

# Riduzione broncoscopica del volume polmonare per enfisema in fase avanzata\*

## Risultati relativi ai primi 98 pazienti

Innes Y. P. Wan, MBChB; Tudor P. Toma, MD; Duncan M. Geddes, MD;  
Greg Snell, MD; Trevor Williams, MD; Federico Venuta, MD, FCCP;  
Anthony P. C. Yim, MD, FCCP

**Obiettivi:** Riportare i risultati della prima esperienza multidisciplinare nel trattamento dell'enfisema in fase avanzata utilizzando una valvola endobronchiale (EBV) [Emphasys EBV; Emphasys Medical; Redwood City, CA].

**Disegno:** Analisi retrospettiva ottenuta da un registro prospettico multicentrico.

**Pazienti ed interventi:** Questo è uno studio sull'uso delle EBV nel trattamento dell'enfisema in fase avanzata effettuato presso nove centri di sette paesi. Novantotto pazienti con un FEV<sub>1</sub> medio di 0,9 ± 0,3 L (30,1 ± 10,7% del predetto) [± DS] e un volume residuo (VR) di 5,1 ± 1,3 L (244,3 ± 0,3% del predetto) sono stati sottoposti al trattamento in un periodo di 20 mesi. La spirometrie, la pletismografie, la diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) ed il test da sforzo sono stati effettuati a 30 e a 90 giorni dal trattamento.

**Risultati:** Il VR è diminuito del 4,9 ± 17,4% (p = 0,025), il FEV<sub>1</sub> è aumentato del 10,7 ± 26,2% (p = 0,007), la FVC è aumentata del 9,0 ± 23,9% (p = 0,024) e il test dei sei minuti di cammino è aumentato del 23,0 ± 55,3% (p = 0,001). È stata osservata una tendenza al miglioramento del FEV<sub>1</sub>, che non ha tuttavia raggiunto la significatività statistica. I pazienti sottoposti a trattamento monolaterale hanno avuto una tendenza ad un maggior incremento di quelli sottoposti a trattamento bilaterale. Una tendenza verso un simile miglioramento è stata osservata nei pazienti sottoposti al trattamento di un intero lobo nei confronti dei pazienti sottoposti al trattamento solo di uno o due segmenti broncopulmonari. Otto pazienti (8,2%) hanno avuto complicanze maggiori nei primi 90 giorni, incluso un decesso (1,0%).

**Conclusioni:** Questa analisi multicentrica conferma che un miglioramento della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo può essere ottenuta in pazienti con enfisema in fase avanzata con l'impiego delle valvole endobronchiali. Gli sforzi futuri dovrebbero essere diretti alla definizione delle modalità di selezione dei pazienti che possono beneficiare maggiormente di questo intervento ed alla definizione della miglior strategia di trattamento endobronchiale.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 2:64-72)

**Parole chiave:** broncoscopia; enfisema; riduzione di volume polmonare; mini-invasiva

**Abbreviazioni:** 6MWT = test dei sei minuti di cammino; DLCO = diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; EBV = valvola endobronchiale; HRQOL = qualità della vita correlata allo stato di salute; LVRS = chirurgia di riduzione del volume polmonare; NETT = National Emphysema Treatment Trial; VR = volume residuo; TLC = capacità polmonare totale; VATS = videotoracosopia;  $\dot{V}/\dot{Q}$  = ventilazione/perfusione

\*Dalla Divisione di Chirurgia Cardiotoracica (Dr. Wan e Dr. Yim), Università Cinese di Hong Kong, Prince of Wales Hospital; Hong Kong, Cina; Dipartimento di Malattie Respiratorie (Dr. Toma e Dr. Geddes), Royal Brompton Hospital, Londra, UK; Dipartimento di Malattie Respiratorie (Dr. Snell e Dr. Williams), Alfred Hospital, Melbourne, Australia; e Cattedra di Chirurgia Toracica (Dr. Venuta), Università La Sapienza di Roma, Roma, Italia. Il Dr. Yim è attualmente un consulente della Emphasys Medical, Redwood City; CA.

Manoscritto ricevuto il 5 maggio 2005; revisione accettata il 18 settembre 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Anthony P. C. Yim, MD, FCCP, Professor and Chief of Cardiothoracic Surgery, Department of Surgery, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong, SAR, China; e-mail: [yimap@cuhk.edu.hk](mailto:yimap@cuhk.edu.hk)

(CHEST 2006; 129:518-526)

L'enfisema è una malattia cronica progressiva che nel 2001 ha colpito circa 3 milioni di persone negli Stati Uniti.<sup>1</sup> I benefici ottenibili a medio termine con la chirurgia di riduzione di volume polmonare (LVRS) nel trattamento dell'enfisema in fase avanzata sono stati definiti in un gruppo selezionato di pazienti.<sup>2</sup> È stato evidenziato come la LVRS possa migliorare la sopravvivenza in un sottogruppo di pazienti con enfisema localizzato ai lobi superiori e con una bassa tolleranza allo sforzo, anche se a fronte di un costo elevato.<sup>3</sup> Il National Emphysema Treatment Trial (NETT)<sup>4</sup> ha valutato l'efficacia ed il rapporto costo-beneficio della LVRS, effettuando un confronto con la terapia medica convenzionale. La via di accesso ottimale per l'intervento di LVRS è stata oggetto di discussione, ma il NETT ha evidenziato come la videotoracoscopia (VATS) consentisse un recupero più precoce con costi inferiori rispetto alla sternotomia mediana.<sup>5</sup> Tuttavia, il traumatismo associato anche all'approccio mini-invasivo rappresentato dalla VATS è comunque considerevole, dato che l'intervento prevede l'accesso al cavo pleurico e la ventilazione mono-polmonare. L'analisi preliminare del NETT ha evidenziato che i pazienti con valori estremamente bassi di FEV<sub>1</sub> ( $\leq 20\%$  del valore teorico predetto) e una distribuzione omogenea dell'enfisema o una diffusione alveolo-capillare di monossido di carbonio (DLCO)  $\leq 20\%$  del valore teorico predetto avessero un rischio elevato di mortalità dopo LVRS.<sup>4</sup> Anche dopo un intervento coronato da successo, i pazienti dovevano spesso rimanere in terapia intensiva, e l'incidenza riportata di perdite aeree prolungate raggiungeva valori dal 30 al 48%.<sup>5</sup> Considerando tutte queste limitazioni, la maggior parte dei pazienti con enfisema in fase avanzata non sono candidabili alla LVRS.

