

una accurata stadiazione del mediastino è fondamentale per assicurare la migliore strategia terapeutica. Le linee guida raccomandano l'utilizzo di metodiche invasive per stadiazione del mediastino quando vi sia evidenza di linfonodi ingranditi alla TC o con captazione PET significativa. Purtroppo non è infrequente il riscontro patologico di N2 non sospettabili sulla base della stadiazione con PET e TC.

Lo studio di Shingyoji ³ ha indagato con EBUS-TBNA l'incidenza di metastasi linfonodali mediastiniche in pazienti con tumore del polmone con TC e PET negative e con parametro T dall'1b al 3.

Dei 113 pazienti arruolati 20 avevano metastasi N2 nei linfonodi mediastinici e 7 di queste sono state rilevate con EBUS-TBNA. La sensibilità della metodica è stata bassa (35%), ma il valore predittivo negativo è stato buono (87,7%). In 3 dei casi non rilevati con EBUS si trattava di linfonodi non raggiungibili dalle vie respiratorie (3a, 5 e 8R). I restanti 10 erano falsi negativi.

Non è stata rilevata una correlazione fra istologia e malattia N2, mentre l'incidenza era significativamente più elevata in pazienti con incremento di CEA e CA19-9.

Questo studio conferma come l'incidenza di localizzazioni linfonodali mediastiniche non sia basso anche in pazienti con TC e PET negative e come la stadiazione sistematica con EBUS-TBNA sia la metodica di scelta in questi casi.

Bibliografia

- 1 Pajares V, Puzo C, Castillo D, et al. *Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial.* *Respirology* 2014;19:900-6.
- 2 Deslee G, Klooster K, Hetzel M, et al. *Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial.* *Thorax* 2014;69:980-6.
- 3 Shingyoji M, Nakajima T, Yoshino M, et al. *Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer.* *Ann Thorac Surg* 2014;98:1762-7.

Pneumopatie Infiltrative Diffuse e Patologia del Circolo Polmonare

Di seguito vi proponiamo un riassunto di tre studi pubblicati lo scorso anno. Molti altri lavori di grande interesse sono stati pubblicati lo scorso anno nel campo delle pneumopatie infiltrative diffuse e della patologia del circolo polmonare che in questa breve revisione, limitata ad un numero massimo di tre studi, non ci è possibile citare.

Al congresso ATS/ERS tenutosi a San Diego in Maggio 2014 sono stati presentati in anteprima assoluta e contemporaneamente pubblicati on-line sul *New England Journal of Medicine* due lavori scientifici destinati a cambiare definitivamente l'approccio terapeutico della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF), lo studio ASCEND ¹ e gli studi INPULSIS 1 e INPULSIS 2 ². In seguito alla pubblicazione dei risultati scientifici di questi studi negli Stati Uniti due farmaci sono stati approvati con indicazione al trattamento della IPF: il pirfenidone ed il nintedanib (BIBF 1120). In Europa ed in Italia resta prescrivibile il pirfenidone, che era già stato approvato sulla base dei risultati positivi ottenuti con gli antecedenti studi di fase III (SHIONOGHI e CAPACITY 004 e 006), mentre il nintedanib è al momento prescrivibile solo nei centri partecipanti al programma di uso compassionevole (*Named Patient Use* - NPU) previa autorizzazione nominale da parte del Comitato Etico Locale.

Di grande interesse speculativo un terzo lavoro, pubblicato anche questo sul *New England Journal of Medicine*, che definisce il ruolo patogentico delle cellule dendritiche plasmocitoidi e possibili biomarcatori della sclerosi sistemica che correlano con il grado di fibrosi e con la presenza di ipertensione polmonare.

Uno studio di fase III con Pirfenidone per i pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica

Lo studio ASCEND ¹ è stato condotto negli Stati Uniti su 555 pazienti trattati per 52 settimane con pirfenidone/placebo (randomizzazione 1/1), ed ha documentato una riduzione statisticamente significativa ($p = 0,001$) del 47,9% (46 pazienti trattati [16,5%] vs. 88 placebo [31,8%]) nelle progressioni di malattia (definite come riduzione della CVF $\geq 10\%$ o morte). La curva di andamento temporale della CVF alla cinquantaduesima settimana rilevava un declino di 164 ml nel gruppo trattato e di 280 ml nel gruppo placebo (differenza assoluta = 116 ml; relativa = 41,5% $p < 0,001$). Tra gli obiettivi secondari dello studio sono stati dimostrati un minor deterioramento del test del cammino (misurato come decremento



