metodologia adottata per la creazione delle risorse a supporto del processo traduttivo. A tal riguardo, il portale *PubMed Central* si è configurato come una risorsa decisiva nella creazione di un corpus specializzato *ad hoc* poiché ha permesso l'individuazione di articoli medico-scientifici o studi clinici di elevata autorità e rilevanza, redatti in italiano e pubblicati da note riviste scientifiche (*La Clinica Terapeutica*, *InfezMed*, *Giornale italiano di cardiologia*, *Reumatismo*, *Recenti Progressi in medicina*, *Epidemiologia & Prevenzione* e *Edizioni Minerva Medica*). Un ulteriore processo di filtratura ha permesso la compilazione di un corpus specializzato italiano in modo

semi-automatico mediante il software *BootCaT*. I testi altamente specializzati in ambito clinico-sperimentale hanno costituito una risorsa preziosa per la verifica e adozione di determinate ipotesi traduttive, ma anche in vista della realizzazione di mappe concettuali terminologiche.

Dopo aver presentato la mia proposta di traduzione del trial clinico oggetto del presente elaborato (Capitolo 5), ho illustrato le principali difficoltà di natura lessicale-terminologica, testuale e morfosintattica (Capitolo 6). La scrittura non sempre chiara e di immediata comprensione hanno comportato un'attenta interpretazione dei contenuti presentati. Nello specifico, oltre alle risorse create *ad hoc*, si sono rivelati di estrema utilità il dizionario *Medicina & Biologia Zanichelli*, manuali reperiti online e altri studi clinici presentati dall'AIFA sul sito dell'EMA. Inoltre, è risultato fondamentale un confronto tra alcuni esperti ai fini di presentare un prodotto finale di qualità e di coerenza terminologica. Tale rigore e attenzione nella scelta terminologica proposta in traduzione ha fatto sì che, alla luce dei "limiti" presentati dal testo di partenza, la realizzazione terminologica delle mappe concettuali del testo di origine e quello di arrivo non siano speculari (Capitolo 7).
In conclusione, tale progetto mi ha permesso di acquisire competenze in ambito traduttivo, redazionale e terminologico, ma anche di documentazione nel settore di specializzazione medico-sperimentale che, oltre a costituire un ambito di grande interesse personale, rappresenta un settore particolarmente rilevante in termini di prospettive lavorative. Gli studi clinici realizzati dall'AIFA, oltre a quelli reperiti da *BootCaT*, benché siano difficili da individuare, dimostrano che una ricerca clinica in contesto italiano esiste e, di conseguenza, vi è l'esigenza di tradurre trial clinici non solo in italiano, ma anche in inglese. Inoltre, l'approfondimento del tema oncologico mi ha portato a individuare e comprendere la complessa proliferazione di trial clinici condotti in tale ambito.

La traduzione oltre a contribuire al progresso della ricerca e all'arricchimento della letteratura esistente in ambito clinico-sperimentale, potrebbe contribuire a ordinare i termini relativi alla sperimentazione clinica che spesso vengono impiegati dagli stessi esperti del settore in modo non sempre preciso. Su questo si basa il lavoro di rappresentazione terminologica del testo di partenza e del testo di arrivo il quale comporterebbe un maggiore grado di comprensione dei contenuti anche da parte dei non esperti del settore. Inoltre, il progetto di creazione di mappe concettuali terminologiche potrebbe fornire da spunto per futuri lavori di sistematizzazione o creazione di glossari terminologici dei settori oncologico, farmacologico e clinico-sperimentale.

Infine, ulteriori studi potrebbero continuare la breve analisi proposta sullo stile del *medical writing* ai fini di proporre una normalizzazione delle caratteristiche dei trial clinici. Il presente elaborato, quindi, suggerisce che, in qualità di esperto da un punto di vista traduttivo e redazionale ma anche della terminologia, il traduttore specializzato in ambito clinico-sperimentale dovrà possedere competenze tipiche del *medical writer*, acquisite mediante un continuo processo di documentazione e ricerca.

BIBLIOGRAFIA

Allen, Loyd, V. Jr., Popovich, Nicholas G. and Ansel, Howard C. (2011), *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 9th ed., Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.

Altieri Biagi, M. L. (1974) *Aspetti e tendenze del linguaggio della scienza oggi. In Italiano d'oggi. Lingua non letteraria e lingue speciali*, Trieste: LINT.

Altieri Biagi, M. L. (1990), *L'avventura della mente. Studi sulla lingua scientifica*, Napoli: Morano editore.

Ammon, U. (2001), *The dominance of English as a language of science – Effects on other languages and language communities*. Berlin & New York: Mouton de Gruyter.

Aston, G. (1999), "Corpus use and learning to translate", Textus, 12, 289-313

Balboni, P. E. (2000), *Le microlingue scientifico-professionali. Natura e insegnamento*, Torino: Petrini.

Baroni, M. and Bernardini, S. (2004). "BootCaT: Bootstrapping corpora and terms from the
Web". Proceedings of LREC 2004.

Beniamen, E. R. (2015), *Gli elementi formativi neoclassici nel linguaggio medico italiano. Un approccio morfo-semantico*, Roma: Universitalia.

Bernardini, S. (2004), "Corpora for translator education and translation practice: Achievements and challenges" in Third International Workshop on Language Resources for Translation Work, Research & Training (LR4Trans-III), Issue 3, 17-22.

Bernardini, S., Ferraresi, A. (2013), "Old Needs, New Solutions: Comparable Corpora for Language Professionals".

Bernardini, S., Zanettin, F. (2000), "Introduzione". In Bernardini, S., Zanettin, F. (a cura di), I corpora nella didattica della traduzione. Corpus use and learning to translate, Bologna: CLUEB, pp.13-20.

Berruto, G. (1974), *La sociolinguistica*, Zanichelli editore.

Bhatia, V.K. (2002) "Applied genre analysis: a multi-perspective model", *Ibérica*, Issue 4, 3-19. Disponibile online: http://www.aelfe.org/documents/text4-Bhatia.pdf .

Bhatia, S. (2018) "Introduction to Pharmaceutical Biotechnology", Volume 1 Basic techniques and concepts - History, scope and development of biotechnology, IOP Science.