Il concetto della rimozione delle aree di polmone ipoventilate e non funzionanti e i risultati favorevoli del NETT hanno portato a sviluppare numerose

tecniche broncoscopiche allo scopo di offrire tecniche alternative che consentissero di riprodurre i risultati della LVRS. Sono stati descritti diversi approcci di riduzione del volume polmonare in broncoscopia, tra cui la creazione di fenestrature della parete bronchiale con sonde a radiofrequenza, con successivo impianto di protesi,<sup>6</sup> il posizionamento di bloccatori a forma di ombrello,<sup>7</sup> e l'iniezione di colla di fibrina.<sup>8</sup> Il sistema utilizzato in questo studio (Emphasys EBV; Emphasys Medical; Redwood City, CA) è il più studiato di questi sistemi.<sup>9-12</sup> Le protesi bronchiali sono valvole unidirezionali costituite da una struttura di silicone montata su una protesi di Nitinol.<sup>13</sup> La valvola è stata concepita per impedire il flusso di aria verso il segmento enfisematoso che è stato isolato, consentendo al tempo stesso la fuoriuscita dell'aria espirata e delle secrezioni situate distalmente alla valvola. In teoria, questo dovrebbe portare ad un'atelettasia del tessuto polmonare enfisematoso, riproducendo i risultati della LVRS chirurgica. Questo è il primo studio che raccoglie l'esperienza multicentrica proveniente da centri di diversi paesi del mondo.

## MATERIALI E METODI

### *Selezione dei pazienti*

Questo registro multicentrico è stato condotto presso nove centri di sette paesi (Tabella 1). Tutti i centri avevano ricevuto l'autorizzazione del Comitato Etico prima del reclutamento dei pazienti per lo studio. La maggior parte dei pazienti erano potenziali candidati alla LVRS, e questa nuova procedura è stata offerta come opzione alternativa, di natura sperimentale. Un consenso informato standardizzato è stato ottenuto da tutti i pazienti. La procedura è stata proposta ai pazienti come un nuovo approccio in fase sperimentale. Tutti i pazienti avevano compreso in che cosa consisteva la LVRS, che rimaneva come una possibile opzione nel caso di un fallimento del trattamento endobronchiale. I pazienti reclutati non hanno eseguito di routine una riabilitazione prima della procedura. I criteri di inclusione e di esclusione sono stati indicati nella Tabella 2.



FIGURA 1. La valvola endobronchiale Emphasys (Emphasys Medical; Redwood City, CA).

**Tabella 1—Sedi dello studio\***

Centri partecipanti	Ricercatori	Pazienti trattati, N° (%)
Prince of Wales, Hong Kong	A. Yim	21 (21,4)*
Royal Brompton Hospital, Regno Unito	D. Geddes, T. Toma	16 (16,3)†
Royal Prince Alfred Hospital, Australia	M. Bayfield	16 (16,3)
The Alfred, Australia	G. Snell, T. Williams	13 (13,3)
Università La Sapienza di Roma, Italia	F. Venuta, T. Di Giacomo	13 (13,3)‡
Clinicas de Porto Alegre, Brasile	A. Macedo, H. Oliviera	7 (7,1)
Klinik Grosshansdorf, Germania	H. Magnussen	6 (6,1)
University of Antwerp, Belgio	P. Germonpre	4 (4,1)
St. Vincent Hospital, Australia	M. Malouff, A. Glanville	2 (2,0)
Totale		98 (100)

\*Yim et al.<sup>11</sup>

†Toma et al.<sup>10</sup>

‡Venuta et al.<sup>17</sup>

### Valutazione dei pazienti

**Valutazione radiologica:** Tutti i pazienti dovevano avere una valutazione basale con TC e scintigrafia ventilazione/perfusione allo scopo di confermare la diagnosi di enfisema, per valutare la gravità e la distribuzione della malattia e per escludere comorbilità maggiori.

**Valutazione funzionale:** La valutazione funzionale includeva il FEV<sub>1</sub>, la FVC, il volume residuo (VR) e la DLCO. La spirometria è stata utilizzata per valutare il FEV<sub>1</sub> e la FVC, e tutti i dati spirometrici sono stati ottenuti dopo broncodilatazione. Il VR è stato misurato con la pletismografia corporea e la DLCO è stata misurata con il metodo del singolo respiro.

**Valutazione della tolleranza allo sforzo:** Il test dei sei minuti di cammino (6MWT) è stato utilizzato per valutare la tolleranza allo sforzo da tutti i centri tranne uno (Royal Brompton, London, UK), dove il 6MWT è stato utilizzato come modalità di valutazione alternativa.

### Strategia per il posizionamento delle valvole

I protocolli di questo registro hanno consentito ai ricercatori di identificare il trattamento appropriato e di definire le strategie per il posizionamento delle valvole. I ricercatori hanno fatto queste scelte sulla base della TC e della scintigrafia di ventilazione e perfusione. Le strategie di trattamento variavano sulla base dei seguenti parametri: (1) se le valvole venivano posizionate in un solo polmone (monolaterale) o in entrambi i polmoni (bilaterale), (2) se un lobo veniva completamente escluso dalle valvole (esclusione lobare), o se per lo meno un segmento broncopulmonare del lobo trattato non veniva escluso (esclusione non-lobare); (3) se il trattamento veniva eseguito in un lobo (lobi) superiore o in un lobo (lobi) inferiore; e (4) in quale lobo venivano posizionate

le valvole. Ulteriori variabili relativamente alla scelta del trattamento che non sono state considerate in questo studio erano il grado di eterogeneità e, per quanto si riferisce al trattamento monolaterale, se il lobo trattato era quello maggiormente compromesso nell'ambito del polmone distrutto in maniera più eterogenea o era il lobo più distrutto di uno qualsiasi dei due polmoni.

I criteri per il posizionamento delle valvole utilizzati dagli Autori si sono evoluti con il tempo. Alcuni Autori credevano fosse importante eseguire un trattamento bilaterale dei pazienti, sulla base della letteratura della LVRS. Altri preferivano un approccio più conservativo posizionando le valvole monolateralmente o senza una copertura completa del lobo. Dopo che alcuni centri iniziarono a riportare un'incidenza di pneumotorace in associazione ad un'esclusione lobare completa, tutti gli Autori iniziarono ad effettuare un trattamento monolaterale, alcuni di essi con l'intento di effettuare una procedura stadiata quando questo fosse appropriato.

