

Trapianto di polmone nella BPCO: CON

Lung transplant in COPD: CON

Essendo la BPCO la patologia che pone indicazione al trapianto in circa un 1/3 dei casi del Registro Internazionale¹, può sembrare originale un contributo “contro” il trapianto polmonare per tale patologia.

Rimane aperta la domanda circa il reale beneficio del trapianto in termini di maggiore sopravvivenza per il singolo paziente che si rivolge a noi per una valutazione trapiantologica.

Se consideriamo però il progredire spesso lento della malattia^{2,3} ed un ridotto rischio di mortalità anche in presenza di una significativa sintomatologia, rimane aperta la domanda circa il reale beneficio del trapianto in termini di maggiore sopravvivenza per il singolo paziente che si rivolge a noi per una valutazione trapiantologica.

Inoltre, considerando i dati sui pazienti sopravvissuti dopo 1 anno dal trapianto (eliminando pertanto i fattori di rischio di mortalità precoce), la sopravvivenza mediana per i riceventi affetti da BPCO è, tra le diverse patologie che pongono indicazione al trapianto, quella peggiore, di 6,8 anni, equivalente alla sopravvivenza dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e notevolmente inferiore ai 10,4 anni per quelli con fibrosi cistica, ma anche agli 8,6 anni per chi è affetto da deficit di α 1-antitripsina. Tale dato è verosimilmente correlato all'età più avanzata dei pazienti con BPCO e alla presenza di più frequenti comorbidità⁴.

Quindi, stiamo facendo il bene del paziente che stiamo valutando quando gli proponiamo l'inserimento in lista d'attesa per il trapianto?

Studi pubblicati in anni anche abbastanza recenti non avevano evidenziato un chiaro beneficio del trapianto nei pazienti con BPCO⁵. In un importante studio del 2008 Thabut et al.⁶ hanno quindi svilup-

pato modelli parametrici per simulare la sopravvivenza dei pazienti con BPCO in lista d'attesa e dopo trapianto, per individuare il beneficio del trapianto in termini di sopravvivenza. Nel costruire tali modelli gli autori hanno utilizzato il database del Registro USA UNOS (United Network for Organ Sharing), contenente i dati di 8182 pazienti inseriti in lista d'attesa di trapianto per BPCO tra il 1986 e il 2004. Essi hanno così evidenziato che solo il 50,1% dei sottoposti a trapianto monopolmonare e il 63,7% di quelli sottoposti a bipoimmonare otterrebbe un beneficio dal trapianto (sopravvivenza mediana con il trapianto maggiore di quella senza trapianto). Inoltre per i pazienti sottoposti a trapianto monopolmonare, solo il 22,3% guadagnerebbe 1 anno o più di vita, il 43% guadagnerebbe o perderebbe meno di 1 anno, mentre il 34,7% perderebbe 1 anno o più. Per quelli sottoposti ad un bipoimmonare il 44,6% guadagnerebbe 1 anno o più, il 29,4% guadagnerebbe o perderebbe meno di 1 anno e il 26% perderebbe 1 anno o più.

In aggiunta al tipo di procedura, il FEV₁ è risultato il parametro funzionale maggiormente in grado di individuare il beneficio in termini di sopravvivenza. Per esempio quasi l'80% dei pazienti con FEV₁ <16% ma solo l'11% di quelli con FEV₁ >25% hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza di almeno 1 anno, anche con un trapianto bipoimmonare.

Lo studio ha perciò confermato che i parametri fino ad allora utilizzati per definire il corretto “timing” per l'inserimento in lista d'attesa per i pazienti affetti da BPCO necessitassero di essere ridefiniti.

