

BPCO, Asma e Malattie Allergiche

La descrizione della storia naturale della BPCO e delle possibili traiettorie della funzione respiratoria che possono determinare l'insorgenza di un quadro funzionale ostruttivo non reversibile si è arricchita nel corso del 2015 e del 2016 di diversi contributi, frutto di importanti studi di coorte. Da tempo è stato ipotizzato che la BPCO non sia solo conseguente ad un accelerato declino della funzione respiratoria che si verifica a partire dall'età giovanile adulta, prevalentemente a causa dell'esposizione al fumo di sigarette in soggetti geneticamente predisposti – questa è definibile come “forma classica di BPCO”¹ – ma che possa avere in alcuni soggetti anche una possibile origine in età infantile o addirittura che possa essere influenzata dalle condizioni ambientali in epoca fetale. Questa ipotesi supporterebbe ulteriormente l'attuale orientamento che vede la BPCO come una condizione patologica, non una singola malattia, eterogenea e complessa.

Come noto la funzione respiratoria, espressa come FEV₁, raggiunge il suo massimo livello nella tarda adolescenza e rimane stabile per alcuni anni, un periodo definito come *plateau* della funzione respiratoria, successivamente si verifica un fisiologico declino della stessa che nei soggetti normali è di circa 25 mL/anno. La traiettoria della crescita della funzione respiratoria è un importante determinante della funzione respiratoria nell'età adulta, infatti una ridotta crescita polmonare tale da non raggiungere una fase di *plateau* normale ed un precoce e più rapido declino della funzione respiratoria sono associati ad un successivo sviluppo di quadro ostruttivo non reversibile. In riferimento a questi temi vorrei segnalare tre lavori di particolare interesse pubblicati nel 2016:

- a) il primo lavoro è quello di McGeachie et al.² che riporta i risultati dello studio di coorte del CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) Research Group;
- b) il secondo è una recente revisione di Martinez¹ sulle possibili origini infantili della BPCO;
- c) l'ultimo un lavoro di To et al.³ che utilizza i “big data” per dimostrare l'associazione tra esposizione all'inquinamento nei soggetti asmatici ed il rischio di sviluppare quadri funzionali ostruttivi non reversibili.

Nella coorte CAMP sono stati arruolati 684 bambini asmatici (asma lieve-moderato) con un'età compresa tra i 5-12 anni e seguiti fino all'età di circa 30 anni; annualmente è stata effettuata una spirometria ed un test di broncodilatazione. Alla fine dello studio (età media circa 26 anni) dei 684 bambini asmatici arruolati 170 (25%) presentano una normale crescita della funzione respiratoria senza che si verifichi un precoce declino, 514 (75%) hanno invece una funzione respiratoria patologica di cui: 176 (26%) presentano uno sviluppo polmonare normale, ma un successivo accelerato declino; 160 (26%) una ridotta crescita della funzione polmonare; 178 (26%) normale crescita e un rapido declino. La diagnosi di ostruzione effettuata utilizzando il rapporto FEV₁/FVC fisso (< 70%) sottostima la prevalenza dell'ostruzione nei soggetti giovani rispetto all'impiego del rapporto FEV₁/FVC < LLN (*Lower Limit of Normal*). I fattori di rischio associati ad una ridotta crescita polmonare ed allo sviluppo di un danno ostruttivo sono: a) ridotti valori basali di FEV₁; b) scarsa risposta ai broncodilatatori; c) presenza di iperreattività bronchiale all'arruolamento; d) sesso maschile ($p < 0,001$). I risultati di questo lavoro confermano le conclusioni dello studio di coorte di Lange et al.⁴ effettuato in una popolazione di 2.864 soggetti (età media 40 anni) osservati per 22 anni. Gli autori hanno dimostrato che dopo 22 anni il 12% degli arruolati ha sviluppato BPCO, di questi il 48% dei pazienti ha seguito una traiettoria caratterizzata da un più rapido declino della funzione respiratoria (53 vs 24 mL/anno di perdita del FEV₁) dopo aver raggiunto un *plateau* funzionale normale (2.207 soggetti di cui il 7% ha sviluppato BPCO), mentre il restante 52% era costituito dai soggetti che all'arruolamento presentavano un FEV₁ ridotto (< 80%); in questi pazienti però il declino della funzione respiratoria annuale era di per sé normale (27 mL/anno), ma in presenza di un iniziale *deficit* funzionale tale da sviluppare nel tempo un quadro ostruttivo (BPCO). Inoltre ben il 26% dei soggetti con FEV₁ ridotto all'arruolamento ha sviluppato BPCO contro solo il 7% di quelli che hanno raggiunto un *plateau* normale. Questi due lavori sottolineano l'importanza dell'ipotesi sviluppo polmonare giovanile come possibile causa della BPCO.

