



Fibrosi polmonare idiopatica*

Sfide e opportunità per il clinico e il ricercatore

Jeffrey J. Swigris, DO; Ware G. Kuschner, MD, FCCP; Jennifer L. Kelsey, PhD;
Michael K. Gould, MD, MS, FCCP

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare interstiziale inesorabilmente progressiva e tipicamente fatale. In aggiunta alla sua storia naturale e prognosi grave, tre aspetti della IPF sfidano i clinici ed i ricercatori: (1) i recenti cambiamenti nel contesto concettuale e nella definizione della IPF complicano l'interpretazione delle precedenti ricerche cliniche; (2) mentre la maggior parte dei pazienti con sospetta IPF non si sottopongono a biopsia polmonare chirurgica, le definizioni cliniche che non comprendono criteri biopistici non si sono rese valide prospettivamente; e (3) i trattamenti disponibili non sembrano essere efficaci. Per ottimizzare l'assistenza clinica e facilitare la ricerca, un obiettivo maggiore della ricerca sulla IPF dovrebbe essere quello di sviluppare un valido insieme di criteri diagnostici e prognostici. Gli studi hanno dimostrato il valore diagnostico della TC ad alta risoluzione e hanno identificato importanti parametri prognostici; alcune di queste osservazioni attendono conferma prospettica. Mentre i precedenti studi sulla terapia sono stati limitati dal piccolo numero dei campioni, dalla mancanza del gruppo controllo con placebo e dalla poca attenzione ai risultati incentrati sui pazienti, uno studio recente sull'interferone γ -1b ha dimostrato la fattibilità di uno studio clinico multicentrico, a larga scala sulla IPF. In questo articolo discutiamo come il superamento di queste sfide nella ricerca della IPF consentirà ai futuri ricercatori di condurre studi osservazionali ben disegnati e studi clinici, i cui importanti risultati favoriranno le nostre conoscenze sulla IPF, la sua gestione ed il suo impatto nella vita dei pazienti.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:39-47)

Parole-chiave: interstiziale; malattie polmonari; fibrosi polmonare

Abbreviazioni: CC = scelta del clinico; ES = equilibrio stratificato; HRCT = TC ad alta risoluzione; IIP = polmonite interstiziale idiopatica; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; NSIP = polmonite interstiziale non specifica; OR = odds ratio; PPV = valore predittivo positivo; UIP = polmonite interstiziale usuale

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare interstiziale caratterizzata da progressiva fibrosi parenchimale e riduzione della ventilazione. Alcuni studi suggeriscono che l'infiammazione non abbia un ruolo patogenetico preminente e

che il danno epiteliale alveolare porta direttamente a fibrosi polmonare, il che potrebbe forse spiegare perché la terapia convenzionale con corticosteroidi e farmaci citotossici sia raramente efficace.¹ La prognosi è scarsa; la sopravvivenza media riferita è inferiore a 3 anni.

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Swigris), Stanford University, Stanford; Veterans Affairs Palo Alto Health Care System (Dott. Kuschner e Gould), Palo Alto; Division of Epidemiology (Dott. Kelsey), Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

Il Dott. Swigris ha ricevuto un finanziamento dal National Institutes of Health Institutional Training Grant (T32 HL07948-01A1).

Il Dott. Gould ha ricevuto il riconoscimento Advanced Research Career Development Award dal VA Health Services Research and Development Service.

Le opinioni presentate in questo articolo sono quelle degli autori

e non coincidono necessariamente con quelle del Department of Veterans Affairs.

Manoscritto ricevuto il 23 marzo 2004; revisione accettata il 7 giugno 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Jeffrey J. Swigris, DO, Stanford University Medical Center, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, MC5236, Room #3143, 300 Pasteur Dr, Stanford, CA 94305-5236; e-mail: jswigris@stanford.edu

(CHEST 2005; 127:275-283)

In questo articolo riesaminiamo alcune delle sfide che presenta la IPF per i clinici ed i ricercatori. Prima, descriveremo brevemente le modifiche storiche nella nomenclatura delle polmoniti interstiziali idiopatiche (IIP). Mostriamo come queste modifiche, che comprendono anche quelle nate dal riconoscimento della polmonite interstiziale non specifica (NSIP), abbiano alterato la percezione della IPF e complicato l'interpretazione della ricerca clinica precedente. Successivamente, sottolineeremo specifiche sfide e discuteremo le opportunità di ricerca in ambito diagnostico, prognostico e terapeutico e suggeriremo delle direttive per le ricerche cliniche future.

SFIDE RELATIVE ALLA NOMENCLATURA

Una nomenclatura potenzialmente confondente e il continuo cambiamento rendono difficile l'interpretazione degli studi precedenti e ostacola l'efficace comunicazione su pazienti con IPF. La IPF appartiene ad un gruppo di malattie polmonari interstiziali (IIP) correlate, ma distinte. Mentre la maggior parte delle IIP si presentano in modo simile, ciascuna ha un pattern istopatologico singolare, il che mette le basi per la loro classificazione attuale.²

Un comitato internazionale multidisciplinare ha proposto questo sistema di classificazione standardizzato² che comprende sette malattie: (1) IPF, (2) NSIP, (3) polmonite criptogenica organizzata, (4) polmonite interstiziale acuta, (5) malattia polmonare interstiziale associata a bronchiolite respiratoria, (6) polmonite interstiziale desquamativa e (7) polmonite interstiziale linfoide. Mentre i membri del comitato concordano che gli aspetti istologici distinguono queste malattie meglio di altri criteri diagnostici, sottolineano l'importanza di integrare tutte le informazioni disponibili, cliniche, radiologiche e istologiche per raggiungere una corretta diagnosi finale.