Bianco, J.L., “Language, Place and Learning” in *PASCAL Hot Topic* (2007). The Pascal Observatory. Disponibile al link: http://lcn.pascalobservatory.org/sites/default/files/joe_lo_bianco_-_language_place_and_learning_-_august_2007.pdf

Biber, D. (1993), *Representativeness in corpus design*. Literary and Linguistic Computing 8 (4). 243-257.

Biber, D., Conrad, S. e Reppen, R. (1998), *Corpus Linguistics: Investigating Language Structure and Use*, Cambridge University Press.

Bowker, L., Pearson, J. (2002), *Working with specialized language. A practical guide to using corpora*, Londra e New York: Routledge.

Cabré, M. T. (1998), *Terminology: Theory, methods and applications*, Philadelphia: John Benjamins.

Cabré, M. T. (2010). “Terminology and Translation” (356-365) in Gambier, Y., *et al*., *Handbook of translation studies*. Volume 1, Amsterdam: John Benjamins B. V.

Caprino L., *Il farmaco, 700 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie*, 2011, Armando Editore – AIFA

Carey, J. W. (1989), *Communication as Culture: Essays on Media and Society*, Boston: Unwin Hyman.

Christiansen, T. (2015), “The rise of English as the global lingua franca. Is the world heading towards greater monolingualism or new forms of plurilingualism?” in *Lingue e Linguaggi*
Lingue Linguaggi 15, 129-154

Contini, M. “La medicina moderna e la risemantizzazione del latino: alcuni esempi” in *Memoria scientiae. La scienza dei Romani e il latino degli scienziati (proposte per una nuova didattica del latino nei licei)*, a cura di Pietro Li Causi, "QUADERNI DI RICERCA IN DIDATTICA (Scienze Matematiche)" of G.R.I.M., Quaderno al N.20-Supplemento N.2 PALERMO 2011, pp.69-80

Cochrane, A.L. (1971), *Effectiveness and Efficiency. Random reflections on Health Services*.

Cornegliani, T., Rigutto, C. (2015) *Manuale di redazione medico-scientifica – Abstract, presentazioni e poster*. Milano: Editrice Bibliografica

Cortelazzo, M. (1990), *Lingue speciali. La dimensione verticale*. Padova: Unipress.

Cortelazzo, M. (1994), *Lingue speciali. La dimensione verticale*. Padova: Unipress.

CST (1993). Raccomandazioni per l'attività terminologica Berna: Conferenza dei servizi di
traduzione degli Stati dell'Europa. Gruppo di Lavoro Terminologia e Documentazione

D'Angelo, M., "Risorse del web e sviluppo della sotto-competenza strumentale nella didattica della traduzione", EL.LE, vol. 5, n. 3, Novembre 2016.

Daemmrich, A. (2017) "Pharmaceutical Manufacturing in America: A Brief History", in *American Institute of the History of Pharmacy* Vol. 59, No. 3

Dardano, M., Trifone, P. (1997), *La nuova grammatica della lingua italiana*, Bologna: Zanichelli.

Dardano, M. (1994), *I linguaggi scientifici*, in Luca Serianni e Pietro Trifone, a cura di, *Storia della lingua italiana*, vol. II, Scritto e parlato, Torino, Einaudi.

De Mauro, Tullio (a cura di), *Studi sul trattamento linguistico dell'informazione scientifica*, Bulzoni, Roma, 1994.

Depecker, L. (2015). "How to build terminology science?" (34-44) in Kockhaert H. J. et al.,
Handbook of terminology. Volume 1, Amsterdam: John Benjamins B. V.

Džuganová, B., "English medical terminology – different ways of forming medical terms" in JAHR, vol. 4, n. 7, 2013

European Medicines Agency, *Guideline for Good Clinical Practice* (IGH), 2015

Fruttaldo, A, Cambria M. (2017), "Combining Qualitative and Quantitative Approaches to Discourse Analysis: In Conversation with Gerlinde Mautner and Alan Partington" in *A Journal of the Social Imaginary* 9 –VI, 284-304

Gallarda, B.W. "A PhD and medical writing: A good match", *Medical Writing*, vol. 25 n. 2, Giugno 2016

Gandin, S. (2009). "Linguistica dei corpora e traduzione: definizioni, criteri di compilazione e implicazioni di ricerca dei corpora paralleli", AnnalSS, 5: 133-152.

Gläser, R. (1995), *Linguistic features and genre profiles of scientific English*, Frankfurt-am-Main: Peter Lang GmbH.

Gordin, Michael D., "How did Science come to speak only English?", 2015 [consultabile online: https://aeon.co/essays/how-did-science-come-to-speak-only-english]

Gotti, M. (1991), *I linguaggi specialistici: caratteristiche linguistiche e criteri pragmatici*, Scandicci: La nuova Italia.

Gualdo R. e Telve S. (2015), *Linguaggi specialistici dell'italiano*. Roma: Carocci Editore

Halliday, M. A. K. (1973), *Explorations in the functions of language*. London: Edward Arnold.

Jakobson, R. (2002), *Saggi di linguistica generale*, Milano: Giangiacomo Feltrinelli Editore.

Kübler, N. (2002) Working with corpora for translation teaching in a French-speaking setting, Ana Frankenberg-Garcia,Lynne Flowerdew, and Guy Aston. New Trends in Corpora and Language Learning, Continuum, 62-80, 2011.

Kopp, Jason F. "Overcoming Termbase Trepidation," *The Chronicle* pubblicato da American Translators Association, aprile 2009, 20-25.

La trasparenza dei trial clinici. Guida per policy makers tratto da *Transparency International, Pharmaceutical and Healthcare Programme*, a cura della Fondazione GIMBE [consultabile online: https://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/Trasparenza_trial_clinici.pdf]

Maia, B. (2002). "Do-it-yourself, disposable, specialised mini corpora – where next? Reflections of teaching translation and terminology through corpora". Cadernos de Tradução: Corpora e Tradução, org. Tagnin SEO, Florianópolis, NUT 9: 221-235. Disponibile online: https://periodicos.ufsc.br/index.php/traducao/article/view/5987

Maglie, R. (2009), *Understanding the language of medicine*, Roma: Aracne Editrice.

Magris, M. (1992), *La traduzione del linguaggio medico: analisi contrastiva di testi in lingua italiana, inglese e tedesca*, Trieste: EUT Edizioni Università di Trieste.

Mammino, L. (1993), *Il linguaggio della scienza. Guida alla precisione del linguaggio*, Turin, SEI.