Sulla base di tali simulazioni è stato quindi proposto un modello matematico, comprendente parametri clinici e strumentali, che potesse predire per il singolo paziente la probabilità di mortalità in base alla storia naturale di malattia o con un trapianto mono o bipoimmonare, ottenendo



Tiberio Oggionni (foto)
Patrizio Vitulo*

SC Pneumologia, Fondazione
IRCCS Policlinico San Matteo,
Pavia; * SC Pneumologia, ISMETT,
Palermo



Tiberio Oggionni
SC Pneumologia, Fondazione
IRCCS Policlinico San Matteo
p.le Golgi, 19
27100 Pavia
t.oggianni@smatteo.pv.it

pertanto un risultato in termini di mesi “probabilmente” guadagnati o persi con il trapianto. Studi di validazione di tale modello matematico non sono però ad oggi disponibili.

È pur vero che, successivamente agli anni a cui si riferisce lo studio di Thabut, dal 2006 presso tutti i Centri Trapianto è stato adottato, per migliorare il corretto timing al trapianto per i pazienti con BPCO, lo score multiparametrico proposto da Celli, il BODE (body mass index, airway obstruction, dyspnoea, exercise capacity) index⁷, associato ad altri parametri prognostici (ospedalizzazione per esacerbazione con ipercapnia acuta, ipertensione polmonare, FEV₁ e DLco inferiori al 20% del teorico o distribuzione omogenea dell'enfisema)⁸.

Comunque ad oggi un solo studio retrospettivo su 54 pazienti ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza mediana con il trapianto per quelli con un BODE score ≥ 7 , quindi supportando l'utilità del BODE index nella selezione dei candidati a trapianto. Peraltro però anche in questo studio solo due terzi circa dei pazienti è sopravvissuto di più con il trapianto rispetto a quanto atteso sulla base del BODE score⁹.

Un fattore che probabilmente dovrà essere valutato è la disponibilità crescente di tecniche di riduzione di volume polmonare per via broncoscopica, che potrebbero allungare la sopravvivenza dei pazienti con BPCO e posticipare l'inserimento in lista d'attesa o renderlo non “consigliabile”.

Un altro fattore che probabilmente nei prossimi anni dovrà essere valutato è anche la disponibilità crescente di tecniche di riduzione di volume polmonare per via broncoscopica, che potrebbero allungare la sopravvivenza dei pazienti con BPCO e quindi posticipare l'inserimento in lista d'attesa o renderlo non “consigliabile” in considerazione dell'aumento dell'età del paziente.

Per contro occorre segnalare che negli Stati Uniti dal 2005 e in altri Paesi più recentemente è stata introdotta una diversa modalità di allocazione degli organi, il LAS (*Lung Allocation Score*)¹⁰, che assegna gli organi principalmente sulla base del beneficio del trapianto nel primo anno, ottenuto dalla differenza in termini di sopravvivenza ad un anno con e senza il trapianto. Con il sistema LAS i polmoni vengono preferibilmente assegnati ai pazienti con malattia più avanzata o più rapidamente progressiva, che presentano un significativo rischio di mortalità nell'anno successivo. Poiché la maggior parte dei pazienti con BPCO presenta una sopravvivenza a breve termine favorevole in assenza di trapianto, essi generalmente ricevono uno score di relativamente bassa priorità nell'ambito del LAS. Infatti il LAS mediano del gruppo diagnostico A che comprende principalmente i pazienti con BPCO è il più basso di tutte le categorie diagnostiche utilizzate in questo sistema di allocazione¹¹. Nel 2008 più dell'80% dei pa-

zienti in lista d'attesa nel gruppo diagnostico A avevano un LAS < 35 confrontato con il 23% dei pazienti nel gruppo diagnostico D (patologie fibrosanti polmonari)¹². Come conseguenza del cambiamento di priorità, si è osservata una riduzione del 20% della percentuale dei trapianti effettuati per BPCO ed un incremento del 38% della percentuale dei trapianti per fibrosi polmonare idiopatica (IPF) dall'introduzione del sistema LAS. Nel 2007 l'IPF ha soppiantato la BPCO come principale indicazione al trapianto polmonare negli Stati Uniti¹².