I membri del comitato affermano che l'identificazione o l'esclusione della IPF dovrebbe essere il primo passo nella valutazione diagnostica del paziente che si presenta con una malattia polmonare parenchimale diffusa, a causa della sua peggiore prognosi. Se la TC del torace ad alta risoluzione non mostra i tipici reperti della IPF, il comitato consiglia l'esecuzione di una biopsia polmonare chirurgica, a meno che questa sia controindicata. Si sottolinea l'importanza di usare una terminologia precisa per distinguere la diagnosi clinica/radiologica/istologica (per esempio IPF) dal corrispondente aspetto del danno polmonare (per esempio polmonite interstiziale usuale [UIP]).

Nonostante gli sforzi per attuare una fraseologia uniforme, si stanno già creando nuovi termini per la

IPF. Per esempio, forse nel tentativo di enfatizzare il fatto che è stata eseguita una biopsia, vari ricercatori hanno adottato il termine ridondante UIP/IPF o (IPF/UIP) per pazienti con UIP confermata dalla biopsia. Una caratteristica essenziale dello schema di classificazione attuale è che, per un paziente sottoposto a biopsia polmonare, la diagnosi di IPF implica la presenza del pattern UIP in almeno uno dei preparati istologici.³ Il pericolo è che il termine UIP/IPF venga applicato a casi di IPF nei quali non è stata eseguita la biopsia, il che suggerisce un livello di certezza diagnostica che può non essere assicurato.

Per i casi di fibrosi polmonare in cui le cause note sono state escluse, si accetta il termine IPF come termine di base, aggiungendo altre parole-chiave, in relazione a come è stata fatta la diagnosi (Tabella 1). Per esempio, se un paziente con IPF è stato sottoposto a *biopsia polmonare*, si usa il termine IPF confermata istologicamente; per pazienti con IPF non sottoposti a biopsia, si usa il termine *IPF clinica*. Quando si parla in termini generali di pazienti con condizioni sottostanti che giustificano la loro fibrosi polmonare si preferisce il termine *fibrosi polmonare da causa nota*. Quando ci si riferisce alla presenza di pattern istologico di UIP nella biopsia polmonare in questi pazienti si raccomanda il termine *aspetto UIP da causa nota*. I termini di correlazione in casi specifici, come nell'artrite reumatoide, sono fibrosi polmonare associata ad *artrite reumatoide e pattern UIP associato ad artrite reumatoide*.

Purtroppo, gli schemi di classificazione precedenti non comprendevano il termine UIP, il che induceva molti ad utilizzare il termine UIP (che era compreso negli schemi) per indicare una diagnosi sommaria. Come risultato, molti pazienti con sospetto di IPF, compresi quelli non sottoposti a biopsia polmonare, sono stati etichettati come affetti da UIP. Inoltre, molti pazienti con malattie che giustificavano la presenza di aspetto UIP nella biopsia polmonare sono stati erroneamente etichettati come affetti da IPF.

Tabella 1—Terminologia relativa alla IPF e NSIP*

Diagnosi sommaria di IIP	Terminologia per l'istologia	Terminologia utilizzata in relazione alla diagnosi sommaria
IPF		
Biopsia eseguita	Pattern UIP	IPF confermata biotipicamente
Biopsia non eseguita	N/A	IPF clinica
NSIP (come nell'IIP, implica causa ignota)	Pattern NSIP	Malattia NSIP

*N/A = non applicabile.

Di conseguenza, gli studi precedenti sulla IPF dovrebbero essere interpretati con cautela. A causa della terminologia confondente e dell'imprecisione dei vecchi sistemi di classificazione, alcuni partecipanti a questi studi avevano malattie diverse dalla IPF. Comprendendo soggetti con queste malattie (p. es. fibrosi polmonare associata a malattia connettivale o NSIP) si ottenevano conclusioni estremamente ottimiste relativamente alla risposta al trattamento e alla prognosi e quasi certamente si distorcevano i dati epidemiologici sulla IPF.

SFIDE RELATIVE ALLA SCOPERTA DELLA NSIP

Un motivo per cui gli schemi di classificazione sono stati superati è la scoperta della NSIP. La presenza della NSIP complica il disegno dei nuovi studi e, come la nomenclatura, crea delle sfide nell'interpretazione dei precedenti studi di pazienti con IPF. Katzstein e Fiorelli⁴ hanno descritto nel 1994 la NSIP come un pattern di danno polmonare "non specifico" che consiste nell'infiammazione e fibrosi di vario grado e non soddisfa i criteri per l'aspetto istologico delle altre IPF. In accordo con il più recente schema di classificazione, la NSIP connota sia un pattern di danno polmonare che una particolare IIP. Per complicare le cose, così come il pattern UIP non è specifico per la IPF, il pattern NSIP non è specifico per la NSIP (la malattia).⁴

