

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 immunostochimica 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@ospedaldeicolli.it

PD-L1^{3,4} e quindi dare allo Pneumologo/Oncologo un dato fondamentale per la scelta terapeutica.

Bibliografia

- 1 Grigg C, Rizvi NA. *PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer: truth or fiction?* J Immunother Cancer 2016;4:48.
- 2 Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. *PD-L1 immuno-*

histochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the "Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project". J Thorac Oncol 2017;12:208-22.

- 3 Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, et al. *Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas.* Mod Pathol 2016;29:1165-72.
- 4 Adam J, Rouquette I, Damotte D, et al. *PL04.04a - Multi-centric French harmonization study for PD - L1 IHC testing in non small cell lung cancer.* J Thorac Oncol 2016;11:87-96.

Pneumologia Riabilitativa e Assistenza Domiciliare

Eventi acuti disastrosi possono richiedere un accesso in Terapia Intensiva (TI): tali fatti sono eventi complessi con un impatto fisiologico e psicosociale sul lungo termine spesso devastanti. In particolare, dopo tali fatti acuti i pazienti con patologie croniche mostrano un declino più veloce della funzione polmonare, della qualità della vita e del tempo trascorso fuori di casa. Gli obiettivi della riabilitazione sono limitare o prevenire il declino della funzione fisiologica, aumentare l'attività fisica, migliorare le capacità di autogestione e prevenire le ricadute delle patologie croniche, mentre nei casi più fortunati riportare il paziente ad una autonomia di vita quotidiana e ad una autonomia lavorativa. Nello studio di Moss¹ è stato dimostrato che un programma intensivo di Riabilitazione Polmonare (RP) (il doppio di sessioni e 4 volte il tempo totale erogato rispetto ad un programma standard) non ha migliorato sul lungo termine le prestazioni fisiche funzionali rispetto ad un programma di cura standard di minore intensità in pazienti che hanno richiesto ventilazione meccanica in TI per almeno 5 giorni. I pazienti ricevevano fino a 28 giorni di un programma intenso di RP con 30 minuti in TI e 60 minuti nel reparto medico, in ambulatorio o a casa. Varie possono essere le ragioni dei risultati ottenuti: 1) i pazienti in studio erano mediamente giovani, quasi tutti in condizioni di normalità o di benessere prima del catastrofico evento in TI (solo 5 pazienti erano BPCO e tutti provenivano da casa) quindi ben lontani da popolazioni di pazienti con pregresse patologie croniche più prone a devastanti peggioramenti sulla funzione muscolare già compromessa; 2) durante l'evento critico vi è eterogeneità

dei pazienti con debolezza acquisita in TI; un programma intensivo di RP può infatti avere effetti diversi se applicato su pazienti solo decondizionati o su pazienti con severi danni muscolari; 3) la durata del programma di RP potrebbe non essere stata sufficiente a migliorare la funzionalità fisica; 4) molti pazienti sono stati trasferiti in un *setting* diverso ed il successo dei programmi intensivi potrebbe dipendere da una migliore integrazione con le cure ricevute in strutture successive; 5) l'intervento non ha incluso componenti importanti come la terapia occupazionale e la logopedia. È quindi chiaro che l'effetto delle RP può dipendere dalla struttura, dai tempi, dalla durata, dalla qualità della attività di *training* proposta o dalla qualità di educazione proposta. Comprendendo meglio la natura della malattia critica acuta potremmo quindi meglio investire nelle risorse spese per la riabilitazione. È ragionevole pensare che esistano popolazioni particolari (come pazienti con patologie croniche e con fattori aggravanti) che possano maggiormente giovare di tali programmi e quindi influenzare l'assorbimento di risorse e adesione al programma stesso. Lo studio ci fa capire come sia ormai impensabile parlare di programmi di riabilitazione "standardizzati" senza tener conto delle reali e attuali condizioni del paziente. Cioè, anche per la RP si deve sempre più parlare di riabilitazione "personalizzata" basata su adeguate misure funzionali, di disabilità e di partecipazione utilizzando, ove possibile, algoritmi che permettano di erogare solo ciò che serve, per il tempo che serve e con la frequenza che serve. Sono necessari quindi studi che: 1) meglio stratifichino i pazienti che possono giovare di tali specifici programmi



Michele Vitacca

*Pneumologia Riabilitativa, ICS
Maugeri IRCCS Lumezzane (Bs)*



Michele Vitacca
michele.vitacca@icsmaugeri.it