

## La riduzione di volume polmonare mediante reagenti biologici\*

### Una nuova tecnica broncoscopica per il trattamento dell'enfisema polmonare di grado grave

John Reilly, MD, FCCP; George Washko, MD; Victor Pinto-Plata, MD, FCCP; Eduardo Velez, MD; Lawrence Kenney, MD, FCCP; Robert Berger, MD; Bartolome Celli, MD, FCCP

**Introduzione:** La riduzione di volume polmonare biologica (RVPB) ottenuta mediante l'uso di reagenti biologici che determinano il rimodellamento del parenchima polmonare enfisematoso è stata oggetto di un precedente studio sperimentale condotto su animali. Presentiamo ora i risultati iniziali dello studio clinico con un follow-up a 3 mesi.

**Metodi:** Sei pazienti affetti da enfisema polmonare eterogeneo di grado grave sono stati arruolati per uno studio clinico di fase 1 condotto per determinare la sicurezza della RVPB. In 3 di questi (gruppo 1) sono stati trattati due subsegmenti polmonari, mentre negli altri 3 (gruppo 2) 4 subsegmenti; in entrambi i gruppi la procedura è stata condotta unilateralmente. Sono stati valutati l'incidenza di complicanze, le modificazioni dei risultati funzionali, della sintomatologia e della resistenza all'esercizio fisico.

**Risultati:** L'età media ( $\pm$  DS) dei 6 pazienti era di  $66 \pm 5,7$  anni (range 57-73 anni). La procedura è stata bene tollerata in entrambi i gruppi e non si sono verificate complicanze maggiori. Tutti i pazienti sono stati dimessi il giorno dopo il trattamento. Anche se l'obiettivo primario dello studio era di valutare la sicurezza della RVPB, sono stati osservati dei miglioramenti nella capacità vitale media ( $+7,2\% \pm 9,5\%$ , range da  $-2\%$  a  $+19\%$ ), nel volume residuo medio (VR) [ $-7,8\% \pm 8,5\%$ , range da  $+1\%$  a  $-22\%$ ], nel rapporto VR/capacità polmonare totale ( $-6,6\% \pm 4,7\%$ , range da  $-1\%$  a  $-15\%$ ), nel test dei 6 minuti di cammino medio ( $+14,5 \pm 18,5\%$ , range da  $0\%$  a  $51\%$ ) e nel punteggio medio della dispnea. Il miglioramento dei risultati funzionali è stato più evidente nel gruppo 2, suggerendo una correlazione positiva dose-risposta funzionale.

**Conclusioni:** I risultati preliminari della RVPB hanno dimostrato che la procedura è sicura e può essere efficace in pazienti altamente selezionati affetti da enfisema polmonare eterogeneo di grado grave.

(*CHEST Edizione Italiana 2007; 2:54-59*)

**Parole chiave:** riduzione biologica del volume polmonare; riduzione broncoscopica del volume polmonare; BPCO; enfisema; riduzione chirurgica del volume polmonare; enfisema polmonare

**Abbreviazioni:** RVPB = riduzione biologica del volume polmonare; DLCO = capacità di diffusione del monossido di carbonio; RVPC = riduzione chirurgica del volume polmonare; CRM = consiglio della ricerca medica; VR = volume residuo; T6M = test dei 6 minuti di cammino; CPT = capacità polmonare totale

**A**lcuni studi clinici<sup>1,2</sup> hanno dimostrato come la riduzione chirurgica di volume polmonare (RVPC), determini in pazienti affetti da enfisema di grado grave, una riduzione della sintomatologia dispnoica, un aumento della resistenza all'esercizio fisico e degli indici di funzionalità polmonare con un miglio-

ramento della qualità della vita e della sopravvivenza. Tuttavia, la mortalità perioperatoria varia dal 4 al 7%, l'incidenza di complicanze tra il 30 e il 50% e la permanenza media in ospedale si attesta tra 10-14 giorni.<sup>3,4</sup> Lo sviluppo di procedure a basso grado di invasività mediante varie tecniche broncoscopiche<sup>5</sup>