Molti pazienti con pattern NSIP sia con causa identificabile (si parla di pattern NSIP da causa nota) sia senza (si parla di malattia NSIP) rispondono alla terapia corticosteroidica con stabilizzazione o miglioramento (Tabella 1). La sopravvivenza in molti pazienti con pattern NSIP da causa nota oppure no è marcatamente migliore di quella dei pazienti affetti da IPF.^{5,6}

Sebbene la NSIP sia stata descritta nel 1994, soltanto dal 1998, quando la NSIP ha avuto un consenso universale come entità clinico-patologica distinta, questa differenza nella sopravvivenza è stata notata. Prima (cioè prima della scoperta della NSIP) era stato definito ampiamente un pattern UIP che comprendeva un ampio spettro di caratteristiche istologiche, comprese quelle che oggi definiremmo come pattern NSIP. Quando si riscontrava un tale aspetto biptico nell'epoca pre-NSIP, questo, probabilmente sarebbe stato etichettato come UIP e la diagnosi clinica sarebbe stata IPF.

Bjoraker e coll.⁷ sono stati i primi a sottolineare che molti pazienti con diagnosi di IPF nel passato potrebbero avere aspetti istologici compatibili con NSIP piuttosto che UIP. Questi ricercatori hanno riesaminato i preparati istologici di 104 pazienti con diagnosi di IPF tra il 1976 e il 1985. Hanno scoperto

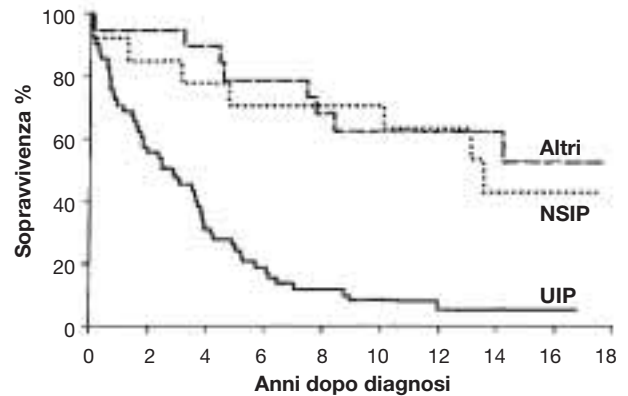


FIGURA 1. Sopravvivenza nei pazienti con IPF (etichettati UIP) in confronto con pazienti con NSIP e altre malattie parenchimali diffuse. Per concessione di Bjoraker e coll.⁷

che il 14% di questi pazienti avevano reperti istologici che soddisfacevano i criteri per la NSIP, ma che erano inizialmente descritti come compatibili con UIP. La sopravvivenza a 5 anni in questi pazienti si avvicinava al 70%, mentre nei pazienti con IPF la sopravvivenza a 5 anni era inferiore al 30% (Figura 1). Studi successivi^{5,6,8,9} hanno trovato il pattern NSIP in 24-36% dei preparati istologici precedentemente interpretati come UIP. Questi studi confermano che la NSIP è una malattia distinta e motiva l'attuale precisa definizione della IPF basata sull'istologia. Inoltre, suggeriscono fortemente che nella maggior parte degli studi precedenti sono probabilmente state arruolate popolazioni eterogenee, comprendendo pazienti con IPF, NSIP e altre malattie interstiziali polmonari.

Flaherty e coll.¹⁰ hanno mostrato che un paziente con pattern UIP in uno o più preparati biptici potrebbe avere campioni dallo stesso lobo (o da un lobo diverso dello stesso polmone) con pattern compatibile con NSIP. Tuttavia, il riscontro del pattern UIP in un preparato biptico, indipendentemente dal pattern riscontrato negli altri, conferisce la stessa prognosi infausta come il riscontro del pattern UIP in tutti i preparati.¹⁰

Katzstein e coll.¹¹ hanno osservato dati simili in un recente studio di preparati biptici e successivamente di espanti autoptici di 21 pazienti con sospetto di IPF. In modo interessante, "zone NSIP-simili" sono state riscontrate nella maggior parte dei preparati, compresi quelli con pattern di UIP. Questi due studi enfatizzano l'importanza di ottenere campioni biptici da più lobi per assicurare la diagnosi più accurata possibile e ridurre gli effetti della variabilità del campione e gli errori. Inoltre, hanno fornito una possibile spiegazione per i casi meno tipici in cui il paziente con pattern istologico di NSIP non risponde alla terapia convenzionale; in

questi pazienti può essere presente un pattern UIP, non identificato dalla biopsia.

La maggior parte degli studi precedenti sulla IPF necessitano di rivalutazione nel contesto delle conoscenze attuali sulla NSIP. Per esempio, molti pazienti in studi precedenti che rispondevano alla terapia con stabilizzazione o miglioramento avevano probabilmente un pattern NSIP (o altri pattern) e non UIP e, di conseguenza, malattia NSIP e non IPF. Così, l'attuale percentuale dei pazienti con IPF che migliorano significativamente con la terapia è, probabilmente, eccessivamente bassa o nulla. Nell'epoca post-NSIP sono necessari dati epidemiologici per la IPF aggiornati ed attendibili. Per esempio, in un registro di malattie polmonari interstiziali frequentemente citato, basato sulla popolazione generale, pubblicato nel 1994 (cioè pre-NSIP), la prevalenza della IPF era di 13-20 casi per 100.000 abitanti.¹² Questi ricercatori hanno spesso affrontato delle difficoltà nella raccolta dei dati epidemiologici: lavorare con certificati di morte (particolarmente imprecisi nei pazienti con IPF), codifiche diagnostiche imprecise ed errori ripetuti. In aggiunta, circa la metà dei pazienti con diagnosi di IPF in questo registro potrebbero avere in realtà qualche altra malattia polmonare diffusa, come la NSIP.^{5,7-9} Per condurre studi che possono portare a dati significativi e conclusioni utili per i pazienti affetti da IPF ed il comportamento clinico della malattia i ricercatori devono escludere attentamente i soggetti con NSIP (e altre diagnosi non IPF) ed analizzarli separatamente dai soggetti con IPF.