McEnery, T. et al., (2006). *Corpus-based language studies. And advanced resource book*.
New York: Routledge

McEnery, T. et al. (2012). *Corpus Linguistics: Method, Theory and Practice*, Cambridge:
Cambridge University Press

Meneghini, R. (2007), "Is there science beyond English? Initiatives to increase the quality and visibility of non-English publications might help to break down language

barriers in scientific communication" in *EMBO Reports* 8(2): 112–116. [disponibile online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1796769/]

Mićić, S. "Languages of medicine – present and future" in JAHR, vol. 4, n. 7, 2013: 220

Nesselhauf, N. (2005), Corpus linguistics: a practical introduction [disponibile online: http://www.as.uni-heidelberg.de/personen/Nesselhauf/files/Corpus%20Linguistics%20Practical%20Introduction.pdf]

Newmark, P. (1988), *A textbook of translation*, Hemel Hempstead: Prentice-Hall International

O'Neil, D. "English as the lingua franca of international publishing", 2018

Pearson, J. (1998), *Terms in Context*, Amsterdam e Philadelphia: John Benjamins.

Phillipson, R. (1992). *Linguistic imperialism*. Oxford: Oxford University Press.

Piscopiello, M. G. e Bertaccini, F. (2009), "Densità e ricchezza terminologica: generi testuali a confronto", mediAzioni n. 7, <http://mediazioni.sitlec.unibo.it> , ISSN 1974-4382.

Porcelli, G. (2007). "Corpora e glossari elettronici nella didattica della traduzione", in Tradurre le microlingue scientifico-professionali. Riflessioni teoriche e proposte didattiche, a cura di Mazzotta P. & Salmon L., 64-85. Torino: UTET Università

Ravina E., Kubinyi H. (2011), Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs, Wiley - VCH

Rimal, R. N., Lapinski, M. K. (2009). "Why health communication is important in public health", *Bulletin of the World Health Organization*, 87(4), 247.

Ross, D. (2004), "Profili morfosintattici della lingua medica: contrasti in ambito germanico-romanzo" in *International Journal of Translation* 8,107-128 EUT - Edizioni Università di Trieste

Sabatini, F. (1999), *"Rigidità-esplicitezza" vs "elasticità-implicitezza": possibili parametri massimi per una tipologia dei testi*, in Atti del Convegno interannuale della SLI, *Linguistica Testuale Comparativa*, a cura di G. Skytte e F. Sabatini, Museum Tusculanum Press, Copenhagen.

Sabin, C. A. "What are observational studies and how do they differ from clinical trials?" Dept. Infection and Population Health UCL, Royal Free Campus London, UK, 2012

Sackett, D. L. *et al.* (1996), *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*, in *BMJ*, vol. 312, nº 7023, gennaio, 71–2

Sager, J. C., Dungworth, D., McDonald, P. F. (1980), *English special languages: principles and practice in science and technology*, Wiesbaden: Brandstetter.

De Saussure, F. (1970). *Corso di linguistica generale*, introduzione, traduzione e commento di De Mauro T. Roma: Editori Laterza.

Scarpa, F. (2001), *La traduzione specializzata. Lingue speciali e mediazione linguistica*, Milano: Hoepli.

Scarpa, F. (2008), *La traduzione specializzata. Un approccio didattico professionale*, Milano: Ulrico Hoepli Editore.

Scelzi, R. (2009). "Nel linguaggio specialistico" in Studi di Glottodidattica, 3: 118-140.

Serianni, L. (2003), *Italiani scritti*, Bologna: Il Mulino.

Serianni (2005*) "*Un treno di sintomi. I medici e le parole: percorsi linguistici nel passato e nel presente"

Sharoff, S. (2006), "Creating general-purpose corpora using automated search engine". In: Baroni, M., Bernardini, S. (eds.) Wacky! Working Papers on the Web as Corpus, pp. 63–98. GEDIT, Bologna

Sinclair, J. (1991). *Corpus, concordance, collocation*. Oxford: Oxford University Press.

Sobrero, A. A. (1993), "Lingue speciali". In Sobrero, A. A. (a cura di), *Introduzione all'italiano contemporaneo. La variazione e gli usi*, Roma e Bari: Editori Laterza, 237-277.

Sobrero, A.A, Miglietta, A. (2011) "Per un approccio varietistico all'insegnamento dell'italiano a stranieri" *Italiano LinguaDue*, n. 1. 2011.

Sorce, S. (2017), "Linguistica computazionale – Corpora", *InformaticaUmanistica*, Università di Pisa [disponibile online: http://www1.unipa.it/sorce/didattica/sei1617/SEI1617_08_Corpora.pdf]

Suhasini, S. (2010), "How to Become a Competent Medical Writer", *Perspectives in Clinical Research*, 1(1), gennaio-marzo, 33–37

Taylor, D. (2015), "The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development", in *Pharmaceuticals in the Environment*, The royal Society of Chemistry

Trimble, L. (1985), English for science and technology: A discourse approach, Cambridge: Cambridge University Press.

Varantola, K. (2002). “Disposable corpora as intelligent tools in translation” in Cadernos de Tradução: Corpora e Tradução, org. Tagnin SEO, Florianópolis, NUT 9: 171-189. Disponibile online: https://periodicos.ufsc.br/index.php/traducao/article/view/5985

Varantola, K. (1986), ‘‘Special language and general language: linguistic and didactic aspects”, ALSED–LSP Newsletter 9, 2 (23): 10–19

Varantola, K. (2000). “Translators, dictionaries and text corpora” in *I corpora nella didattica della traduzione*, Atti del Seminario di Studi Internazionale (Bertinoro, 14-15 novembre 1997), a cura di Bernardini S. & Zanettin F., 117-133. Bologna: CLUEB.

Viezzi, M. (1992), La traduzione medica dall'inglese in italiano: analisi di un caso, in: Miscellanea 1 (1992), pp. 47-59, EUT Edizioni Università di Trieste

Villanova, L. “Il latino nel lessico medico-scientifico”, *Latinitas nunc et hic*, 22 novembre 2014, [consultabile online: http://www.centrumlatinitatis.org/wp-content/uploads/2015/11/2.11.-Luca-Villanova.-Il-Latino-nel-lessico-medico-scientifico.pdf]

World Medical Association Declaration of Helsinki, *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, Bulletin of the World Health Organization: the International Journal of Public Health 2001; 79(4): 373-373

Wulff, H. R., “The language of medicine” *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 97, aprile 2004: 187-188

Zanettin, F. (2001). “Swimming in words: corpora, translation, and language learning” in Learning with Corpora, a cura di Aston G., 177-197. Bologna: CLUEB.