### Tecnica di posizionamento

Il sistema di valvole endobronchiali (EBV) utilizzato in questo registro era costituito da una valvola impiantabile, da un catetere per il posizionamento, da un sistema di caricamento della protesi e da un filo guida.<sup>13</sup> La valvola è costituita da una struttura autoespansibile di Nitinol simile ad una protesi, che è inclusa in una struttura di silicone modellato, allo scopo di sigillare lo spazio tra la valvola e la parete bronchiale. Una valvola unidirezionale di silicone a forma di becco è montata al centro della struttura per completare la tenuta e consentire la fuoriuscita di gas e secrezioni. Nello studio venivano utilizzate valvole di tre dimensioni per consentire un migliore adattamento all'anatomia bronchiale. Le valvole di diverse dimensioni avevano caratteristiche uniche sulla base della dimensione e della geometria della valvola a forma di becco. Ad un flusso statico di 150 mL/min, le valvole studiate avevano le seguenti resistenze al flusso: valvola piccola (da 4,0 a 5,5 mm), 10,3 cm H<sub>2</sub>O; valvola media (da 5,0 a 7,0 mm), 4,7 H<sub>2</sub>O, e valvola di grandi dimensioni (da 6,5 a 8,5 mm), 2,3 H-O. Il catetere di posizionamento facilita il posizionamento della valvola nel bronco identificato come bersaglio per il trattamento. Il sistema di caricamento comprime e carica la valvola endobronchiale nel catetere di posizionamento. Il filo guida dirige il catetere di posizionamento nel bronco da trattare.

Tutte le manovre sono state effettuate in una sala operatoria o in una sala da broncoscopia dotata di un'attrezzatura completa per anestesia. Venivano utilizzati tre diversi approcci anestesiológicos e vie di accesso: (1) supporto ventilatorio totale con tubo endotracheale e accesso con broncoscopio flessibile, (2) sedazione per via endovenosa e respiro spontaneo con accesso in broncoscopia flessibile attraverso un boccaglio, o (3) intubazione con broncoscopio rigido con sedazione endovenosa e respiro spontaneo, parzialmente supportato dalla ventilazione attraverso il broncoscopio rigido. L'operatore localizzava il bronco da trattare con il broncoscopio flessibile. Un filo guida

**Tabella 2—Criteri di inclusione ed esclusione**

<b>Inclusione</b>
Età da 50 ad 80 anni
Enfisema sintomatico diagnosticato utilizzando criteri clinici e radiologici
Dispnea durante l'attività quotidiana nonostante una terapia medica massimale
Evidenza radiologica di enfisema eterogeneo
<b>Esclusione</b>
FEV <sub>1</sub> < 20% del valore predetto
PaCO <sub>2</sub> > 55 mmHg
DLCO < 25% del valore predetto
Ipertensione polmonare
Infezione polmonare in atto
Paziente che non vuole o non può effettuare i controlli di follow-up

flessibile di 0,035 pollici veniva posizionato nel bronco da trattare per lo meno di una suddivisione bronchiale più in periferia del bronco da trattare. Il broncoscopio veniva rimosso lasciando in sede il filo guida. Il catetere di posizionamento veniva fatto avanzare sul filo guida, e la valvola veniva rilasciata dal catetere nel bronco lobare, segmentario o subsegmentario da trattare.

#### Trattamento postoperatorio e follow-up

La radiografia del torace veniva eseguita di routine entro la prima ora dall'intervento per evidenziare eventuali segni di atelettasia o di deviazione del diaframma. Non è stato utilizzato nei diversi centri un metodo uniforme per la valutazione delle atelettasie. Di conseguenza, l'analisi dei fattori prognostici per l'atelettasia e l'effetto della presenza o dell'assenza dell'atelettasia vanno oltre lo scopo di questo articolo. La spirometria, la pletismografia, la DLCO e il test da sforzo venivano eseguiti a 30 e 90 giorni dall'intervento. La TC e la scintigrafia ventilazione/perfusione venivano eseguite a 90 giorni dall'intervento. I pazienti non venivano sottoposti a riabilitazione polmonare postoperatoria.

#### Analisi statistica

È stata eseguita un'analisi statistica (Intercooled Stat 8,2 per Windows; Stata Corp; College Park, TX); i valori di  $p$  sono stati calcolati utilizzando un test  $t$  di Student a due code per campioni appaiati quando si assumeva una distribuzione normale dei dati. Per i dati non parametrici, è stato utilizzato il test di Wilcoxon per i ranghi. Per le analisi dei sottogruppi, è stata utilizzata l'analisi della varianza (a una via) quando si assumeva una distribuzione normale, e il test di Kruskal-Wallis veniva utilizzato per le distribuzioni non parametriche.

### RISULTATI

Dall'aprile 2002 al dicembre 2003, 98 pazienti sono stati reclutati in uno studio multicentrico. Venti dei pazienti trattati erano di sesso femminile (20,4%) e 78 di sesso maschile (79,6%). I valori medi basali rispetto ai valori predetti erano i seguenti: FEV<sub>1</sub>, 30,1%; FVC, 63,8%; VR, 244,3%; capacità polmonare totale (TLC), 128,4%; e DLCO, 32,7%. Il valore basale della distanza percorsa al test dei sei minuti di cammino era di 303 m (Tabella 3). Sono state posizionate in totale 396 valvole (numero medio di valvole per paziente, 4,0 ± 1,6 valvole, intervallo da 1 a 8 valvole). L'approccio prevalente era quello monolaterale e lobare (49,0%) [Tabella 4]. Dal punto di vista anatomico, le valvole venivano più frequentemente posizionate monolateralmente nel lobo superiore di destra (39,8%), seguito dal posizionamento bilaterale a livello dei lobi superiori (25,5%) [Tabella 5].

**Tabella 3—Caratteristiche basali (n = 98)\***

Caratteristiche	Dati
Età, anni	63 ± 10
FEV <sub>1</sub> , L	0,9 ± 0,3 (30,1 ± 10,7)
FVC, L	2,5 ± 0,8 (63,8 ± 18,8)
RV, L	5,1 ± 1,3 (244,3 ± 60,3)
TLC, L	7,8 ± 1,5 (128,4 ± 17,1)
6MWT, m	303 ± 118
DLCO, mL/min/mm Hg	9,6 ± 5,4 (32,7 ± 16,3)

\*I dati sono riportati come valori basali medi ± DS o come valori basali medi ± DS (% del predetto).

**Tabella 4—Strategie di trattamento\***

Variabili	Monolaterale	Bilaterale	Totale
Lobare	48 (49,0)	21 (21,4)	69 (70,4)
Non-lobare	16 (16,3)	13 (13,3)	29 (29,6)
Totale	64 (65,3)	34 (34,7)	98 (100)

\*I dati sono riportati come N° (%).

#### Efficacia

Vengono riportate le variazioni assolute e percentuali rispetto ai valori basali così come le medie delle risposte individuali rispetto ai valori basali. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato per il FEV<sub>1</sub> (10,7 ± 26,2%,  $p = 0,007$ ), per la FVC (9,0 ± 23,9%,  $p = 0,024$ ), per il VR (-4,9 ± 17,4%,  $p = 0,025$ ) e la tolleranza allo sforzo (23,0 ± 55,3%,  $p < 0,001$ ) [Tabella 6]. Era presente una tendenza verso un incremento della DLCO, ma la variazione non ha raggiunto la significatività statistica (17,2 + 52%,  $p = 0,063$ ).