SFIDE RELATIVE ALLA DIAGNOSI E ALLA VALUTAZIONE

Biopsia chirurgica: l'attuale "gold standard"

Nella ricerca clinica sulla IPF il primo passo dovrebbe essere assicurarsi che tutti i soggetti studiati siano affetti da IPF. In alcuni studi¹⁴⁻¹⁶ è stato utilizzato il dato del pattern UIP come test di riferimento diagnostico nell'impostazione clinica. Anche se le caratteristiche del pattern UIP sono state delineate in parecchi articoli importanti,^{2,3,17} spesso risulta difficile per gli anatomopatologi meno esperti giungere a questa diagnosi. Talvolta neanche gli esperti concordano sulla presenza di pattern UIP. Per esempio, in uno studio multicentrico¹⁶ che ha esaminato l'utilità della biopsia polmonare nella diagnosi di IPF gli esperti anatomopatologi non erano d'accordo sulla presenza di pattern UIP nel 15% dei casi.

La possibilità che possa esistere più di un pattern di danno polmonare anche all'interno dello stesso lobo aggiunge un ulteriore strato di complessità nel-

Tabella 2—Criteri clinici maggiori e minori per la diagnosi di IPF

Criteri maggiori

Esclusione di altre cause conosciute di malattia polmonare interstiziale, come alcune tossicità da farmaci, esposizioni professionali e malattie del connettivo

Prove di funzionalità respiratoria alterate che includano l'evidenza di un quadro restrittivo (capacità vitale ridotta, spesso con un rapporto FEV₁/FVC aumentato) e alterazione dello scambio di gas (aumento del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno a riposo o durante l'esercizio o della capacità di diffusione del monossido di carbonio ridotta)

Alterazioni reticolari bibasali con minime opacità a vetro smerigliato sulle scansioni HRTC

Assenza alla biopsia transbronchiale o nel BAL di altre caratteristiche che possano supportare una diagnosi alternativa

Criteri minori

Età > 50 anni

Comparsa insidiosa di dispnea o fatica non altrimenti spiegata

Durata della malattia ≥ 3 mesi

Crepiti bibasali, inspiratori (secchi o di tipo a "velcro")

l'ottenere un'accurata diagnosi istologica. Mentre l'ottenimento di preparati bioptici da più lobi riduce la probabilità di errore del campionamento, non risolve la soggettività dell'attuale "gold standard" diagnostico. Nonostante queste sfide, attualmente la diagnosi di IPF più accurata si ottiene in base alla combinazione di dati clinici, radiologici ed istologici.

Criteri diagnostici clinici

Si pensa che per molti pazienti i rischi di una biopsia siano superiori ai potenziali benefici. Per questo, una gran parte dei pazienti con IPF hanno la diagnosi di malattia senza biopsia, sulla base dei soli criteri clinici e radiologici.¹⁸⁻²⁰ Un comitato comune American Thoracic Society/European Respiratory Society ha recentemente definito i criteri clinici per porre diagnosi di IPF.¹⁷ Questi criteri sono stati formulati sulla base dell'opinione degli esperti e sono stati ampiamente utilizzati, ma devono essere ancora validati sistematicamente. Tali criteri sono elencati nella Tabella 2.

In uno studio²¹ condotto in un centro con esperienza riconosciuta nel trattamento dei pazienti con IPF, i criteri, utilizzati da un esperto, hanno avuto una sensibilità e una specificità del 62% e del 97%, rispettivamente, per la diagnosi di IPF (basata sulla presenza di un pattern tipo UIP confermato da un anatomopatologo). Pertanto, in questo studio, i criteri hanno escluso l'IPF quando era assente ma non hanno posto diagnosi in quasi il 40% dei casi provati dalla biopsia.

In un altro studio,¹⁶ tre esperti pneumologi hanno valutato i sintomi, le prove di funzionalità respiratoria e le scansioni HRTC in 91 casi di sospetta IPF.

La loro impressione diagnostica è stata di sensibilità nel 72%, specificità nell'84%, accuratezza nel 77% e ha avuto un valore predittivo positivo (PPV) dell'87% per i casi di IPF provati con la biopsia. Quando sono stati in grado di diagnosticare IPF con sicurezza, le loro impressioni hanno avuto una sensibilità del 79%, una specificità dell'87% e un PPV dell'87% per l'IPF provata con biopsia. Comunque, gli esperti in questi due primi studi hanno potuto fare una diagnosi clinica di IPF solo nel 50% dei pazienti che successivamente hanno avuto una diagnosi di IPF confermata con la biopsia.^{16,21} Non è chiaro se tali criteri possano essere applicati con accuratezza simile da pneumologi di base. Comunque, in uno studio²² di 26 pazienti sottoposti successivamente alla biopsia polmonare, i criteri clinici dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society, applicati da tre pneumologi con accreditamento certificato, non hanno permesso la diagnosi in circa il 30% dei pazienti con IPF provata con biopsia.