rappresenta la nuova frontiera per il trattamento dell'enfisema. Queste includono il posizionamento di valvole unidirezionali,<sup>6-10</sup> di dispositivi che occludono i segmenti bronchiali delle zone iperinsufflate<sup>11</sup> e del by-pass aereo con stent che mantengono pervie le fenestrazioni bronchiali per migliorare il flusso espiratorio.<sup>12</sup> Nonostante i risultati incoraggianti degli studi preliminari sull'uso delle valvole endobronchiali, non è stato possibile dimostrare con certezza un significativo incremento degli indici di funzionalità polmonare.<sup>9</sup> Questo suggerisce che la ventilazione collaterale, fortemente presente nei polmoni enfisematosi, limiti l'efficacia di questa tecnica.<sup>13</sup>

Ingenito e coll.<sup>14-16</sup> hanno dimostrato nelle pecore che l'instillazione broncoscopica di sostanze biocompatibili e biodegradabili determina il collasso di zone polmonari e produce un'infiammazione con formazione di tessuto cicatriziale che, in un periodo di qualche settimana, retraendosi riduce il volume polmonare. Questa procedura, denominata riduzione biologica di volume polmonare (RVPB) e precedentemente conosciuta come *riduzione broncoscopica di volume polmonare*, è riproducibile facilmente in studi sperimentali su animali.<sup>14-16</sup> In questo lavoro, riportiamo i risultati iniziali con un follow-up a tre mesi, di uno studio di fase I condotto per determinare la sicurezza di questa procedura in pazienti affetti da enfisema polmonare di grado grave.

---

\*Dal Pulmonary and Critical Care Division (Drs. Reilly and Washko), Brigham and Women's Hospital, Boston, USA; Department of Surgery (Dr. Berger), Harvard Medical School, Boston, USA; Pulmonary Department (Drs. Pinto-Plata, Velez, Kenney and Celli), Caritas-St. Elizabeth's Medical Center, Boston, USA.

Tutti gli autori sono stati coinvolti nel reclutamento dei pazienti, nell'esecuzione della procedura, nella raccolta dei dati dopo la procedura e nella revisione del manoscritto. Dr. Reilly si è assunto la responsabilità della stesura del manoscritto, delle revisioni e della corrispondenza.

Questo studio è stato finanziato da Aeris Therapeutics, Inc (Woburn, USA). Aeris ha fornito il finanziamento per lo studio clinico ed ha conservato il database usato per i parametri di sicurezza e di efficacia. I dati primari sono stati raccolti dagli autori e trasmessi al database conservato da Aeris. Inoltre, Aeris ha eseguito continui audit per verificare l'accuratezza dei dati riportati. I Dr. Reilly, Pinto-Plata, Washko, Velez, Kenney e Celli hanno dichiarato all'ACCP che non esiste alcun significativo conflitto d'interesse con qualsiasi compagnia/organizzazione discussa in quest'articolo. Il Dr. Berger è un consulente di Aeris, Inc. Manoscritto ricevuto il 13 luglio 2006; revisione accettata il 17 novembre 2006.

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: John Reilly, MD, FCCP, Brigham and Women's Hospital, Pulmonary/Critical Care Medicine, 75 Francis St, Boston, MA 02115-6110; e-mail: [jreilly@partners.org](mailto:jreilly@partners.org)

(CHEST 2007; 131:1108-1113)