#### Complicanze

Venivano definite *a priori* come rilevanti le seguenti complicanze: (1) decesso (da qualunque causa); (2) polmonite od empiema che richiedeva antibiotici per via endovenosa; (3) emottisi con necessità di trasfusione, intervento od embolizzazione arteriosa; (4) polmonite ostruttiva; (5) pneumotorace con necessità di trattamento chirurgico; (6) perdite aeree prolungate > 7 giorni; e (7) insufficienza respiratoria. Sono state osservate otto complicanze maggiori (8,2%), compreso un decesso (1,0%) [Tabella 7]. Trenta pazienti hanno avuto altre complicanze, tra cui 17 riacutizzazioni della BPCO e 5 polmoniti in lobi non trattati.

Abbiamo considerato lo sviluppo di pneumotorace come secondario a variazioni del volume polmonare e non a lesioni iatrogene quali quelle da puntura da filo guida. In un paziente con perdite aeree, l'esplorazione in VATS ha evidenziato la presenza di una bolla rotta del lobo inferiore di destra, che non era stato interessato durante la procedura a livello del lobo superiore di destra. È stato osservato in tutti gli altri casi che il pneumotorace era presente solo in prossimità di un lobo atelettasico. Non era stato possibile evidenziare alcuna perdita aerea dal drenaggio

**Tabella 5—Sede di posizionamento delle valvole\***

Variabili	Superiore	Inferiore	Entrambi	Totale
Destro	39 (39,8)	10 (10,2)	0 (0,0)	49 (50,0)
Sinistro	8 (8,2)	7 (7,1)	0 (0,0)	15 (15,3)
Bilaterale	25 (25,5)†	7 (7,1)	2 (2,0)	34 (34,7)
Totale	72 (73,5)	24 (24,5)	2 (2,0)	98 (100%)

\*I dati sono riportati come N° (%).

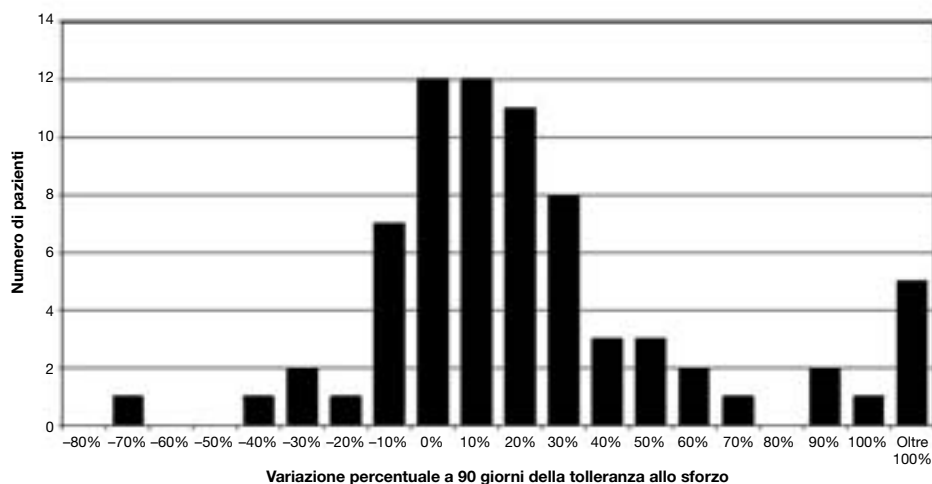
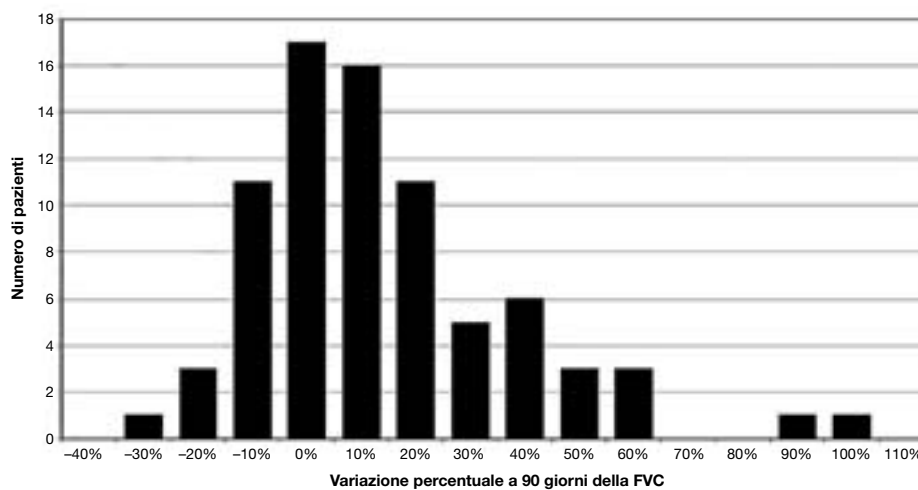
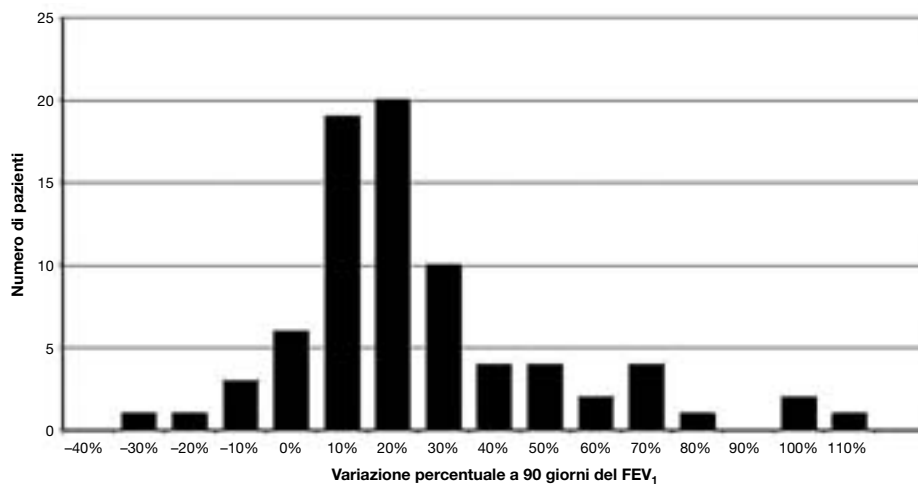
†Lobo superiore di destra e lobo inferiore di sinistra o lobo superiore di sinistra e lobo inferiore di destra.

