



## I PROGRESSI DELLA RICERCA SULLE PATOLOGIE RESPIRATORE

**INTERVENTO DEL DOTT. FRANCESCO MENZELLA**

### **CURRICULUM VITAE**

Laurea in Medicina e Chirurgia con lode presso l'Università di Roma "La Sapienza", specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica presso l'Università di Parma, specializzando in Malattie dell'Apparato Respiratorio presso l'Università di Modena. Responsabile ambulatorio asma presso la Divisione di Pneumologia dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, dove si occupa anche del settore di degenza. Al momento inoltre partecipa in qualità di sperimentatore ad alcuni trial clinici internazionali per lo sviluppo di nuove terapie in ambito di medicina respiratoria. Inoltre ha partecipato in qualità di relatore a numerosi convegni e corsi di aggiornamento ed è autore di diverse pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali.



## I PROGRESSI DELLA RICERCA SULLE PATOLOGIE RESPIRATORE

**Intervento del Dott. Francesco Menzella**

I pazienti con patologie respiratorie come l'asma grave o la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) spesso presentano un controllo sintomatologico non

ottimale, a volte anche a causa di strategie terapeutiche non del tutto adeguate. Per tale motivo si è posta sempre più pressante la necessità di identificare nuove molecole in grado di superare questi limiti, anche grazie al miglioramento della comprensione della fisiopatologia e dell' infiammazione come conseguenza dei notevoli progressi compiuti in questi ultimi anni nell'ambito della ricerca sulle patologie respiratorie.

## ASMA E BPCO

Il nostro Centro ha partecipato negli scorsi anni a 2 importanti trials clinici multicentrici per la sperimentazione dell'omalizumab, il primo ed al momento unico anticorpo monoclonale anti-IgE per la cura dell'asma allergico grave. L'omalizumab è ormai disponibile nella pratica clinica da alcuni anni ed è prescrivibile solo a pazienti adulti con asma allergica grave persistente non controllata nonostante l'utilizzo di tutti i farmaci antiasmatici disponibili al massimo dosaggio possibile. Questa limitazione è dovuta principalmente all'elevato costo annuale del trattamento (circa 14-15.000 euro a persona) ma, nonostante tali limiti, ad oggi abbiamo in trattamento 27 pazienti i quali hanno ottenuto un netto beneficio dalla cura, con conseguente miglioramento della propria qualità di vita. Negli ultimi anni sono stati eseguiti molti studi clinici con lo scopo di valutarne l'efficacia clinica in pazienti affetti da asma grave allergica non controllata con le comuni terapie, i quali hanno dimostrato la sua efficacia e sicurezza, con una riduzione significativa della frequenza delle esacerbazioni asmatiche (fino al 50%) e miglioramento della qualità della vita correlata allo stato di salute, oltre alla riduzione dell'uso degli steroidi sistemici. Un nostro recente studio pubblicato su una rivista internazionale ha mostrato un evidente incremento dei benefici clinici nel lungo periodo (4 anni di osservazione), con un buon profilo costo-efficacia anche in termini di risparmio di risorse sanitarie.

A breve inizieremo anche la sperimentazione di una nuova molecola denominata ligelizumab, un altro anticorpo monoclonale umanizzato con una affinità verso le IgE 50 volte superiore rispetto ad omalizumab, la cui efficacia verrà valutata in uno studio clinico di fase IIa in pazienti con asma allergico grave (stadio 4/5 GINA), che

prevede come comparator attivo proprio omalizumab. Sempre per quanto riguarda l'asma, da pochi mesi abbiamo finalmente la possibilità di utilizzare una tecnica che permette di curare forme di asma grave che non rispondono adeguatamente ai farmaci. Questa metodica è denominata termoplastica bronchiale e consiste nell'introduzione, tramite un fibrobroncoscopio, di una sonda a radiofrequenza che tramite l'erogazione di una temperatura di 65° permette di ridurre il tessuto muscolare liscio bronchiale. Il protocollo prevede tre sedute da eseguire a distanza di 20 giorni, al fine di trattare tutti i lobi polmonari, consentendo di migliorare la reattività bronchiale e di conseguenza ottenere una evidente riduzione di gravità della patologia, che rimane stabile nel tempo e non necessita di ulteriori trattamenti negli anni successivi.