Scansioni HRTC

Come i campioni biotipici di pazienti con diagnosi putativa di IIP, l'HRTC è particolarmente soggetta a variabilità di interpretazione. Quando le scansioni HRTC sono interpretate da radiologi toracici esperti, la sensibilità è del 77%, la specificità del 72% e il PPV del 85% per i casi di IPF provati con la biopsia. Quando sono sicuri della loro diagnosi di IPF – come gli pneumologi esperti (questo accade solo approssimativamente nel 50% dei casi) – questi radiologi diagnosticano IPF con una sensibilità del 87%, una specificità del 95% e un PPV del 96%.

Inoltre, gli aspetti HRTC compatibili con IPF possono sovrapporsi con aspetti più caratteristici di altre diagnosi e quadri HRTC atipici sono talvolta presenti in casi di IPF.²³ Allo stato attuale, gli esperti di IPF raccomandano di riservare la biopsia chirurgica ai pazienti con aspetti HRTC non tipici di IPF.¹⁶ Perché questo approccio abbia successo, chi interpreta l'HRTC deve essere in grado di determinare gli aspetti tipici, come le opacità reticolari, subpleuriche, non uniformi, predominanti nelle zone medio-inferiori del polmone, accompagnate da bronchiectasie da trazione e aspetto ad alveare, senza significative opacità a vetro smerigliato.

Sembra che i medici dei centri di riferimento siano in grado di riconoscere la presenza di aspetto ad alveare del lobo inferiore. Uno studio recente²⁴ ha trovato che la presenza di aspetto ad alveare del lobo inferiore sulle scansioni HRTC, determinata da clinici di questi centri, in pazienti sospettati di avere IPF, era fortemente associata con la diagnosi biotipica di IPF (odds ratio [OR], 11,45; $p = 0,0004$); in ogni caso, tale riscontro non era molto specifico

(78%; intervallo di confidenza del 95%, dal 62 al 90%). Nello stesso studio,²⁴ un'analisi multivariata degli aspetti HRTC, determinata da un gruppo di esperti radiologi, ha rilevato che la presenza di aspetto ad alveare nel lobo inferiore (OR, 5,36; $p = 0,007$) o di strie irregolari nel lobo superiore (OR, 6,28; $p = 0,004$) avevano le associazioni più forti con la diagnosi biotipica di IPF. Comunque, quando i radiologi consideravano questi aspetti insieme, la specificità era solo del 81% (intervallo di confidenza del 95%, dal 64 al 91%) per la diagnosi biotipica di IPF.

Le scansioni HRTC sono diventate un mezzo prezioso per la diagnosi di IPF. Quel che resta da comprendere è in quali circostanze la HRTC possa evitare la necessità della biopsia chirurgica del polmone nella valutazione diagnostica di pazienti con sospetta IPF. In futuro, è probabile che la raccomandazione di dover sottoporre i pazienti a biopsia sarà guidata da criteri HRTC specificamente definiti e oggettivamente derivati piuttosto che dall'attuale, più soggettivo, atteggiamento di sottoporre a biopsia i pazienti con HRTC "non tipica" per IPF.

SFIDE RELATIVE A STUDI SULLA PROGnosi

Regole prognostiche pratiche validate possono fornire un'informazione concreta ed attendibile circa la prognosi per i pazienti e i loro familiari. Facilitano la comunicazione tra medici e, nel caso dell'IPF, alcuni modelli possono fornire informazioni preziose sul momento ottimale per il trapianto. Quando vengono utilizzati in studi sui farmaci, i modelli prognostici hanno tre scopi: 1) permettere confronti di base tra i pazienti assegnati al placebo e quelli assegnati al trattamento attivo; 2) definire l'effetto della gravità della malattia su vari risultati, inclusi la risposta alla terapia e la qualità di vita; 3) ridurre gli errori sistematici legati al tempo, permettendo analisi stratificate su variabile/i prognostica/che.²⁵

La variabilità nella storia naturale dell'IPF pone delle sfide sia per i pazienti che per chi se ne occupa. Quali pazienti andranno incontro ad un rapido declino e a morte precoce e quali vivranno più a lungo della sopravvivenza media di 3-5 anni è stato interesse di ricerca per un certo periodo. Così come per i vecchi studi di terapia, è probabile che la gran parte dei precedenti studi prognostici sull'IPF abbiano considerato popolazioni di pazienti eterogenee e pochi abbiano incluso solamente pazienti con diagnosi biotipica di IPF.^{10,14,26-29}

Recentemente, alcuni studi³⁰⁻³² hanno fatto luce sulle variabili cliniche che forniscono informazioni prognostiche attendibili. Molto interessante, forse per la sua semplicità e praticità, è l'osservazione di Lama e colleghi³¹ che la desaturazione periferica di

ossigeno < 88% durante il test del cammino di 6 minuti mentre il paziente respira aria ambiente (ed eseguito entro 7 mesi dalla biopsia in pazienti con IPF) è un predittore estremamente forte di mortalità. Tra i soggetti con IPF, la sopravvivenza a 4 anni era del 35% per i “desaturatori” e del 69% per i “non desaturatori”. Altri studi hanno identificato variabili aggiuntive (ad es. la variazione della FVC dal valore basale dopo 6 mesi dalla biopsia polmonare³⁰) e modelli prognostici³² più complessi che attendono la validazione esterna in differenti popolazioni di pazienti.