### Criteria di selezione dei pazienti

Il National Emphysema Treatment Trial ha individuato quali sono i sottogruppi di pazienti enfisematosi che rappresentano i migliori candidati alla RVPC. Per l'arruolamento dei pazienti il nostro studio si è basato sugli stessi criteri di inclusione/esclusione. I criteri di inclusione comprendono: (1) età > 18 anni, (2) diagnosi clinica e radiologica di enfisema polmonare eterogeneo di grado avanzato, (3) sintomatologia dispnoica persistente nonostante 4 settimane di terapia medica massimale (la fisioterapia respiratoria non era richiesta), (4) FEV<sub>1</sub> < 45% del predetto, (5) capacità polmonare totale (CPT) e volume residuo (VR) misurati mediante pletismografia rispettivamente > 110% e 150% del predetto, (6) PaO<sub>2</sub> > 60 mm Hg con ≤ 4 L/min di ossigeno e PaCO<sub>2</sub> < 60 mm Hg, (7) pressione sistolica in arteria polmonare < 45 mm Hg, (8) test dei 6 minuti di cammino ≥ 150 metri, (9) dispnea score (Medical Research Council [MRC]) ≥ 2. I criteri di esclusione comprendevano: (1) abitudine al fumo nelle 16 settimane dello screening, (2) presenza di malattie associate con un'aspettativa di vita < 2 anni, (3) condizioni cliniche generali che determinano un rischio aumentato per l'anestesia generale o la broncoscopia, (4) precedenti interventi di RVPC o trapianto polmonare, (5) enfisema bolloso caratterizzato da una o più bolle (dimensioni > 5 cm) con compressione del parenchima polmonare e (6) FEV<sub>1</sub> < 20% del predetto in associazione a una capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) < del 20% del predetto o in presenza di enfisema omogeneo.<sup>17</sup>

### Studio clinico

Questo studio non randomizzato è stato condotto per testare la sicurezza della procedura e prevedeva l'arruolamento di due gruppi di pazienti. Il gruppo 1 (tre pazienti) doveva essere sottoposto alla RVPB in due subsegmenti di un polmone. Se nel corso del follow-up di 3 mesi non si fossero verificate complicanze legate alla tecnica, altri tre pazienti (gruppo 2) sarebbero stati sottoposti al trattamento di 4 subsegmenti di un solo polmone. Il follow-up a lungo termine era stabilito a 2 anni. Il protocollo di studio è stato approvato dai comitati etici degli ospedali partecipanti. Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato al momento dell'arruolamento e prima del trattamento. Dopo la RVPB sono state possibili modificazioni della terapia medica in base alle condizioni cliniche dei pazienti.

Il termine *dose* definisce il numero di subsegmenti trattati. Studi sperimentali sulle pecore e sull'anatomia dei polmoni umani hanno chiarito che ogni subsegmento polmonare rappresenta il 2-3% della CPT. Quindi la riduzione attesa della CPT nei pazienti del gruppo 1 era del 4-6% e non sufficiente a fornire un reale beneficio, mentre nei pazienti del gruppo 2 nei quali la RVPB interessava 4 subsegmenti l'impatto terapeutico atteso era maggiore (8-12% di riduzione del volume polmonare). In base a queste considerazioni, abbiamo dedotto che il trattamento di 5 e 10 subsegmenti dovrebbe essere equivalente rispettivamente alla RVPC unilaterale e bilaterale.

### La procedura RVPB

L'anestesia generale è stata indotta con farmaci a breve azione (ramifentanil e propofol). Durante la procedura sono stati monitorati l'ECG, la pressione arteriosa, la saturazione periferica e la temperatura. I pazienti sono stati intubati con un tubo orotracheale e collegati al ventilatore meccanico. Durante la procedura

sono state eseguite ripetute emogasanalisi per valutare gli effetti del trattamento sullo scambio gassoso.

Prima della RVPB sono stati valutati, in base alla TC del torace, i subsegmenti di un polmone maggiormente interessati dalla malattia. Il broncoscopio flessibile è stato inserito attraverso il tubo orotracheale e, una volta identificato il subsegmento bronchiale target, è stato posizionato in modo da occluderlo completamente per evitare il reflusso del reagente biologico. La certezza della completa occlusione è stata determinata mediante la visualizzazione del collasso della via aerea distale durante l'aspirazione con il broncoscopio.

