

Progetti innovativi per le malattie rare

Fattori prognostici predittivi di risposta al trattamento delle pneumopatie infiltrative diffuse (PID)

Sara Tomassetti

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, AOU Careggi, Firenze - Medicina polmonare, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì

Abstract

BACKGROUND: Le PID sono un gruppo eterogeneo di malattie polmonari rare per le quali oggi esistono limitate opzioni terapeutiche. La più frequente è la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), una patologia letale che viene tratta con farmaci ad alto costo (antifibrotici) che permettono di rallentare la progressione di malattia. L'indicazione all'uso di tali farmaci potrebbe essere ampliata in un futuro prossimo, sulla base dei risultati di recenti TRIAL clinici che hanno dimostrato come gli antifibrotici siano efficaci nel rallentare anche la progressione di altre PID fibrosanti. Tuttavia molti aspetti relativi alla efficacia terapeutica ed alle indicazioni restano da chiarire. Gli antifibrotici rallentano la progressione delle PID fibrosanti in pazienti che già trattati con regimi alternativi agli antifibrotici con documentata progressione nonostante terapia¹ ed in pazienti con PID non classificabile². Tuttavia anche i trattamenti convenzionali (steroidi ed immunosoppressori) si sono rivelati efficaci come terapia di prima linea in una proporzione variabile di pazienti valutati in studi per lo più retrospettivi. Nessuno studio ha mai valutato l'importanza degli aspetti anatomopatologici e molecolari su tessuto nel predire la risposta terapeutica, ma grazie alla recente introduzione della criobiopsia transbronchiale³, si apre la possibilità di avere dati istologici che in passato erano difficili da ottenere. In conclusione ad oggi resta da chiarire quali siano i fattori predittivi della risposta ai regimi terapeutici convenzionali e quindi l'indicazione all'inizio di una eventuale linea di terapia con antifibrotici ab initio.

OBIETTIVI: L'obiettivo primario dello studio è individuare i predittori di risposta al trattamento standard (antifibrotici per la IPF; steroidi associati ad immunosoppressori per le altre PID fibrosanti). Obiettivi secondari: 1) individuazione di predittori di evolutività delle PID (distinzione tra pazienti rapidi e lenti progressori); 2) ridefinizione dei criteri di progressione di PID; 3) ridefinizione degli attuali criteri diagnostici (individuazione di endotipi e fenotipi comuni alle attuali categorie diagnostiche).

METODO: studio pragmatico (real life), di coorte, prospettico, multicentrico. Variabili prese in esame: funzionalità polmonare (%FVC e %DLco), dati clinico demografici (età, genere, fumo, esposizione, familiarità), dati laboratoristici (autoimmunità, precipitine, LDH, KL-6), mutazioni geniche (telomeri, MUC5B), presenza di pattern UIP (radiologico o istologico su criobiopsia), reperti anatomopatologici ancillari (granulomi, infiltrato linfoide, fibrosi bronchiolocentrica, bridgingfibrosis - criobiopsia), marcatori molecolari tissutali su criobiopsia (tenascina, laminina, CK8-18, CK 5-6, p16, p21, HSP-27, alfa-sma, MUC5B, MUC5AC, CD-68, cat K, PDL-1).

Trattamento standardizzato con antifibrotici per i pazienti con diagnosi di IPF e steroidi combinati ad immunosoppressori nelle altre PID fibrosanti.

RILEVANZA DELLO STUDIO: Lo studio è volto ad identificare quali pazienti affetti da IPF o PID fibrosanti abbiano maggiore probabilità di risposta terapeutica agli attuali regimi di trattamento. L'identificazione del paziente "responder" permetterebbe di chiarire l'indicazione all'utilizzo dei farmaci attualmente usati come terapia di prima linea consentendo una migliore selezione dei pazienti. Questo eviterebbe di esporre i pazienti ai rischi ed ai costi di terapie inefficaci migliorando l'appropriatezza prescrittiva di farmaci potenzialmente dannosi e ad elevato costo.

NETWORK: studio multicentrico che vedrà coinvolti i centri MALATTIE RARE della regione Toscana ed i principali centri esperti a livello nazionale. Sarà possibile avvalersi di un apporto esterno per le indagini genetiche (Prof. D Schwartz, University of Colorado, CO, USA) e per l'anatomia patologica (Prof. TV Colby, Scottsdale, AZ, USA).

RICADUTE ORGANIZZATIVE: Lo studio consentirà una uniformazione dell'approccio terapeutico ai pazienti affetti da IPF e PID fibrosanti, la creazione di una biobanca e di un database clinico-radiologico prospettico che potrà permettere in futuro ai centri coinvolti di fruire di dati propriamente controllati e standardizzati. L'obiettivo della creazione di una banca dati che risponda a standard qualitativi sufficienti a garantirne la fruibilità per progetti di ricerca è di prioritaria importanza nell'ottica della partecipazione alle reti locali, regionali, nazionali ed internazionali delle malattie rare.

1. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.
2. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019.
3. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745-52.