In Italia il LAS non è stato introdotto, ma la stessa tendenza a privilegiare nell'assegnazione degli organi altre patologie che presentano un maggior rischio di mortalità nel breve termine è presente anche nel nostro Paese. Pertanto nella definizione del timing al trapianto per i pazienti con BPCO occorrerà in futuro prevedere un allungamento dei tempi di attesa del trapianto per tali pazienti.

Mentre per alcuni pazienti affetti da BPCO il trapianto è in grado di aumentarne la sopravvivenza per altri sarebbe meglio seguirne la progressione di malattia, utilizzando tutta la disponibilità di presidi farmacologici-endoscopici-riabilitativi.

Quindi, in conclusione, mentre per alcuni pazienti affetti da BPCO il trapianto è in grado di aumentarne la sopravvivenza, soprattutto in presenza di un BODE index ≥ 7 e privilegiando il trapianto bipolmonare, per altri sarebbe meglio seguirne la progressione di malattia, utilizzando tutta la disponibilità di presidi farmacologici-endoscopici-riabilitativi.

La valutazione deve essere perciò necessariamente individuale, tenendo conto inoltre dei probabili tempi di attesa presso ogni singolo centro.

Bibliografia

- Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2013; focus theme: age*. J Heart Lung Transplant 2013;32:965-78.
- Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al.; for the ECLIPSE Investigators. *Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD*. N Engl J Med 2011;365:1184-92.
- Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al.; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. *Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:44-52.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al.; International Society of Heart and Lung Transplantation. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012*. J Heart Lung Transplant 2012;31:1073-86.
- Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, et al. *Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit*. J Heart Lung Transplant 2006;25:75-84.
- Thabut G, Ravaut P, Christie J, et al. *Determinants of the*

survival benefit of lung transplantation in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1156-63.

7 Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.

8 Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al.; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.

9 Lahzami S, Bridevaux PO, Soccia PM, et al. *Survival impact of lung transplantation for COPD*. *Eur Respir J* 2010;36:74-80.

10 Egan TM, Kotloff RM. *Pro/Con debate: lung allocation should be based on medical urgency and transplant survival and not on waiting time*. *Chest* 2005;128:407-15.

11 Yusen RD, Shearon TH, Qian Y, et al. *Lung transplantation in the United States, 1999-2008*. *Am J Transplant* 2010;10(4 Pt 2):1047-68.

12 McCurry KR, Shearon TH, Edwards LB, et al. *Lung transplantation in the United States, 1998-2007*. *Am J Transplant* 2009;9(4 Pt 2):942-58.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

6TH

INTERNATIONAL MEETING ON PULMONARY RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS

**MILAN - ITALY
FEBRUARY
27-28, 2015**

ORGANIZING SECRETARIAT
Victory Project Congress
Via C. Poma, 2
20129 Milan, Italy
Tel. +39 02 89 05 35 24
Fax +39 02 20 13 95
info@victoryproject.it



MAIN TOPICS

RARE CONDITIONS OF COMMON LUNG DISEASES

PULMONARY HYPERTENSION AND AROUND

HOT TOPICS IN RARE PULMONARY DISEASES AND ORPHAN DRUGS

RARE DISEASES IN ITALY: TIME FOR A NEW PERSPECTIVE

IPF AND AROUND: WHERE WE ARE AND WHERE WE ARE GOING TO

PRESIDENT

Sergio Harari (Milan, Italy)

SCIENTIFIC COMMITTEE

Francesco Blasi (Milan, Italy)

Harold Collard (San Francisco, CA – USA)

Vincent Cottin (Lyon, France)

Marc Humbert (Le Kremlin-Bicêtre, France)

Marco Matucci Cerinic (Florence, Italy)

Gérald Simonneau (Le Kremlin-Bicêtre, France)

Carlo Vancheri (Catania, Italy)

Athol Wells (London, UK)

ABSTRACT SUBMISSION DEADLINE: DECEMBER 12, 2014
WWW.ILPOLMONE.IT