Dopo aver controllato la perfetta posizione dello strumento la procedura ha avuto inizio: (1) attraverso il canale operativo del broncoscopio sono stati introdotti 10 ml di soluzione (5000 U di tripsina di maiale) per disattivare il surfactante e permettere lo sfaldamento delle cellule epiteliali. Dopo due minuti la soluzione è stata aspirata per rimuovere il surfactante disattivato e le cellule epiteliali sfaldate. Successivamente si è proceduto al lavaggio del subsegmento con 10 ml di soluzione (mezzo di coltura cellulare 1640 del Roswell Park Memorial Institute) che sono stati aspirati dopo 30 secondi. Un catetere a doppio lume della lunghezza di 1 metro [modello AP1-100 in polietere amido, New England Catheter, Lisbona, NH (diametro esterno 1,85 mm)] è stato quindi inserito attraverso il canale operativo del broncoscopio e posizionato nel subsegmento ad una distanza non > 2 cm dalla punta del broncoscopio. Una sospensione di fibrinogeno (266 mg di fibrinogeno umano, 9,3 mg di idrobromide di poli-L-lisina, 9,1 mg di solfato di sodio e 14 mg di idrocloride di tetraciclina) e una soluzione di trombina (1000 UI di trombina umana e 4,4 mg di calcio cloruro) sono stati instillati contemporaneamente nel catetere a doppio lume per consentire la polimerizzazione dei componenti *in situ* e la formazione dell'idrogel di fibrina. Lo scopo di questo gel è determinare l'atelettasia e l'infiammazione per rimodellare il parenchima polmonare iperinsufflato mediante la creazione di un tessuto cicatriziale. La polimerizzazione e la formazione del gel sono stati confermati sotto visione diretta in un tempo < 30 secondi. La stessa procedura è stata condotta in tutti i subsegmenti target. Tutti i pazienti hanno trascorso la notte in osservazione in ospedale.

Il principale endpoint di questo studio di fase I era di valutare la sicurezza e l'incidenza delle complicanze di questa procedura mediante colloqui con il paziente, esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma, esami radiologici e test di funzionalità polmonare. Anche se la valutazione dell'efficacia della tecnica non era uno degli obiettivi primari, sono stati presi in considerazione anche i parametri riguardanti l'emogasanalisi, la spirometria pre e post-dilatatori (secondo le linee guida dell'American Thoracic Society<sup>18</sup>), i volumi polmonari mediante la pletismografia, il punteggio della dispnea e il test dei 6 minuti di cammino.<sup>19,20</sup>

Nei primi tre mesi dal trattamento i pazienti sono tornati per il controllo sulla sicurezza nei giorni 2, 3, 5, 7, 14, 28, 42, 56 e 84, mentre per i controlli sull'efficacia nei giorni 7, 42 e 84.

#### Analisi statistica

A causa del ridotto numero dei pazienti è stata eseguita solamente una statistica descrittiva (media  $\pm$  DS) per riassumere i dati raccolti.

## RISULTATI

Questo studio è stato condotto presso il Brigham and Women's Hospital e il Caritas-St. Elisabeth's Medical Center (entrambi a Boston, MA). Sono stati valutati 17 pazienti e 6 di questi (età media  $66 \pm 5,3$

anni, range da 56 a 73 anni) affetti da enfisema di grado grave sono stati considerati candidati ideali e quindi arruolati nello studio. I parametri funzionali basali erano: FEV<sub>1</sub>  $0,99 \pm 0,32$  L ( $28 \pm 8\%$  del predetto), FVC  $3,21 \pm 0,57$  L ( $72 \pm 12\%$  del predetto), VR  $5,57 \pm 0,72$  L ( $236 \pm 26\%$  del predetto), VR/CPT  $0,65 \pm 0,05$ ; e DLCO  $9,86 \pm 2,29$  ( $30 \pm 6\%$  del predetto). La TC del torace mostrava un interessamento prevalente dei lobi superiori. Prima della RVPB a tutti i pazienti sono stati somministrati farmaci  $\beta$ -agonisti e anticolinergici. Inoltre, 5 pazienti erano ossigeno dipendenti (2 L/min), 4 assumevano steroidi per via inalatoria e 1 teofillina orale.