La revisione di Martinez¹ analizza in



Adriano Vaghi

UOC Pneumologia, ASST Rhodense,
Ospedale di Garbagnate Milanese,
Garbagnate Milanese (MI)



Adriano Vaghi
avaghi@asst-rhodense.it

modo dettagliato i possibili fattori di rischio presenti dalla vita intrauterina fino all'infanzia che possono determinare un iposviluppo della funzione polmonare e quindi predisporre alla BPCO. I più rilevanti sono: a) genetica e funzione respiratoria alla nascita; b) influenze e ambiente prenatale (fetale); c) malattie respiratorie infettive contratte nei primi anni di vita; d) asma infantile; e) fumo in età adolescenziale. Fattori spesso sottovalutati, che dovrebbero comunque fare parte dell'anamnesi dei pazienti con BPCO, sono i ripetuti episodi infettivi nei primi anni di vita, la nascita pre-termine, il sottopeso, l'essere stati affetti da broncodisplasia polmonare nel periodo post-natale. Numerosi studi hanno dimostrato che i livelli di massimo flusso espiratorio misurati dopo la nascita con la tecnica di compressione rapida del torace sono significativamente correlati con il livello di FEV₁ e FVC nell'adulto. Le condizioni della vita intrauterina si riflettono sulla funzione respiratoria alla nascita, il fumo materno, ipovitaminosi (in particolare vitamina A), l'errata o carente alimentazione materna sono tutti fattori che giocano sfavorevolmente sulla funzione respiratoria alla nascita. Un fattore di rischio spesso sottovalutato, ma che può giocare un importante ruolo per tutto il corso della vita, fin da quella

fetale, è l'inquinamento atmosferico. Lo studio di To et al. è un'ulteriore conferma riguardo il ruolo patogenetico del microparticolato nell'aggravare le patologie bronco-ostruttive; inoltre il lavoro dimostra, utilizzando i *database* sanitari della regione dell'Ontario, che il rischio per i soggetti asmatici di sviluppare un quadro funzionale ostruttivo non reversibile aumenta di tre volte per incrementi del PM_{2,5} di 10 µg/m³ nell'aria. Lo studio è un'ulteriore conferma che fattori ambientali, oltre al fumo di sigaretta, hanno un importante ruolo nel condizionare la storia naturale delle patologie bronco-ostruttive.

Bibliografia

- 1 Martinez FD. *Early-Life origins of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2016;375:871-8.
- 2 McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. *Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma*. N Engl J Med 2016;374:1842-52.
- 3 To T, Zhu J, Larsen K, et al. *Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. Is air pollution a risk factor?* Am J Respir Crit Care Med 2016;194:429-38.
- 4 Lange P, Celli B, Agustí A, et al. *Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2015;373:111-22.

Oncologia Toracica

Il 2016 è stato un anno molto importante per l'Oncologia Toracica perché ha visto il consolidamento dell'importanza dell'immunoterapia nel trattamento dei tumori polmonari in fase avanzata, che da anni aveva raggiunto un *plateau* riguardo alla sopravvivenza. Uno dei punti critici è rappresentato dalla selezione del paziente da candidare ad immunoterapia.

Per la selezione dei pazienti con carcinoma del polmone metastatico non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) al trattamento con inibitori dei *check-point* immunitari, al momento l'unico test approvato è rappresentato dalla valutazione immunoistochimica dell'espressione di PD-L1 eseguita su campioni di tessuto fissati in formalina ed inclusi in paraffina¹. Esistono quattro differenti cloni anticorpali per la valutazione dell'espressione di PD-L1 con differenti *cut-off* e condotti su due differenti piattaforme strumentali (Dako T Link 48 e Ventana): Dako 22C3 e 28-8, rispettivamente per Pembrolizumab e Nivolumab (anticorpi monoclonali diretti contro PD-L1); Ventana SP142, SP263, rispettivamente per Atezolizumab e Durva-

lumab (anticorpi monoclonali diretti contro PD-L1)¹. L'esecuzione di quattro differenti test contemporaneamente non è, però, sostenibile dalle Anatomie Patologiche sia in termini di disponibilità di piattaforme ed anticorpi sia in termini di costi. Per questo motivo sono stati condotti vari *trials* ("ring trials") allo scopo di armonizzare la valutazione della *performance* analitica dei quattro differenti cloni anticorpali analizzando e confrontando i risultati ottenuti da differenti laboratori coinvolti, con lo scopo di incrementare la fattibilità e la riproducibilità del test per la valutazione dell'espressione di PD-L1²⁻⁴. Tra i principali *ring trials* si annoverano il *Blueprint project*², il *trial* di armonizzazione tedesco di Scheel et al.³ ed il *ring trial* francese di Adam et al.⁴.

Dai risultati di questi due studi, in particolare, si evince che è possibile armonizzare i test tramite un'adeguata fase di validazione interna, confrontando la *performance* del test sviluppato in laboratorio con la procedura validata di riferimento. In quest'ottica è fondamentale la formazione dei patologi che dovranno interpretare i risultati del test per la valutazione dell'espressione di



Danilo Rocco

Pneumologia ad indirizzo
Oncologico AORN dei Colli -
Plesso Monaldi, Napoli



Danilo Rocco
danilo.rocco@ospedaleideicolli.it