SFIDE RELATIVE A STUDI SULLA TERAPIA

Recenti dati patologici e clinici suggeriscono che l'infiammazione non giochi un ruolo preminente nella fisiopatologia dell'IPF. Questa osservazione, associata all'evidenza di studi *in vitro* che dimostrano come il danno epiteliale alveolare possa direttamente indurre fibrosi,³³ enfatizza l'ipotesi che l'IPF sia una “malattia epiteliale-fibroblastica”.¹

Ciononostante, strategie terapeutiche ampiamente utilizzate per l'IPF hanno incluso farmaci anti-infiammatori e immunosoppressivi come glucocorticoidi e agenti citotossici. I corticosteroidi e sia l'azatioprina che la ciclofosfamida (gli agenti più comunemente usati insieme ai glucocorticoidi) agiscono con un meccanismo immuno-modulante diretto principalmente contro i linfociti. Nel contesto del paradigma “epiteliale-fibroblastico”, non sorprende che la risposta a questi farmaci, anche se definita chiaramente per includere la stabilizzazione della malattia, sia estremamente infrequente. Le attuali percentuali di risposta sono sconosciute; comunque, non ci sono state evidenze in letteratura che suggeriscono un miglioramento della qualità di vita o della sopravvivenza dovuto a qualunque terapia. In effetti, ci sono pochi dati per supportare l'uso di qualunque regime terapeutico convenzionale.^{34,35}

È stato riportato che dal 10 al 30% dei pazienti con IPF rispondono ai regimi terapeutici convenzionali.³⁶ In ogni caso, questi dati vengono da studi eseguiti prima di o senza il perfezionamento dell'attuale definizione di IPF^{15,37-40} Stime da studi osservazionali retrospettivi più recenti,⁵⁻⁷ in cui un pattern UIP era adeguatamente distinto da altri patterns patologici, suggeriscono che le reali percentuali di risposta siano ancora inferiori, forse dallo 0 al 10%.

La gran parte degli studi precedenti sulla terapia dell'IPF sono limitati da piccole popolazioni di pazienti e da un disegno dello studio subottimale (la mancanza di randomizzazione, di controlli con placebo o di regimi di trattamento bilanciati). La gran parte sono studi osservazionali e molti sono re-

trospettivi. Tutti mancano di un rigore sufficiente per proporre affermazioni sicure e definitive su come i pazienti con IPF rispondano alle terapie convenzionali. Ci sono stati davvero pochi studi di terapia prospettici, randomizzati e nessuno di questi ha confrontato le terapie attive con placebo.⁴¹⁻⁴³ Nessuno studio prospettico, randomizzato ha arruolato solamente pazienti con IPF diagnosticata con biopsia e aspetto tipo UIP secondo l'attuale definizione. L'ipotesi che i pazienti con IPF rispondano favorevolmente alla terapia convenzionale non è stata provata. Tuttavia, due terzi dei pazienti con IPF continuano a ricevere un regime terapeutico che include o i corticosteroidi da soli o i corticosteroidi associati ad un farmaco citotossico.^{17,20,44}

STUDI FUTURI

Quale dovrebbe essere il disegno degli studi futuri sulla terapia? Piccoli studi monocentrici permettono di provare numerosi nuovi agenti terapeutici e, talvolta, generano ipotesi per studi futuri. Poiché il numero dei pazienti per ciascun centro è piccolo, tali studi devono essere progettati per cercare grandi differenze negli effetti terapeutici tra i gruppi (al contrario degli studi ampi che hanno elevato potere statistico e possono cercare piccoli effetti). Nel caso dell'IPF, ampi studi multicentrici sono, probabilmente, più utili per studiare nuove terapie che si sono mostrate promettenti negli studi preliminari. Tali studi dovrebbero essere in doppio cieco, randomizzati e placebo controllati. Quando possibile, si dovrebbero usare analisi statistiche multivariate per aggiustare le differenze osservate tra i gruppi dopo la randomizzazione. I risultati devono essere clinicamente rilevanti e devono includere misure di morbilità, qualità di vita e le percentuali di mortalità specifiche della malattia e quelle dovute a qualsiasi causa.

Popolazioni studiate

Un problema da affrontare dovrebbe essere come definire la coorte da studiare. Arruolare un insieme di casi di IPF diagnosticati clinicamente o mediante biopsia continuerà ad aumentare il problema della eterogeneità; come negli studi precedenti, una certa percentuale di pazienti con malattia diagnosticata clinicamente avrà malattie diverse dalla IPF. D'altronde, includere solo pazienti con IPF diagnosticata con biopsia riduce sostanzialmente il numero di potenziali partecipanti allo studio. Nella popolazione generale, solo il 20-30% dei pazienti con sospetta IPF si sottopongono a biopsia.⁴⁵ Con questo piccolo numero di pazienti che si sottopongono a biopsia al di fuori di un progetto di ricerca, la

capacità di generalizzare i risultati da uno studio in cui tutti i pazienti si sottopongono a biopsia sarebbe limitata ai pazienti con IPF diagnosticata biopsicamente. Popolazioni tanto selezionate, inoltre, pongono il problema di errori sistematici dovuti ai pazienti sani; saranno arruolati solo i pazienti abbastanza giovani e in buone condizioni da sottoporsi alla biopsia.