Tutti i pazienti hanno tollerato bene la procedura. Il subsegmento target è stato identificato in modo agevole, la polimerizzazione e la formazione del gel sono avvenuti in pochi secondi e con la completa occlusione del subsegmento trattato. Non si è verificata nessuna frammentazione né spargimento del gel in altri segmenti. La durata della RVPB è stata tra i 6 e i 12 minuti. Tutti i pazienti sono stati dimessi il giorno dopo. Nel corso del follow-up a tre mesi non si sono verificate complicanze maggiori. Sono stati osservati espettorato striato di sangue (n = 4), tosse (n = 3), dolore al torace (n = 3), mal di gola (n = 3), esacerbazione della BPCO (n = 2) e mal di testa (n = 2).

I risultati fisiologici e sulla sintomatologia sono riassunti nelle Figure 1, 2, 3. Non sono state osservate significative modificazioni del FEV<sub>1</sub> (Figura 1, *in*

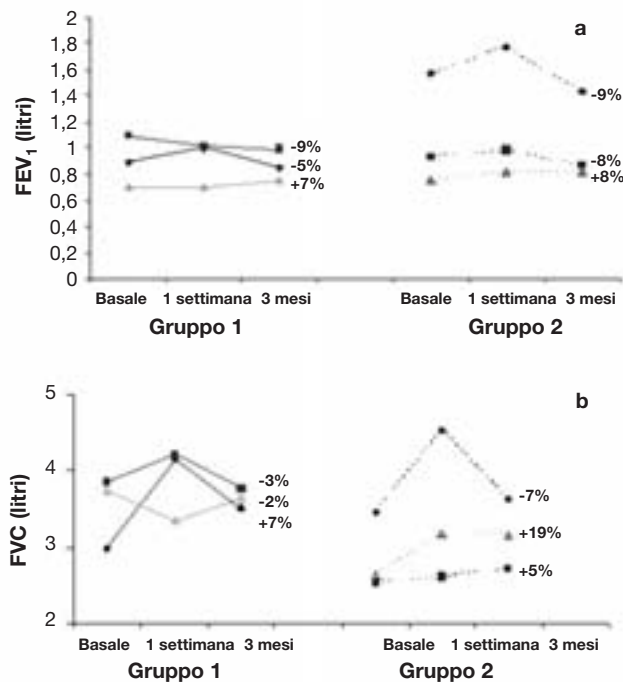


FIGURA 1. Risultati funzionali (spirometria) dopo broncodilatatori alla terapia con BLVR.

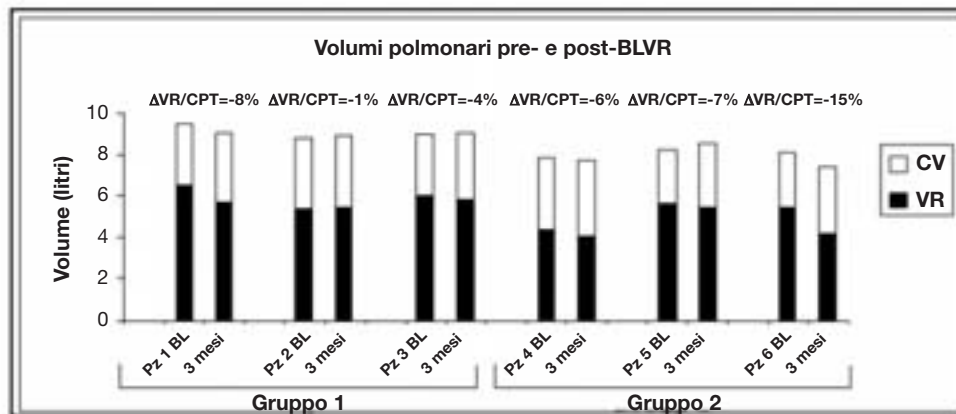


FIGURA 2. BL = valori basali; 3 mesi = post-RVPB; Pz = paziente; VC = capacità vitale.