Zanettin, F. (2002), “Corpora in Translation Practice”, Università per Stranieri di Perugia [disponibile online: https://www.researchgate.net/publication/228806527_Corpora_in_translation_practice]

Zanettin, F (2013), “Corpus Methods for Descriptive Translation Studies”
5th International Conference on Corpus Linguistics (CILC2013) in *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 95;20 – 32

SITOGRAFIA

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/

AIFA – Agenzia italiana del farmaco http://www.agenziafarmaco.gov.it/

AIOM – Associazione italiana oncologia medica https://www.aiom.it/

ARTOI – Associazione Ricerca Terapie Oncologiche Integrate https://www.artoi.it/

Bayer AG https://www.bayer.com/

Camera dei deputati http://www.camera.it

ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov

European Food Safety Authority http://www.efsa.europa.eu

EMA – European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en

EMWA – European Medical Writers Association https://www.emwa.org/

EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

EUPATI – Accademia europea dei pazienti https://www.eupati.eu/it/

EUR-Lex https://eur-lex.europa.eu/homepage.html?locale=it

European Commission https://ec.europa.eu/commission/index_en

FDA – Food and Drug Administration https://www.fda.gov/

Fondazione GIMBE https://www.gimbe.org/

IATE – European Union Terminology https://iate.europa.eu/home

IEO – Istituto Europeo di Oncologia https://www.ieo.it/

Istituto Superiore di Sanità https://www.iss.it/

Le infezioni in medicina https://www.infezmed.it/

Manuali MSD https://www.msdmanuals.com/it-it/

Ministero della salute http://www.salute.gov.it/portale/home.html

Minerva Medica https://www.minervamedica.it/

NCI - National Cancer Institute https://www.cancer.gov/

NIH – National Institutes of Health https://www.nih.gov/

ONU – Nazioni Unite https://www.un.org/en/

Pensiero Scientifico Editore – https://pensiero.it/

PMC – PubMed Central www.pubmedcentral.nih.gov

Policlinico Universitario Agostino Gemelli (Roma) http://www.policlinicogemelli.it/