Per quanto riguarda invece nei pazienti con le forme più gravi di BPCO, soprattutto a componente enfisematosa, saranno presto disponibili speciali valvole unidirezionali da inserire nei piccoli bronchi (Spiration, Zephyr) le quali permettono di migliorare le performances ventilatorie. La terapia con valvole endobronchiali di nitinol e silicone consiste nel posizionamento con broncoscopio flessibile di uno o più valvole nei rami lobari o segmentari del bronco da trattare allo scopo di creare un'atelettasia, e cioè uno svuotamento d'aria del tessuto polmonare enfisematoso, riproducendo così i risultati della rimozione lobare chirurgica. La valvola è stata concepita per impedire al flusso di aria inspirata di raggiungere il segmento o il lobo enfisematoso consentendo invece durante l'espiazione il passaggio dell'aria e delle secrezioni situate distalmente alla stessa. Il numero di valvole da posizionare varia a seconda del lobo interessato e delle caratteristiche dell'anatomia bronchiale di ciascun individuo. Esiste anche la possibilità di usare schiume sigillanti (Aeriseal), che si basa sull'instillazione attraverso un fibroscopio di un idrogel che solidificandosi sigilla i bronchi e bronchioli periferici, o le spirali (Coils), dispositivi in metallo che vengono inseriti attraverso il broncoscopio nelle vie aeree sino alla periferia del polmone per mezzo di un catetere, determinando un accartocciamento del parenchima polmonare adiacente. Il posizionamento delle spirali nel polmone ha come obiettivo non solo

ridurre il volume, ma anche di aumentarne l'elasticità. Anche in questo caso, il limite principale è legato agli elevati costi economici delle tecniche (circa 20-30.000 euro o più a persona).

## ONCOLOGIA POLMONARE

Passando ad un altro grande capitolo delle patologie respiratorie, parliamo del tumore del polmone. Esso può presentarsi in forme molto diverse fra loro (adenocarcinoma, microcitoma ecc.) ed ancora oggi è gravato quasi invariabilmente da elevati tassi di mortalità anche in stadi diagnosticati precocemente. Le terapie mediche, chirurgiche e radioterapiche permettono di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita, a costo però di importanti effetti collaterali. Di recente sono stati introdotti nuovi farmaci chemioterapici, come l'erlotinib, il gefitinib o il bevacizumab, che sembrano garantire discreti risultati in gruppi selezionati grazie alla ricerca di specifici biomarcatori genetici (EGFR, ALK, K-ras ecc.). Ad esempio, spesso le forme di adenocarcinoma polmonare che colpiscono i non fumatori presentano una specifica mutazione a livello del gene denominato "EGFR", uno dei biomarkers più importanti. In un recente studio è stato mostrato che, grazie allo sviluppo di un farmaco intelligente (afatinib) che agisce proprio a livello di questa mutazione, è possibile rallentare significativamente la progressione della malattia. Sono poi allo studio, ma in fasi ancora molto precoci, farmaci immunologici o con azione sul DNA delle cellule tumorali che nei prossimi anni potrebbero cambiare la storia naturale delle neoplasie polmonari.

Anche nell'ambito diagnostico ci sono importanti progressi, grazie allo sviluppo di sofisticate tecnologie quali il broncoscopio a navigazione elettromagnetica (Electromagnetic navigation bronchoscopy- ENB), con auto fluorescenza o con sonda ecografica (EBUS), quest'ultima a disposizione presso la nostra Endoscopia Toracica già da qualche tempo. Con questi strumenti è possibile aumentare la resa e la rapidità diagnostica del tumore polmonare, consentendo maggiori probabilità di sopravvivenza ai pazienti.

## INTERSTIZIOPATIE POLMONARI

Un cenno anche alla fibrosi polmonare idiopatica, la più grave forma di interstiziopatia polmonare, una rara patologia primitiva del tessuto interstiziale del polmone che porta ad una degenerazione fibrosa del polmone con conseguente grave insufficienza respiratoria e sopravvivenza media di 4-6 anni a partire dalla diagnosi. E' ormai imminente la commercializzazione del pirfenidone, un farmaco attivo per via orale nell'inibizione dei meccanismi della fibrosi non solo a livello polmonare ma anche nel fegato e del rene e che rappresenta una speranza in più nel rallentare la progressione di questa gravissima patologia che ha come unica reale cura il trapianto polmonare, quando possibile.