alto A). Si è verificato un significativo aumento (> 12% e > 200 ml) dal punto di vista clinico del FVC (17,4% e 520 ml) in un paziente del gruppo 1 e in uno del gruppo 2 (19,2% e 510 ml) (Figura 1, in basso B). Dopo 3 mesi il miglioramento medio del FVC è risultato maggiore nel gruppo 2 che nel gruppo 1 (+10,3 ± 7,8% range da +4,9 a 19,2% vs +4,0 ± 11,6% range da -2,9 a 17,4%). Il VR si è ridotto in due pazienti del gruppo 1 (-13% e -3%) e in tutti i pazienti del gruppo 2 (range da -3 a -22%). Il rapporto VR/CPT è diminuito del 4,3 ± 3,8% (range da -0,9 a -8,4%) nel gruppo 1 e del 9,0 ± 5,0% (range da -5,5 a -14,7%) nel gruppo 2 (Figura 2).

A seguito del trattamento BLVR, non sono state osservate modificazioni significative per quanto riguarda la DLCO, i valori emogasanalitici e l'utilizzo di ossigeno. Dopo 3 mesi, il punteggio della dispnea MRC è aumentato di 1 punto in un paziente del gruppo 1 ed è rimasto invariato negli altri 2, mentre è aumentato di 2 punti in 2 pazienti del gruppo 2 ed è rimasto invariato nel terzo paziente (Figura 3).

La distanza percorsa durante il test dei 6 minuti di

cammino è incrementata in due pazienti del gruppo 1 (8% e 15%) e in tutti i pazienti del gruppo 2 (4%, 10%, 51%) [Figura 4]. Un significativo aumento della distanza percorsa (> 54 m) è stato osservato in un paziente del gruppo 2.

Le modificazioni radiologiche attese alla Rx e alla TC del torace non sono state osservate in modo uniforme. Una selezione di immagini TC al tempo 0, 1 settimana e 1 mese è mostrata in Figura 5.

A 1 settimana si può notare, nella zona dove è stato inserito il gel, un'area di collasso periferico che a 1 mese si trasforma in una zona a densità lineare con tessuto cicatriziale, come osservato negli studi sperimentali sugli animali.

## DISCUSSIONE

La RVPC viene eseguita con lo scopo di rimuovere circa il 20-30% delle aeree polmonari maggiormente distrutte con un miglioramento significativo della qualità di vita e della sopravvivenza in pazienti altamente selezionati affetti da enfisema. Recentemente

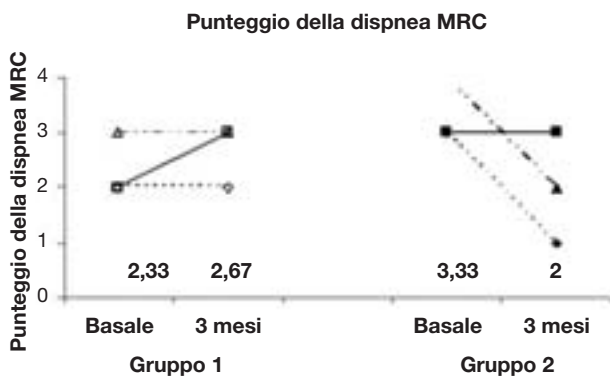


FIGURA 3. Punteggio della dispnea MRC in condizioni basali e a 3 mesi.

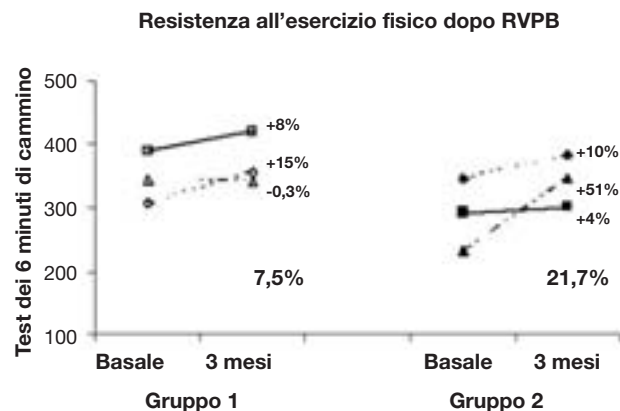


FIGURA 4. Test dei 6 minuti di cammino dopo RVPB.