‡Trattamento bilaterale dei lobi superiori incluso un paziente con una precedente lobectomia superiore destra sottoposto al posizionamento di valvole nel lobo medio di destra e nel lobo superiore di sinistra.

**Tabella 6—Risposta funzionale e di tolleranza allo sforzo a 90 giorni di follow-up (n = 98)\***

Variabili	Variazione assoluta	Variazione dai valori basali	Valori di p
FEV <sub>1</sub>	0,06 ± 0,21 L; 0,04 L (- 0,04 to 0,16 L)	10,7 ± 26,2%; 4,5% (- 3,5 to 17,3%)	0,007
FVC	0,12 ± 0,47 L; 0,13 L (- 0,18 to 0,36 L)	9,0 ± 23,9%; 4,0% (- 7,3 to 18,6%)	0,024
VR	- 0,35 ± 0,97 L; - 0,15 L (- 0,76 to 0,28 L)	- 4,9 ± 17,4%; - 3,2% (- 15,6 to 5,4%)	0,025
Tolleranza allo sforzo	36,9 ± 90,0 m; 18,0 m (- 10,7 to 79,2 m)	23,0 ± 55,3%; 10,4% (- 2,8 to 29,3%)	< 0,001
DLCO	1,20 ± 6,13 mL/min/mm Hg; 0,61 mL/min/mm Hg (- 1,08 to 2,12 mL/min/mm Hg)	17,2 ± 52,0%; 6,4% (- 8,5 to 30,5%)	0,063

\*I dati sono riportati come media ± DS; mediana (dal 25° al 75° percentile) se non altrimenti indicato.



**Tabella 7—Incidenza di complicanze a novanta giorni (n = 98)\***

Variabili	Dati
<b>Complicanze maggiori</b>	
Mortalità da qualunque causa	1 (1,0)
Polmonite ostruttiva	0 (0,0)
Pneumotorace con necessità di trattamento	3 (3,1)
Perdite aeree prolungate (> 7 giorni)	4 (4,1)
<b>Altre complicanze</b>	
Pneumotorace con drenaggio < 7 giorni	2 (2,0)
Polmonite nei lobi senza valvole	5 (5,1)
Riacutizzazione della BPCO	17 (17,3)
Versamento pleurico	1 (1,0)
Altro	5 (5,1)

\*I dati sono riportati come N° (%).

toracico o durante la puntura esplorativa in due pazienti, ed in tre altri pazienti era presente un'evidenza radiologica di pneumotorace senza necessità di trattamento.<sup>11,14</sup> Un certo numero di casi di pneumotorace era evidente subito dopo l'intervento, ma molti venivano evidenziati da 24 a 48 ore dopo il trattamento in associazione all'evidenza radiologica di atelettasia. Un pneumotorace si è sviluppato 30 giorni dopo l'intervento in concomitanza con il test da sforzo di controllo eseguito a 30 giorni. I casi di pneumotorace sono avvenuti esclusivamente in pazienti trattati con un'esclusione lobare, il che è in accordo con la teoria che variazioni rilevanti di volume avvengono quando il lobo diviene un sistema chiuso senza flussi aerei collaterali e che i pneumotoraci sono sacche aeree stabilizzate<sup>11,14</sup> o lacerazioni secondarie al rimodellamento del polmone in presenza di aderenze pleuriche o alla rottura di bolle.

Non è stata osservata mortalità associata alle procedure, ma un paziente è deceduto entro i 90 giorni di follow-up dal trattamento. Si trattava di un paziente di sesso maschile di 54 anni sottoposto precedentemente ad una lobectomia superiore destra per carcinoma polmonare. I suoi valori basali di funzione polmonare dopo 4 mesi di riabilitazione polmonare erano i seguenti: FEV<sub>1</sub>, 1,02 L (28%); FVC, 2,89 L (64%); VR, 4,22L (199%); TLC, 7,72 L (123%); capacità vitale, 3,5 L (78%); e distanza al 6MWT, 534 m. Era stato effettuato un trattamento con cinque valvole. Era stata ottenuta un'esclusione lobare completa a livello del lobo medio con il posizionamento

di una valvola e a livello del lobo superiore di sinistra con il posizionamento di una valvola nel segmento linguare, di una nel segmento anteriore e di due valvole nelle suddivisioni del bronco apico-dorsale. La procedura era stata priva di complicanze. Nel periodo postoperatorio, il paziente era rimasto in ospedale con un supporto di ossigeno e aveva iniziato la riabilitazione postoperatoria di routine. Si era sviluppata una polmonite del lobo superiore di sinistra ed era stato iniziato un trattamento antibiotico per via endovenosa. La polmonite si era estesa ed aveva coinvolto il lobo inferiore di sinistra. In sedicesima giornata dopo la procedura, le valvole endobronchiali di sinistra erano state rimosse in anestesia generale, senza che il paziente potesse essere estubato per la presenza di insufficienza respiratoria. Durante o immediatamente dopo l'intervento, era insorto un pneumotorace a sinistra con necessità di posizionamento di un drenaggio toracico. La polmonite si era ulteriormente estesa nonostante una terapia antibiotica con più farmaci, ed il paziente era deceduto per insufficienza respiratoria in venticinquesima giornata.

#### Analisi dei sottogruppi

Un miglioramento di maggiore entità è stato osservato nei pazienti con esclusione lobare (FEV<sub>1</sub> aumentato di 14,0 ± 29,3%, p = 0,02; tolleranza allo sforzo aumentata di 26,7 ± 58,8 %, p = 0,001) [Tabella 8] e in quelli sottoposti a posizionamento monolaterale (FEV<sub>1</sub> aumentato di 13,1 ± 27,5%, p = 0,006; tolleranza allo sforzo aumentata di 33,8 ± 61,8 %, p < 0,001) [Tabella 9]. La maggior entità di miglioramento è stata osservata nei pazienti sottoposti a posizionamento monolaterale e lobare (FEV<sub>1</sub> aumentato di 16,3 ± 29,4%, p = 0,013; tolleranza allo sforzo aumentata di 40,6 ± 68,6 %, p < 0,001) [Tabella 10]. I pazienti con FEV<sub>1</sub> basale < 30% hanno avuto un miglioramento di FEV<sub>1</sub> (20,6 ± 28,1%), che era significativamente maggiore che nei pazienti con FEV<sub>1</sub> > 30% (1,3 ± 20,7%; p = 0,0011) [Tabella 11]. Riscontri simili sono stati osservati nei pazienti con VR > 225% del predetto, nei quali era presente un significativo incremento del FEV<sub>1</sub> (17,2 ± 28,1%), rispetto al gruppo di pazienti con VR basso (0,2 ± 15,4%; p = 0,006) [Tabella 12]. La riduzione di FEV<sub>1</sub> era più evidente anche nei pazienti con VR > 225% (-11,6 ± 16,9%), vs. (4,6 ± 13,7%) per il gruppo con VR basso (p = 0,0001) [Tabella 12].