Sara Tomassetti

U.O. Pneumologia, Ospedale
G.B. Morgagni, Forlì



Sara Tomassetti
s.tomassetti@ausl.flo.it

di oltre 50 metri percorsi o morte; 72, 25,9% pazienti trattati vs 99, 35,7% placebo) e una riduzione del rischio relativo di progressione di malattia o morte (HR = 0,57 (95% CI, 0,43-0,77; $p < 0,001$). Il protocollo ASCEND prevedeva inoltre, come analisi pre-specificata dello studio, la valutazione della mortalità nell'intera coorte dei pazienti trattati negli studi ASCEND, CAPACITY 004 e CAPACITY 006 (1.247 pazienti). L'analisi ha documentato per la prima volta una riduzione della mortalità a un anno rispetto al placebo del 48% per qualunque causa (HR = 0,52; 95% CI, 0,31 a 0,87; $p = 0,01$) e del 68% per IPF (HR = 0,32; 95% CI, 0,14 a 0,76; $p = 0,006$).

Efficacia e sicurezza del Nintedanib nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica

In questo lavoro scientifico Richeldi et al.² hanno riportato i risultati di due studi di fase III randomizzati e controllati in doppio cieco (INPULSIS 1 e INPULSIS 2). I due trial di fase III hanno confermato il risultato di un precedente trial di fase II (TOMORROW) sull'efficacia nel ridurre il declino funzionale della malattia. INPULSIS è stato condotto su un totale di 1.066 pazienti, trattati per 52 settimane, alla dose di 150 mg due volte al dì, con una randomizzazione farmaco/placebo di 3/2. Il vantaggio in termini di declino annuale della FVC nei pazienti trattati rispetto al placebo è stato di 123 ml (95% CI 77,7 a 172,8; $p < 0,001$) e 93,7ml (95% CI, 44,8 a 142,7; $p < 0,001$), rispettivamente nello studio INPULSIS 1 e nello studio INPULSIS 2. Un importante end-point secondario dello studio era la valutazione dell'intervallo di tempo "libero" da esacerbazione acuta (AE) di malattia. Nell'INPULSIS 1 non è stato documentato alcun beneficio (HR 1,15; 95% CI, 0,54 a 2,42; $p = 0,67$), mentre nell'INPULSIS 2 i risultati hanno documentato una riduzione delle AE statisticamente significativa (0,38; 95% CI, 0,19 a 0,77; $p = 0,005$). Lo studio non è stato disegnato per valutare l'impatto sulla mortalità e non vi sono pertanto al momento dati che documentino un impatto significativo del farmaco sulla mortalità per IPF. L'evento avverso farmaco relato più frequente è la diarrea che si verifica nel 62,4% dei pazienti ed è nella maggior parte dei casi di entità lieve-moderata.

Biomarcatori della Sclerosi Sistemica: analisi proteomica e CXCL4

In questo elegante studio gli autori dimostrano che le cellule dendritiche plasmacitoidi e l'espressione di CXCL4 hanno un ruolo patogenetico cardine nella Sclerosi Sistemica (SS) e che i livelli di CXCL4 correlano sia il grado di fibrosi che la comparsa e la progressione di ipertensione arteriosa polmonare, due caratteristiche cliniche importanti di questa patologia sistemica³.

È stato analizzato l'intero proteoma e sono state isolate e studiate le cellule dendritiche plasmacitoidi da 779 pazienti con sclerosi sistemica (di cui 462 con malattia limitata e 317 con malattia diffusa), 256 controlli sani, 109 pazienti affetti da LES (*systemic lupus erythematosus*) e 93 pazienti affetti da spondilite anchilosante e fibrosi epatica. L'analisi dell'intero proteoma ha mostrato che CXCL4 è il biomarker predominante secreto dalle cellule dendritiche plasmacitoidi nella sclerosi sistemica. Il livello medio (SD) di CXCL4 circolante in pazienti con sclerosi sistemica era 25.624 ± 2652 pg/ml, significativamente più alto rispetto al livello di controlli sani ($92,5 \pm 77,9$ pg/ml), del (1.346 ± 1.011 pg/ml), della spondilite anchilosante (1.368 ± 1.162 pg/ml), e della fibrosi epatica (1.668 ± 1.263 pg/ml). Il livello sierico di CXCL4 correla significativamente con l'interessamento cutaneo, con il grado di fibrosi polmonare e di ipertensione arteriosa polmonare. Tra le chemochine, solo CXCL4 predice il rischio di progressione della sclerosi sistemica.

Bibliografia

- 1 King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:1172. Erratum in: *N Engl J Med* 2014;370:1172.
- 2 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
- 3 van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014;370:433-43.