Cosa molto importante, qualsiasi studio futuro, che arruoli una popolazione mista di pazienti con IPF diagnosticata clinicamente o con biopsia, dovrà analizzare i risultati di questi due gruppi separatamente. I dati da entrambi i gruppi potrebbero essere combinati solo se i due gruppi avessero caratteristiche basali paragonabili e simili risposte all'agente/i studiato/i.

Gruppi di controllo

Studi di lunga durata che utilizzano controllo con placebo non sono eticamente accettabili qualora esista una terapia che modifichi positivamente la morbidità o la sopravvivenza.⁴⁶ Per l'IPF, non è stata provata l'efficacia di nessuna terapia.¹⁷ Tuttavia, nessuno studio di terapia in pazienti con IPF, compreso lo studio recente sull'interferon- γ ,⁴⁷ ha incluso un gruppo di controllo con un placebo inattivo (vero).^{41,42}

La riluttanza ad usare disegno di studio placebo-controllato deriva da una serie di preoccupazioni. In primo luogo, pazienti e medici potrebbero sentirsi forzati "a fare qualcosa" e potrebbero non voler rischiare la randomizzazione al placebo in uno studio. Secondariamente, anche nei pazienti che non ricevono nessun evidente beneficio dalla terapia convenzionale, esiste una evidenza aneddotica che suggerisce come alcuni pazienti peggiorino rapidamente una volta che la terapia viene sospesa. Pertanto, molti clinici potrebbero essere riluttanti a sospendere tutte le terapie per rendere un paziente eleggibile per uno studio placebo-controllato. Comunque, non ci sono dati per sostenere l'uso di soggetti di controllo con farmaco attivo negli studi sull'IPF.

Un approccio alternativo sarebbe quello di usare un disegno "add-on" (aggiuntivo),⁴⁶ in cui i pazienti potrebbero ricevere identici regimi terapeutici standard in aggiunta al placebo o al nuovo farmaco. Data la bassa probabilità di beneficio e l'elevata possibilità di tossicità, alcuni pazienti potrebbero essere riluttanti a ricevere la terapia standard. Fatto ancor più importante, anche se i risultati dello studio fossero positivi, un tale disegno dello studio non potrebbe sostenere l'efficacia del nuovo farmaco come monoterapia, piuttosto solamente come un trattamento aggiuntivo ai regimi standard.

Altre possibilità di disegno di uno studio interessanti includono la randomizzazione su scelta del me-

dico (CC) e ad equilibrio-stratificato (ES). Nella strategia CC, numerose differenti possibilità di terapia sono disponibili per i pazienti in ciascuno dei due gruppi di trattamento. Per esempio, uno studio per la fibrillazione atriale⁴⁸ ha confrontato un gruppo di controllo della frequenza con un gruppo di conversione del ritmo. Usando il CC, ogni paziente è assegnato casualmente ad un gruppo, ma la terapia specifica all'interno di quel gruppo è stabilita dal clinico. Il principale requisito è che almeno una opzione di terapia in ciascun gruppo sia accettabile per il paziente (e il clinico). Nella randomizzazione ES, i ricercatori arruolano pazienti che decidono (con l'aiuto dei loro medici) le terapie dello studio che siano accettabili e di "parità sostanziale".⁴⁹ Questa raccolta di opzioni terapeutiche è definita la condizione di equilibrio del paziente. I pazienti sono assegnati in modo randomizzato ad una opzione entro la propria condizione di equilibrio. Il disegno ES è complesso e richiede una competenza statistica per poter essere realizzato; comunque, offre i vantaggi del CC e disegni di studio completamente randomizzati, ma evita le loro trappole. Una discussione più dettagliata va al di là dello scopo di questo articolo, ma invitiamo i pazienti a fare riferimento alla pubblicazione di Lavori e colleghi⁴⁹ per una completa revisione di queste interessanti opzioni sul disegno di uno studio.

Risultati

Importanti risultati degli studi sull'IPF, oltre alla sopravvivenza, includono le misure di funzionalità respiratoria, lo stato funzionale e la qualità di vita legata allo stato di salute. Mentre virtualmente tutti gli studi sull'IPF hanno misurato la funzionalità respiratoria, le misure dello stato funzionale meritano una maggiore enfasi. Strumenti come la classificazione della New York Heart Association sono semplici, informativi e facili da ricordare. Classificazioni simili potrebbero essere adottate sia nella cura quotidiana dei pazienti con IPF sia nei futuri studi come un mezzo di stratificazione e misura dei risultati.

Inoltre è necessaria una maggiore enfasi sulla misura dei risultati valutati dal paziente (per es. la qualità di vita legata allo stato di salute). Solo pochi studi hanno valutato l'impatto di questa malattia mortale, o della sua terapia, sull'emotività del paziente, sulla sua capacità di farvi fronte e sul suo generale atteggiamento.⁵⁰⁻⁵² Per i pazienti con IPF, le proprietà psicometriche (per es. la coerenza interna di coefficienti di attendibilità nei test ripetuti) ed importanti caratteristiche di prestazione (per es. i livelli di prestazione legati a condizioni altalenanti e la sensibilità al cambiamento nel tempo) degli strumenti esistenti sono sconosciute. Tali informazioni

potrebbero aiutare i ricercatori a scegliere lo strumento più appropriato da usare nei loro studi.