**Tabella 8—Dati relativi all'efficacia a novanta giorni nei sottogruppi sottoposti ad esclusione lobare e non lobare\***

Variabili	Non lobare (n = 28)		Lobare (n = 70)	
	Esclusione, %	Valore di p rispetto ai valori basali	Esclusione, %	Valore di p rispetto ai valori basali
FEV <sub>1</sub>	3,2 ± 15,7 (-3,4 to 9,9)	0,409	14,0 ± 29,3 (6,0 to 22,0)	0,020
FVC	7,4 ± 16,1 (0,5 to 14,2)	0,107	9,7 ± 26,8 (2,4 to 17,0)	0,094
VR	-5,7 ± 19,1 (-14,2 to 2,7)	0,131	-4,5 ± 17,0 (-9,6 to 0,5)	0,088
Tolleranza allo sforzo	13,9 ± 45,5 (-6,8 to 34,7)	0,391	26,7 ± 58,8 (10,1 to 43,2)	0,001
DLCO	25,4 ± 38,7 (3,0 to 47,7)	0,006	14,2 ± 56,1 (-4,6 to 32,9)	0,474

\*I dati sono riportati come medie ± DS (intervallo di confidenza al 95%).

**Tabella 9—Variazioni a novanta giorni nei sottogruppi monolaterale e bilaterale\***

Variabili	Monolaterale (n = 64)		Bilaterale (n = 34)	
	Variazione, %	Valore di p rispetto ai valori basali	Variazione, %	Valore di p rispetto ai valori basali
FEV <sub>1</sub>	13,1 ± 27,5 (5,3 to 20,9)	0,006	6,4 ± 23,7 (-2,8 to 15,6)	0,352
FVC	6,7 ± 24,0 (-0,1 to 13,6)	0,202	13,0 ± 23,8 (3,7 to 22,2)	0,039
VR	-5,5 ± 17,4 (-10,8 to -0,2)	< 0,043	-3,6 ± 18,0 (-11,4 to 4,1)	0,403
Tolleranza allo sforzo	33,8 ± 61,8 (15,4 to 52,2)	0,001	3,8 ± 34,6 (-10,2 to 17,8)	0,509
DLCO	5,4 ± 32,2 (-6,2 to 17,0)	0,411	37,2 ± 70,7 (3,1 to 71,3)	0,064

\*I dati sono riportati come medie ± DS (intervallo di confidenza al 95%).

### DISCUSSIONE

La terapia medica ha sempre costituito il trattamento principale dell'enfisema. La LVRS è stata riproposta 10 anni fa, consentendo di resecare le parti più compromesse del polmone enfisematoso ripristinando la meccanica della gabbia toracica e del diaframma.<sup>15</sup> È stato evidenziato come la LVRS consentisse di migliorare la tolleranza allo sforzo di pazienti selezionati. Un vantaggio in termini di sopravvivenza era stato riscontrato in un sottogruppo di pazienti con enfisema dei lobi superiori e bassa capacità di esercizio basale.<sup>4</sup> Tuttavia, solo una piccola parte dei pazienti potevano trarre beneficio dalla LVRS, dato che molti di essi avevano una malattia di grado grave o distribuita in maniera omogenea. Esiste una chiara evidenza che i pazienti che appartengono a questo gruppo non traggono beneficio dalla LVRS. I pazienti hanno inoltre spesso necessità di un'assistenza intensiva postoperatoria e di una degenza prolungata. Altre morbilità comprendono le perdite aeree persistenti e le infezioni polmonari. Sono stati effettuati tentativi per cercare di estendere le indicazioni alla riduzione di volume polmonare con l'impiego di tecniche che non prevedessero la resezione di parenchima, come le tecniche di plicatura del polmone o l'impiego di guaine di silicone, ma non molti di questi approcci sono stati utilizzati nella pratica clinica.<sup>16</sup> Nuovi strumenti e tecniche sono stati sviluppati di recente per consentire un approccio totalmente broncoscopico alla LVRS.<sup>6-9</sup> Passaggi extra-anatomici che consentono di by-passare le vie aeree sono stati sviluppati per creare nuove vie di passaggio tra il polmone e la parete toracica, consentendo all'aria intrappolata di fuoriuscire riducendo le resistenze del flusso aereo espiratorio.<sup>6</sup> Questi passaggi extra-anatomici

potevano essere creati con una sonda a radiofrequenza posizionata in broncoscopia.<sup>6</sup> L'altro concetto di LVRS endoscopica poteva essere raggiunto con una riduzione del volume polmonare ottenuta con sigillanti, occlusori endobronchiali e valvole endobronchiali (EBV).<sup>7-9</sup> Molti di questi strumenti rimangono ancora in una fase sperimentale pre-clinica, con un numero limitato di pubblicazioni che ne riportano i risultati clinici.<sup>7,9-12,17</sup> Uno strumento endobronchiale ideale dovrebbe essere efficace nell'ottenere e nel mantenere una riduzione di volume comparabile a quella della LVRS con risultati riproducibili. Il presidio dovrebbe essere facilmente posizionabile con gli strumenti broncoscopici, non dovrebbe sposizionarsi e dovrebbe essere facilmente rimuovibile. In ultimo, il presidio non dovrebbe interferire con interventi futuri come la LVRS ed il trapianto polmonare.<sup>11</sup>

Questa è la prima analisi di uno studio multicentrico, con diverse tecniche di posizionamento di valvole unidirezionali endobronchiali per la riduzione di volume polmonare. I dati indicano che il posizionamento endoscopico delle valvole endobronchiali costituisce una manovra sicura nei pazienti con enfisema. La mortalità a 90 giorni è stata dell'1,02%, che è più bassa della mortalità del gruppo chirurgico del NETT, pari a 7,9%.<sup>4</sup> Un miglioramento significativo della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo è stato ottenuto con una morbilità minima nei confronti della LVRS. Secondo i criteri della American Thoracic Society,<sup>18</sup> 45 pazienti (46%) hanno avuto un miglioramento clinicamente significativo del FEV<sub>1</sub> > 15% e 54 pazienti (55%) hanno avuto un miglioramento > al 15% o a 50 m per il test dei sei minuti di cammino a novanta giorni dalla procedura. I risultati di questo registro hanno anche evi-

**Tabella 10—Dati relativi all'efficacia a novanta giorni tra sottogruppo lobare e monolaterale ed altri sottogruppi\***

Variabili	Diverso da lobare, monolaterale (n = 49)†		Lobare, monolaterale (n = 49)	
	Efficacia, %	Valore di p rispetto ai valori basali	Efficacia, %	Valore di p rispetto ai valori basali
FEV <sub>1</sub>	5,7 ± 22,2 (-1,3 to 12,7)	0,241	16,3 ± 29,4 (6,5 to 26,1)	0,013
FVC	9,6 ± 22,0 (2,7 to 16,5)	0,067	8,3 ± 26,3 (-0,5 to 17,0)	0,179
VR	-3,6 ± 18,6 (-9,9 to 2,8)	0,306	-6,3 ± 16,4 (-12,2 to -0,3)	0,033
Tolleranza allo sforzo	8,0 ± 35,4 (-3,4 to 19,5)	0,212	40,6 ± 68,6 (16,3 to 64,9)	< 0,001
DLCO	30,7 ± 61,4 (5,9 to 55,5)	0,840	3,3 ± 35,5 (-11,4 to 17,9)	0,840

\*I dati sono riportati come medie ± DS (intervallo di confidenza al 95%).