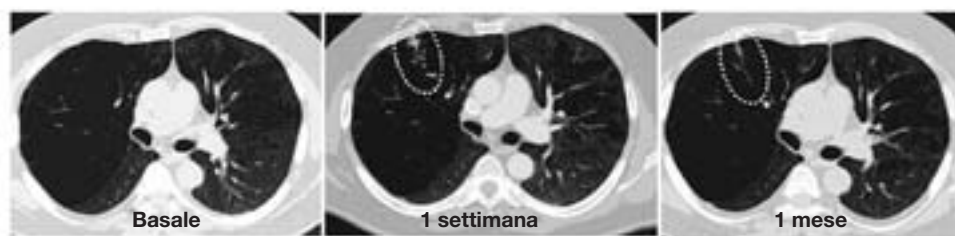


FIGURA 5. Immagini TC di un paziente del gruppo 2 che mostrano 1 settimana dopo la BLVR un infiltrato polmonare localizzato nel sito di trattamento, che si modifica in una zona di densità lineare 1 mese dopo la procedura.

sono state proposte nuove tecniche broncoscopiche a bassa invasività per il trattamento dell'enfisema polmonare, tra cui il posizionamento di valvole endobronchiali unidirezionali che inducono un'atelettasia riducendo il volume delle zone iperinsufflate. Gli studi preliminari<sup>7-9</sup> hanno dimostrato la sicurezza di questa procedura con un modesto miglioramento della qualità di vita a medio termine. Tuttavia, non si sono osservati significativi incrementi per quanto riguarda i risultati funzionali. Il nostro lavoro presenta un differente approccio alla riduzione di volume polmonare: indurre lo sfaldamento delle cellule epiteliali e la disattivazione del surfactante in modo da determinare un'atelettasia distale e un'infiammazione con formazione di tessuto cicatriziale e retrazione delle aeree iperinsufflate.<sup>14</sup> Come già dimostrato da Ingenito e coll.<sup>15,16</sup> nelle pecore, la risposta iniziale consiste nell'atelettasia determinata dall'occlusione meccanica del subsegmento target mediante gel; successivamente, i suoi componenti, ma principalmente la poli-L-lisina, creano un'infiammazione con formazione di tessuto cicatriziale che retrae il parenchima polmonare, determinando quindi una riduzione di volume polmonare. All'esame autoptico<sup>14</sup> sono state confermate la presenza dell'atelettasia e dell'infiltrazione di cellule mononucleari e di fibroblasti. Anche i canali responsabili della ventilazione collaterale risultano occlusi dal gel. Dopo un periodo di 4-8 settimane si osserva la formazione del tessuto cicatriziale con riduzione del volume polmonare; nelle pecore questa rimane stabile per almeno 6 mesi. Questo lavoro presenta il primo studio clinico sull'uso di componenti biologici per indurre la riduzione di volume polmonare.

I pazienti arruolati in questo studio sono stati selezionati secondo i criteri di inclusione/esclusione identificati dal National Emphysema Treatment Trial<sup>2</sup> per i pazienti a basso rischio e alto beneficio. Basandoci sui dati raccolti sugli esami autoptici delle pecore che dimostrano come la retrazione polmonare avvenga dopo 4-8 settimane, abbiamo considerato che il follow-up a tre mesi fosse adeguato per valutare i risultati della procedura. Infatti, le complicanze

quali polmonite, ascesso polmonare, sanguinamento e pneumotorace dovrebbero verificarsi nelle prime settimane, così come le reazioni ai componenti del gel. In questo studio di fase 1 non sono state osservate complicazioni maggiori dopo la RVPB unilaterale in due e quattro subsegmenti. Questo dimostra la sicurezza della procedura anche se effettuata a dosi maggiori (numero maggiore di subsegmenti trattati).