Infine, identificare un valido e affidabile marcatore biologico che sia sensibile alla presenza della malattia e alla sua progressione nel tempo potrebbe alleviare la necessità di ricorrere alla biopsia diagnostica, ridurre la fiducia su esami clinici con elevata variabilità che misurano la severità della malattia, ridurre l'incertezza prognostica e potrebbe rappresentare un significativo contributo per la ricerca clinica nell'IPF e per la cura del paziente.

CONCLUSIONI

L'IPF è una forma debilitante e tipicamente fatale di IIP. Alcune terapie sono attualmente proposte per l'IPF, ma nessun regime terapeutico si è dimostrato efficace. La classificazione aggiornata delle IIP e la nuova struttura concettuale, inclusa la recente scoperta ed introduzione della NSIP, ha aperto nuove prospettive sull'IPF. Comunque, si deve usare cautela nell'interpretare i passati studi clinici sull'IPF, data l'evoluzione nella definizione della malattia. I futuri studi clinici sull'IPF dovranno utilizzare un nomenclatura precisa nel fare riferimento all'IIP, e all'IPF in particolare. Progressi importanti sono stati fatti nella caratterizzazione clinica e radiografica dell'IPF e nell'identificazione delle variabili prognostiche. Scopi della ricerca dovrebbero includere la validazione di criteri diagnostici clinicamente utili e di modelli prognostici. Nuovi promettenti terapie dovrebbero essere provate in studi randomizzati e controllati che arruolino popolazioni di pazienti ben definite e misurino risultati clinicamente rilevanti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136–151
- 2 Joint Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277–304
- 3 Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance and pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301–1315
- 4 Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136–147
- 5 Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2213–2217
- 6 Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:899–905
- 7 Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199–203
- 8 Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12:1010–1019
- 9 Travis W, Matsui K, Moss J, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns; survival comparisons with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:19–33
- 10 Flaherty KR, Travis W, Colby T, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1722–1727
- 11 Katzenstein AL, Zisman D, Litzky L, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1567–1577
- 12 Coultas D, Zumwalt R, Black W, et al. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:967–972
- 13 Coultas D, Hughes M. Accuracy of mortality data for interstitial lung diseases in New Mexico, USA. *Thorax* 1996; 51:717–720
- 14 King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1171–1181
- 15 Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110:278–282
- 16 Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:193–196
- 17 Joint Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society: idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646–664
- 18 Mapel D, Samet J, Coultas D. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Chest* 1996; 110:1058–1067
- 19 Johnston I, Prescott R, Chalmers J, et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52:38–44
- 20 Johnston ID, Gomm S, Kalra A. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur Respir J* 1993; 6:891–893
- 21 Raghu G, Mageo YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116:1168–1174
- 22 Peckham R, Helman D, Shorr A. Potential limitations of clinical criteria for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [abstract]. *Chest* 2002; 122:475
- 23 MacDonald S, Rubens M, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221:600–605
- 24 Hunninghake GW, Lynch D, Galvin J, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1215–1223
- 25 Laupacis A, Sekar N, Steill I. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodologic standards. *JAMA* 1997; 277:488–494

- 26 Boomars KA, Wagenaar SS, Mulder PG, et al. Relationship between cells obtained by bronchoalveolar lavage and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995; 50:1087-1092
- 27 Gay S, Kazerooni E, Toews G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1063-1072
- 28 King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1025-1032
- 29 Nicholson A, Fulford L, Colby T, et al. The relationship between histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:173-177
- 30 Flaherty KR, Mumford J, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:543-548
- 31 Lama V, Flaherty KR, Toews G, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1084-1090
- 32 Wells AU, Desai S, Rubens M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:962-969
- 33 Adamson I, Young L, Bowden D. Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the induction of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1988; 130:377-383
- 34 Davies H, Richeldi L, Walters E. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 1
- 35 Richeldi L, Davies H, Ferrara G, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 1
- 36 Lynch J III, White E, Flaherty K. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 298-308
- 37 Carrington C, Gaensler E, Coutu R, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298:801-809
- 38 Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980; 35:593-599
- 39 Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, et al. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983; 38:349-355
- 40 Stack B, Choo-Kang F, Heard B. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27:535-542
- 41 Raghu G, Depaso W, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:291-296
- 42 Johnson M, Kwan S, Snell N, et al. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44:280-288
- 43 Douglas WW, Ryu JH, Bjoraker JA, et al. Colchicine versus prednisone as treatment of usual interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:201-209
- 44 Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1172-1178
- 45 Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management; Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1997; 52:38-44
- 46 Temple R, Ellenberg S. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments: part 1. Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133:455-463
- 47 Raghu G, Brown K, Bradford W, et al. A placebo-controlled trial of interferon γ 1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350:125-133
- 48 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833
- 49 Lavori P, Rush A, Wisniewski S, et al. Strengthening clinical effectiveness trials: equipoise-stratified randomization. *Biol Psychiatry* 2001; 50:792-801
- 50 DeVries J, Kessels B, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17:954-961
- 51 DeVries J, Seebregts A, Drent M. Assessing health status and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: which measure should be used? *Respir Med* 2000; 94:273-278
- 52 Martinez T, Pereira C, dos Santos M, et al. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117:1627-1632

ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

4-6 maggio 2006

Napoli

Città della Scienza



Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: gp.congress@tin.it