†Costituito da non lobare monolaterale; lobare bilaterale e non lobare bilaterale.

**Tabella 11—Variazioni a novanta giorni (FEV<sub>1</sub> basale > 30% del predetto vs. FEV<sub>1</sub> basale < 30% del predetto)\***

Variabili	FEV <sub>1</sub> basale > 30% del predetto (n = 51), %	FEV <sub>1</sub> basale < 30% del predetto (n = 46), %	Valori di p
FEV <sub>1</sub>	1,3 ± 20,7; -1,0 (-8,0 to 9,5)	20,6 ± 28,1; 6,5 (1,0 to 35,0)	0,0011
FVC	2,4 ± 15,3; 2,0 (-7,0 to 9,5)	15,9 ± 29,2; 13,5 (-8,0 to 32,0)	0,0483
VR	-2,1 ± 20,0; 0,5 (-15,0 to 12,0)	-7,7 ± 14,2; -5,0 (-16,0 to 1,0)	0,1168
Tolleranza allo sforzo	13,6 ± 45,0; 1,5 (-8,5 to 18,0)	32,7 ± 64,0; 12,0 (2,0 to 49,0)	0,0241
DLCO	25,3 ± 54,2; 8,0 (-4,0 to 30,0)	7,5 ± 48,5; 5,0 (-14,0 to 31,0)	0,2668

\*I dati sono riportati come medie ± DS; mediana (dal 25° al 75° percentile).

denziato che ci può essere un effetto maggiormente benefico in alcuni sottogruppi di pazienti enfisematosi e che la strategia ottimale per il posizionamento delle valvole necessita di ulteriori studi con riferimento alle diverse caratteristiche di base ed alla distribuzione della malattia. I pazienti con un peggior FEV<sub>1</sub> basale e con un elevato VR sono migliorati in maniera significativamente maggiore di quelli con valori basali migliori. Inoltre, abbiamo osservato che la maggior entità di beneficio poteva essere ottenuta con la strategia di posizionamento monolaterale e con l'esclusione lobare. L'esatto meccanismo che sottostà a questa osservazione richiede ulteriori indagini. Tuttavia, questo risultato è in contrasto con i riscontri della LVRS, dove gli interventi bilaterali erano associati con migliori risultati clinici e con un miglioramento della sopravvivenza nei confronti della LVRS monolaterale.<sup>19</sup> Questo può essere spiegato dal fatto che in questo studio non era presente una distribuzione randomizzata dei pazienti per il trattamento endobronchiale monolaterale o bilaterale. Inoltre, la percentuale di pazienti che avevano un'esclusione lobare era più elevata nel gruppo monolaterale che in quello bilaterale (Tabella 5). Teoricamente, il collasso lobare è facilitato se vi è spazio e potenzialità per un'espansione del polmone contro laterale. Un riscontro interessante di questo registro preliminare è che le valvole non causano un'incidenza elevata di polmoniti ostruttive. Questo potrebbe essere dovuto alle caratteristiche della valvola che consentono il passaggio del muco e delle secrezioni, oppure è stato teorizzato che l'ostruzione completa della via aerea (nei confronti di un'ostruzione parziale da neoplasia bronchiale) impedisce ai patogeni di entrare nel lobo ostruito.

In questo studio, una varietà di sottogruppi di pazienti sono stati trattati con diverse strategie terapeutiche, e questo dovrà essere standardizzato nel futu-

ro studio prospettico. Tuttavia, questo studio può evidenziare maggiormente come la terapia con valvole endobronchiali possa essere utilizzata nella pratica clinica, dove singoli medici avranno la possibilità di scegliere diversi bersagli utilizzando diversi approcci broncoscopici e anestesiológicos. Idealmente, tutte le valvole endobronchiali dovrebbero essere posizionate in anestesia locale, ma il posizionamento delle valvole nei lobi superiori, ed in particolare nel segmento apicale, è tecnicamente più difficile.<sup>11</sup> Una manipolazione prolungata in anestesia locale poteva portare ad un fastidio eccessivo per il paziente. Con lo sviluppo della tecnica di posizionamento e le modifiche del sistema di posizionamento, era stato possibile superare questo problema.

Al di là delle misure oggettive della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo, una valutazione della qualità della vita dei pazienti è di fondamentale importanza. La LVRS è un trattamento palliativo che aiuta a migliorare la qualità della vita relativamente allo stato di salute (HRQOL), come evidenziato dal NETT.<sup>4</sup> Altri dati hanno dimostrato che i pazienti sottoposti al posizionamento delle valvole endobronchiali avevano un significativo miglioramento della HRQOL come documentato con l'uso del questionario Short Form 36 per la valutazione dello stato di salute 30 e 90 giorni dopo la manovra.<sup>11</sup> L'inclusione del HRQOL o della valutazione dello status funzionale negli studi clinici futuri è essenziale e può essere ottenuto utilizzando il questionario per la valutazione dello stato di salute Short Form 36, il St. gerge Respiratory Questionnaire e la scala di dispnea del Medical Research Council.