L'analisi dell'efficacia a tre mesi della RVPB ha dimostrato un significativo incremento del FVC in un paziente di entrambi i gruppi, con un modesto miglioramento anche negli altri pazienti del gruppo 2. In 5 pazienti su 6 (compresi tutti quelli del gruppo 2) si sono notati una riduzione del VR e un aumento della distanza percorsa durante il test dei 6 minuti di cammino. I risultati migliori ( $\Delta$ FVC + 19%, ( $\Delta$ VR -22%,  $\Delta$ T6M + 51%) sono stati ottenuti dai pazienti del gruppo 2 affetti da un enfisema più eterogeneo e che hanno ricevuto il trattamento in 4 subsegmenti.<sup>22,23</sup> Quindi, per questa popolazione i risultati possono essere comparabili con quelli dalla RVPC unilaterale.<sup>6,21,22</sup> In due pazienti su 3 del gruppo 2 è stata osservata la riduzione del punteggio della dispnea. Anche se questo lavoro è stato condotto per valutare la sicurezza della procedura, i risultati funzionali dimostrano che, nel futuro, potrebbe essere considerata come una valida opzione nel trattamento non chirurgico dell'enfisema polmonare. Naturalmente è necessario uno studio di fase 2 per valutare gli effetti clinici e fisiologici della RVPB, ottimizzare la dose e monitorare i pazienti con un follow-up a lungo termine.

In conclusione, la RVPB è una procedura sicura e ben tollerata dai pazienti affetti da enfisema eterogeneo in stadio avanzato. Il trattamento unilaterale di 4 subsegmenti ha dimostrato in un follow-up a tre mesi un modesto incremento della funzionalità polmonare, della resistenza all'esercizio fisico e una riduzione della sintomatologia dispnoica. Se ulteriori studi confermeranno queste osservazioni, la RVPB potrà essere considerata una valida opzione nel trattamento non chirurgico dell'enfisema polmonare eterogeneo di grado grave.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Berger RL, Wood KA, Cabral HJ, et al. Lung volume reduction surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Treat Respir Med* 2005; 4:201–209
- 2 Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059–2073
- 3 Meyers BF. Complications of lung volume reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14:399–402
- 4 Martinez FJ, Chang A. Surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26:167–191
- 5 Brenner M, Hanna NM, Mina-Araghi R, et al. Innovative approaches to lung volume reduction for emphysema. *Chest* 2004; 126:238–248
- 6 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
- 7 Yim AP, Hwong TM, Lee TW, et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1564–1573
- 8 Venuta F, Rendina EA, DeGiacomo T, et al. Bronchoscopic procedures for emphysema treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:281–287
- 9 deOliviera HC, Macedo-Neto AV, John AB, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment. *Chest* 2006; 130:190–199
- 10 Lunn WW. Endoscopic lung volume reduction surgery [editorial]. *Chest* 2006; 129:504–506
- 11 Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S. Bronchoscopic lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44:101–108
- 12 Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, et al. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysema human lung. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:393–397
- 13 Fessler HE. Collateral ventilation, the bane of bronchoscopic volume reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 423–424
- 14 Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, et al. Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:771–778
- 15 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
- 16 Tsai L, Hoffman A, Berger RL, et al. Bronchoscopic lung volume reduction in a sheep model of heterogeneous emphysema. *J Bronchol* 2004; 11:83–86
- 17 National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1075–1083
- 18 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136
- 19 Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1522–1527
- 20 American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111–117
- 21 Food and Drug Administration. Meeting of General and Plastic Surgery Devices Advisory Panel. Washington, DC: US Government Printing Office; February 28, 2003
- 22 Mineo TC, Pompeo E, Mineo D, et al. Results of unilateral lung volume reduction surgery in patients with distinct heterogeneity of emphysema between lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:73–79
- 23 Geiser T, Schwizer B, Krueger T, et al. Outcome after unilateral lung volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:674–678