Research Gate https://www.researchgate.net/

The Economist https://www.economist.com/

Unione Europea http://europa.eu/

U.S. Department of Health & Human Services https://www.hhs.gov/

WHO – World Health Organization https://www.who.int/

WMA – World Medical Association https://www.wma.net/

WIPO Pearl – World International Patents Organization

https://wipopearl.wipo.int/en/linguistic

APPENDICE I

INGLESE

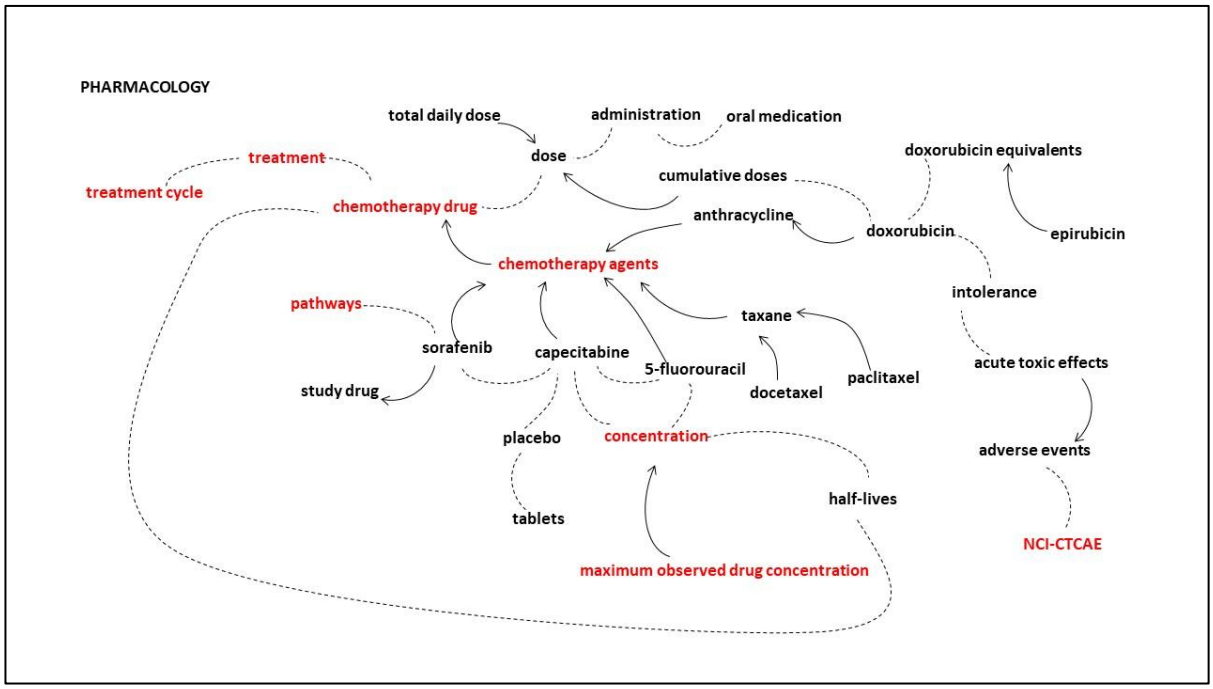


Tavola 1a

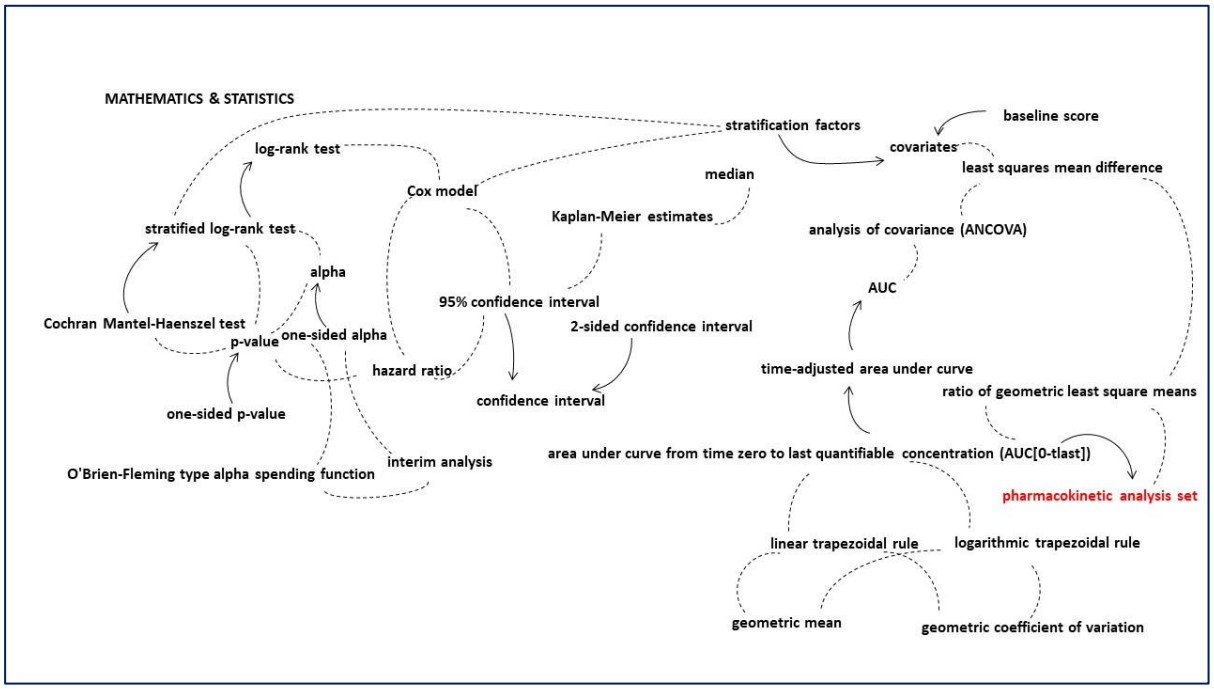