Lo sviluppo di un pneumotorace poteva essere secondario ad una perdita acuta di volume polmonare dopo il posizionamento della valvola endobronchiale. Il posizionamento di un drenaggio toracico non aveva consentito di ottenere la riespansione del polmone e non era presente alcuna perdita aerea dal dre-

**Tabella 12—Variazioni a novanta giorni (VR basale > 225% del predetto vs. VR basale < 225% del predetto)\***

Variabili	VR basale > 225% del predetto (n = 56), %	RV basale < 225% del predetto (n = 33), %	Valori di p
FEV <sub>1</sub>	17,2 ± 28,1; 8,0 (-1,0 to 35,0)	0,2 ± 15,4; 0,0 (-6,0 to 5,0)	0,0066
FVC	11,7 ± 24,6; 10,0 (-5,0 to 25,0)	1,2 ± 15,8; -2,0 (-8,0 to 8,0)	0,0444
VR	-11,6 ± 16,9; -7,0 (-22,0 to -1,0)	4,6 ± 13,7; 4,0 (-2,5 to 12,5)	0,0001
Tolleranza allo sforzo	32,0 ± 63,1; 12,0 (0,0 to 35,0)	9,4 ± 47,6; 1,5 (-9,5 to 12,0)	0,0393
DLCO	12,4 ± 44,9; 9,0 (-10,0 to 31,0)	23,2 ± 62,3; 6,0 (-5,0 to 14,0)	0,8466

\*I dati sono riportati come medie ± DS; mediana (dal 25° al 75° percentile).

naggio, indicando l'assenza di uno sviluppo di pressione nel cavo pleurico.<sup>11</sup> La ragione esatta di questo avvenimento rimane incerta. Tuttavia, potrebbe essere dovuta ad aderenze tra i lobi non trattati e la parete toracica, che potrebbero impedire a questi di occupare rapidamente lo spazio lasciato libero dal lobo collassato.

Il raggiungimento di un'esclusione endoscopica completa di un lobo non dava luogo in maniera automatica ad un collasso lobare o ad un'atelettasia.<sup>12</sup> La presenza di vie collaterali intralobari è stata descritta e dimostrata con l'uso della scintigrafia ventilatoria con <sup>133</sup>Xe.<sup>20,21</sup> Nei pazienti enfisematosi, la resistenza dei collaterali può essere ridotta fino ad essere inferiore alla resistenza della via aerea. Questo consente una ventilazione collaterale tra i lobi. L'estensione di questi collaterali varia tra i diversi pazienti. Nei pazienti con un'elevata resistenza dei collaterali, l'atelettasia può essere ottenuta facilmente dopo il posizionamento delle valvole endobronchiali e la meccanica ventilatoria migliora come dopo la LVRS chirurgica. Tuttavia, se la resistenza delle vie collaterali è bassa, il segmento broncopolmonare occluso rimarrà iperinsufflato durante lo sforzo e l'effetto della LVRS chirurgica può essere più difficilmente ottenuto. Nei pazienti con una resistenza dei rami collaterali moderata, l'iperinsufflazione dinamica dei segmenti occlusi può essere ancora ridotta a livelli elevati di ventilazione, ed il flusso aereo è diretto verso l'area di polmone meno ostruita. Pertanto, anche senza l'evidenza radiologica di un collasso lobare dopo il posizionamento delle valvole endobronchiali, in questo gruppo di pazienti può essere osservato un miglioramento dei sintomi.<sup>12,19,22</sup> La determinazione dell'entità della resistenza delle vie collaterali può teoricamente aiutare a stratificare o a selezionare i pazienti per la LVRS broncoscopica o per la LVRS chirurgica. La misura della resistenza delle vie collaterali può essere effettuata con l'impiego della scintigrafia allo Xenon o con la RM.<sup>23</sup> Queste tecniche possono aiutare a prevedere l'efficacia della riduzione broncoscopica di volume polmonare.

Infine, questa esperienza multicentrica conferma che il miglioramento della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo può essere ottenuta in pazienti enfisematosi utilizzando le valvole endobronchiali. Tuttavia, questo non è uno studio prospettico con una popolazione di pazienti selezionata in maniera rigida e sottoposta ad una strategia di trattamento uniforme. Una riabilitazione polmonare standardizzata verrà aggiunta come parte del nuovo protocollo. Gli sforzi futuri dovrebbero essere diretti alla definizione dei criteri per selezionare i pazienti che possono trarre beneficio da questa procedura ed alla definizione della miglior strategia di trattamento endobronchiale. Inoltre, abbiamo analizzato i risultati fino a 90 giorni dall'impianto delle valvole endobronchiali, ed un follow-up a lungo termine appare necessario. Nonostante questo, questa analisi fornisce una base per studi futuri randomizzati e dotati di un follow-up più lungo. Le conclusioni preliminari di questo studio retrospettivo verranno testate in maniera prospettica con una valvola di seconda generazione in uno studio multicentrico randomizzato.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey 2004. Available at: [www.cdc.gov/nchs/nhis.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm). Accessed January 20, 2006
- 2 Yusen RD, Lefrak SS, Gierada DS, et al. A prospective evaluation of lung volume reduction surgery in 200 consecutive patients. *Chest* 2003; 123:1026-1037
- 3 Huijzenga H, Ramsey SD, Albert RA. Estimated growth of volume reduction surgery among Medicare enrollees: 1994-1996. *Chest* 1998; 114:1583-1587
- 4 National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348:2059-2073
- 5 National Emphysema Treatment Trial Research Group. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1350-1360
- 6 Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, et al. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:393-398
- 7 Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davis S. Bronchoscopic lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44:101-108
- 8 Ingenito EP, Reilly JJ, Mentzer SJ, et al. Bronchoscopic volume reduction: a safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:295-301
- 9 Snell GI, Holsworth L, Nurs B, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses. *Chest* 2003; 124:1073-1080
- 10 Toma TP, Hopkinson NS, Hiller J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003; 361:931-933
- 11 Yim APC, Hwang TM, Lee TW, et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1564-1573
- 12 Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:453-460
- 13 Toma TP, Polkey ML, Goldstraw PG, et al. Methodological aspects of bronchoscopic lung volume reduction with a proprietary system. *Respiration* 2003; 70:658-664
- 14 Woodring JH, Baker MD, Stark P. Pneumothorax *ex vacuo*. *Chest* 1996; 110:1102-1105
- 15 Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:106-119
- 16 Swanson SJ, Mentzer SJ, DeCamp MM Jr, et al. No-cut thoracoscopic lung plication: a new technique for lung volume reduction surgery. *J Am Coll Surg* 1997; 185:25-32
- 17 Venuta F, Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:411-417
- 18 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretive strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-1218
- 19 Serna DL, Brenner M, Osann KE, et al. Survival after unilateral versus bilateral lung volume reduction surgery for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:1101-1109
- 20 Reed A, Holsworth L, Williams T, et al. Interlobar collaterals are a frequent finding in severe emphysema [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:A615
- 21 Salaniti J, Kalff V, Kelly M, et al. 133 Xenon ventilation scintigraphy applied to bronchoscopic lung volume reduction techniques for emphysema: relevance of interlobar collaterals. *Intern Med J* 2005; 35:97-103
- 22 Fessler HE. Collateral ventilation, the bane of bronchoscopic volume reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:423-425
- 23 Altes TA, Rehm PK, Harrell F, et al. Ventilation imaging of the lung: comparison of hyperpolarized helium-3 MR imaging with Xe-133 scintigraphy. *Acad Radiol* 2004; 729-734