Tavola 2a

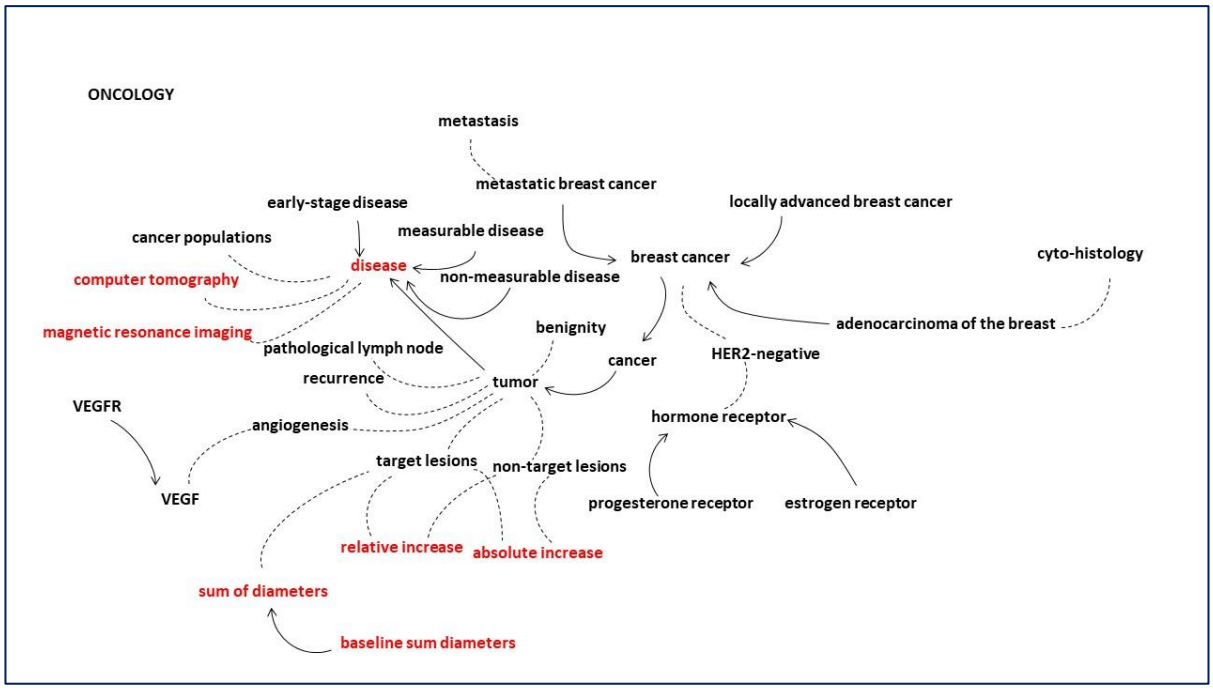


Tavola 3a

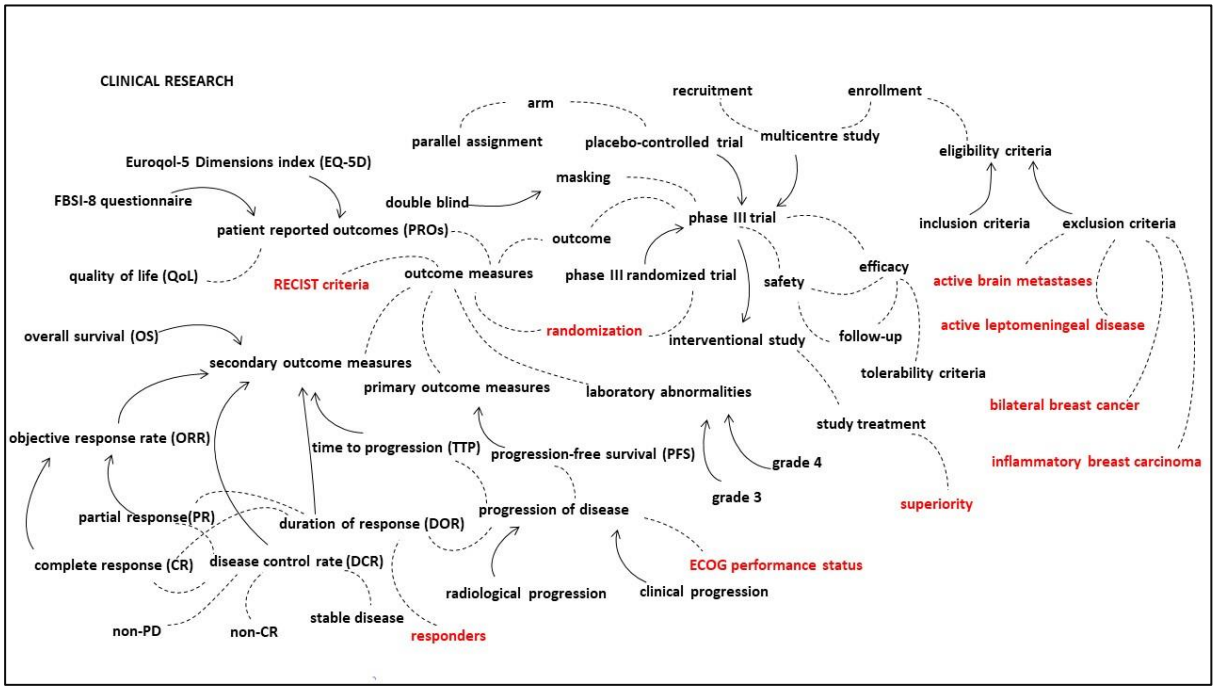


Tavola 4a

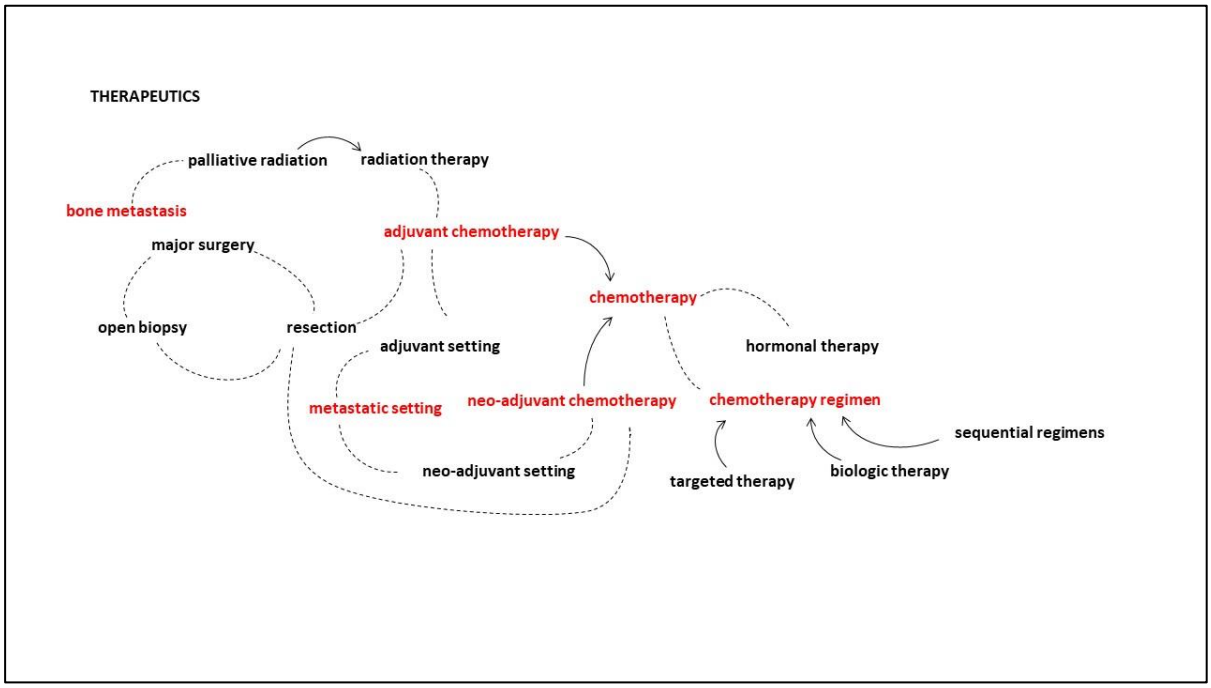

THERAPEUTICS
palliative radiation
radiation therapy
bone metastasis
major surgery
adjuvant chemotherapy
chemotherapy
open biopsy
resection
adjuvant setting
hormonal therapy
metastatic setting
neo-adjuvant chemotherapy
chemotherapy regimen
sequential regimens
neo-adjuvant setting
targeted therapy
biologic therapy

Tavola 5a

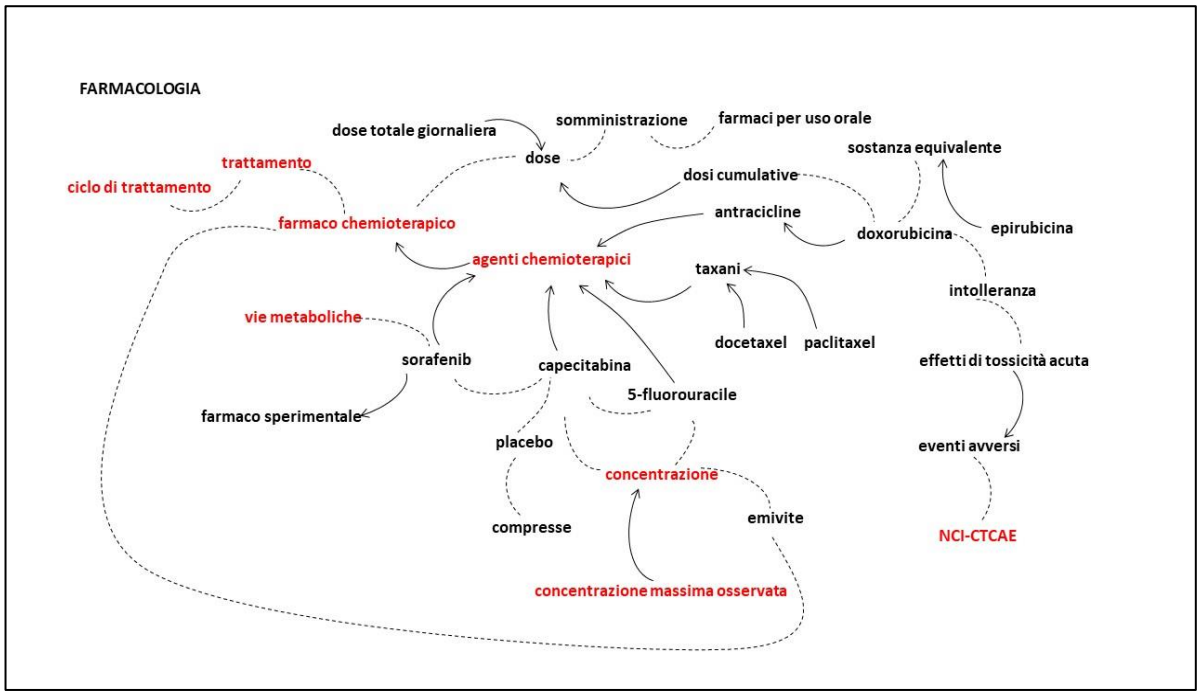


Tavola 1b

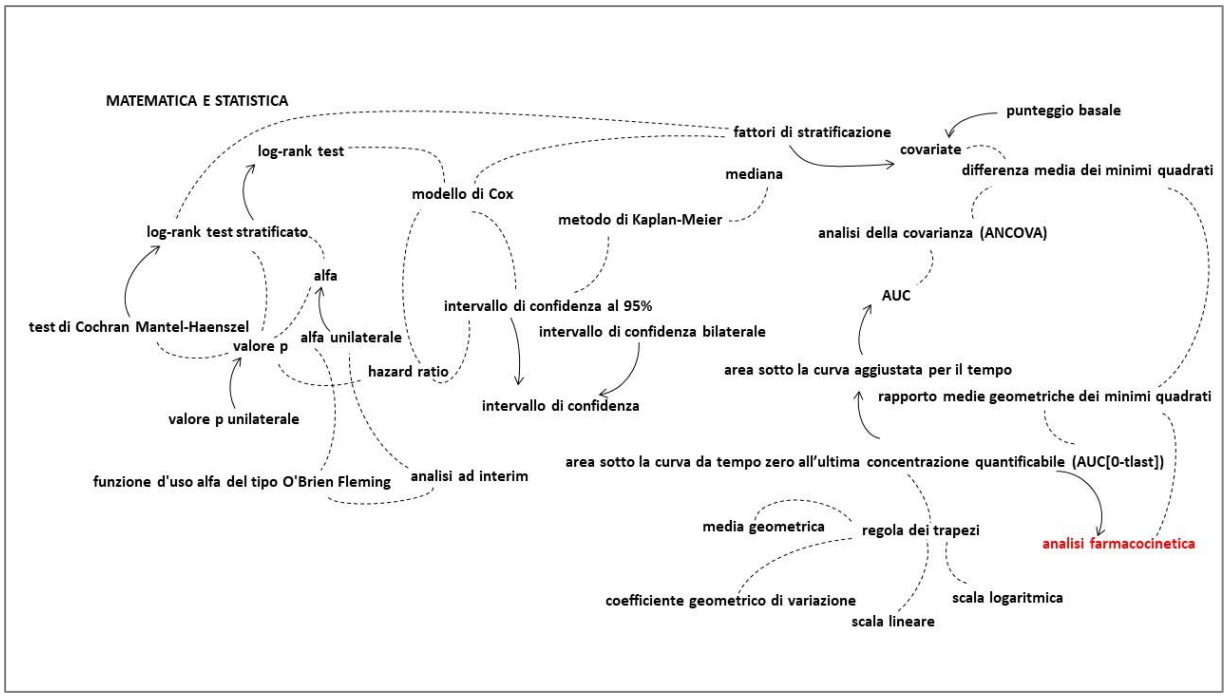


Tavola 2b

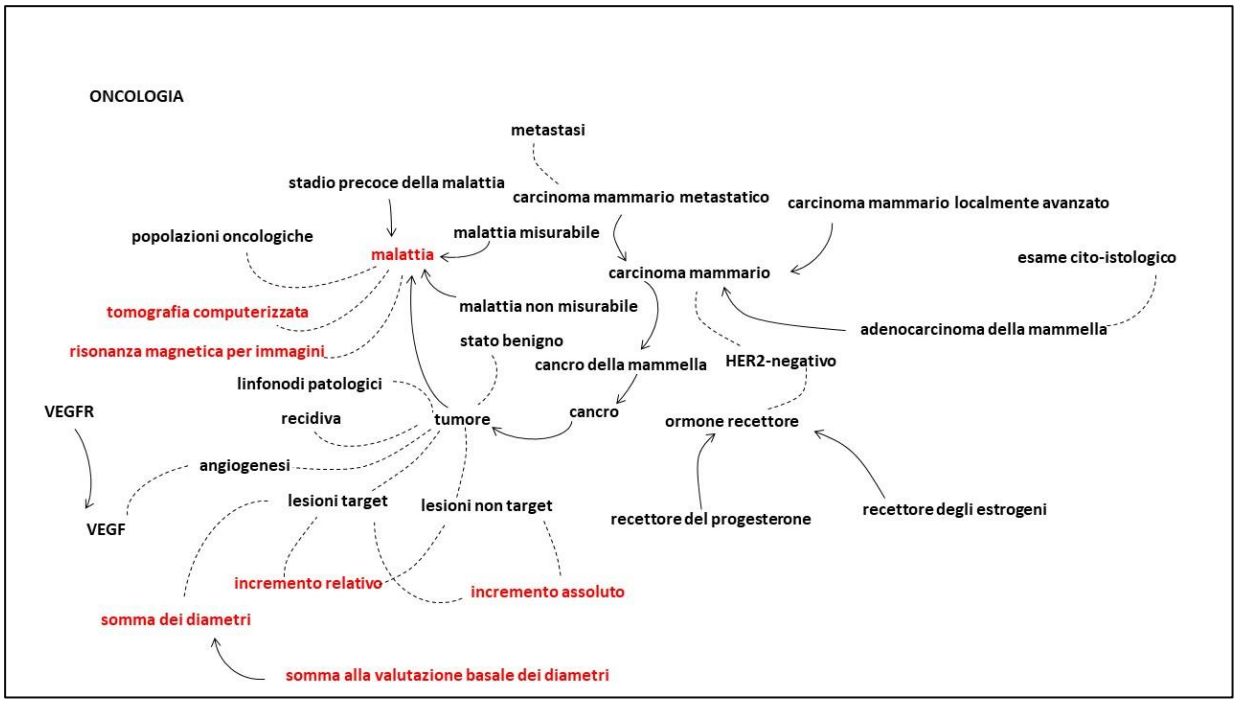


Tavola 3b

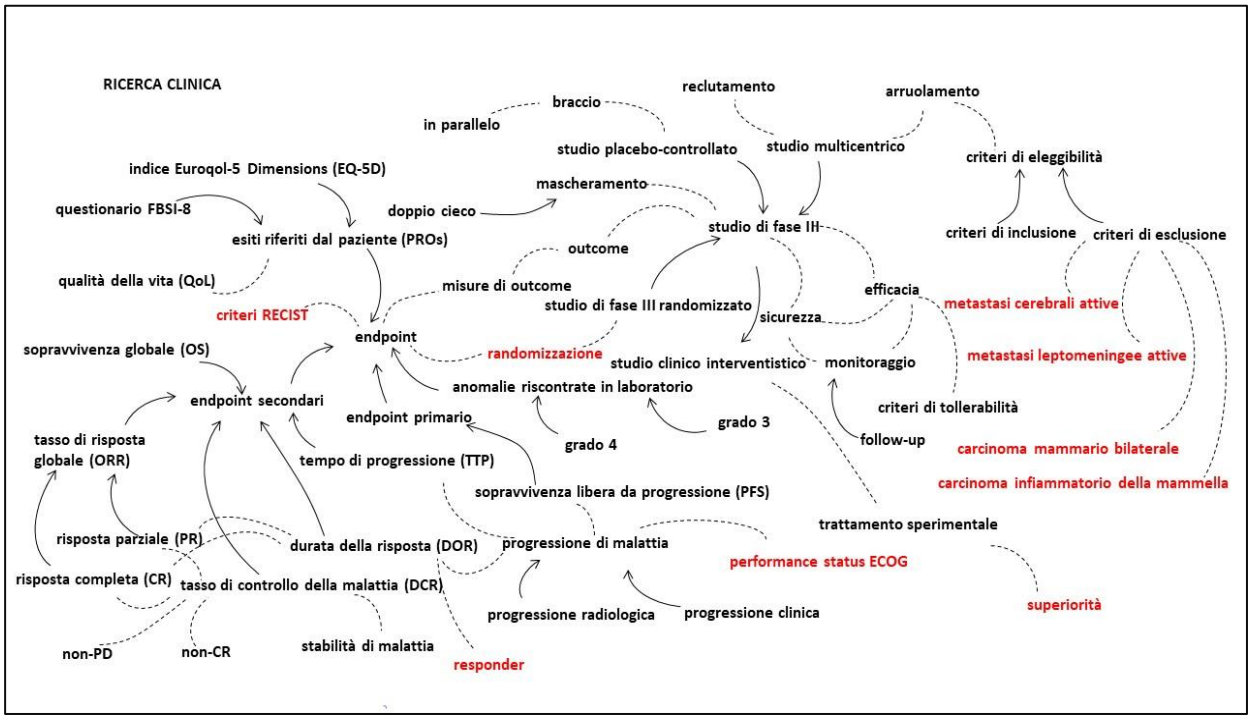


Tavola 4b

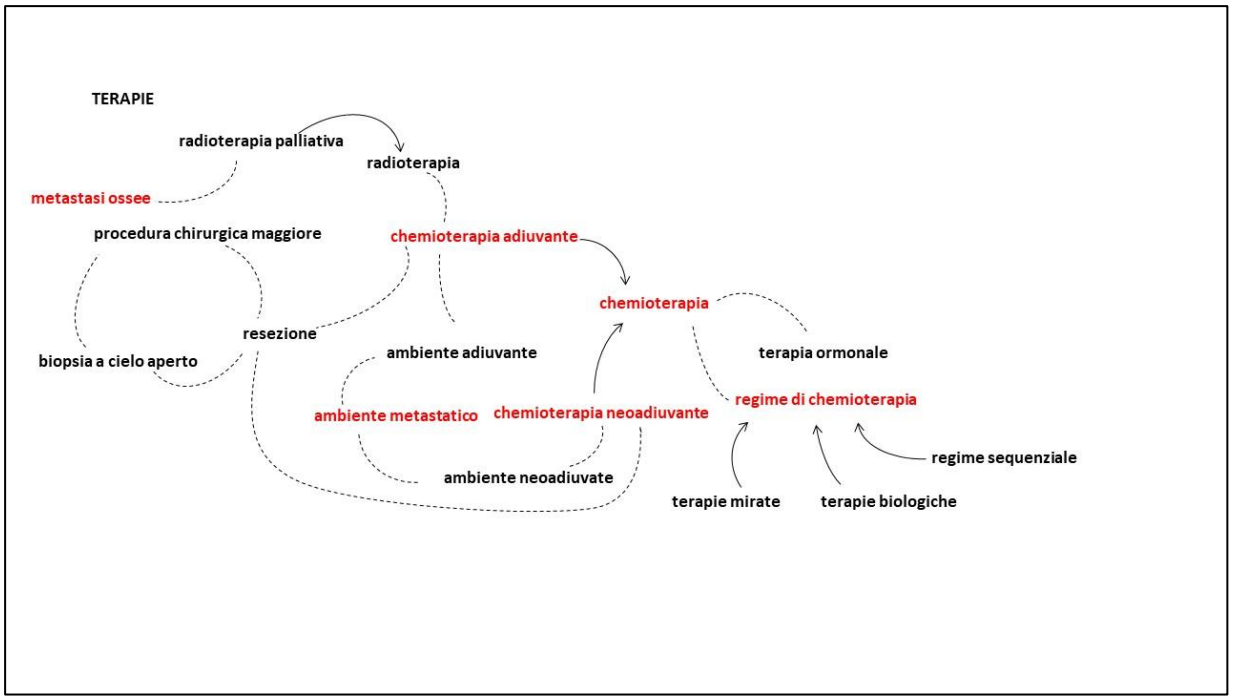

TERAPIE
radioterapia palliativa
radioterapia
metastasi ossee
procedura chirurgica maggiore
chemioterapia adiuvante
chemioterapia
resezione
biopsia a cielo aperto
ambiente adiuvante
terapia ormonale
regime di chemioterapia
ambiente metastatico
chemioterapia neoadiuvante
regime sequenziale
ambiente neoadiuvate
terapie mirate
terapie biologiche

Tavola 5b