

Valutazione prospettica della chirurgia di riduzione del volume polmonare in 200 pazienti consecutivi*

Roger D. Yusen, MD, MPH, FCCP; Stephen S. Lefrak, MD, FCCP;
David S. Gierada, MD; Gail E. Davis, RN; Bryan F. Meyers, MD, FCCP;
G. Alexander Patterson, MD, FCCP; Joel D. Cooper, MD, FCCP

Obiettivi: Mentre numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia a breve termine della chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS) in pazienti enfisematosi selezionati, gli studi di follow-up a lungo termine sono ancora in corso di pubblicazione. Gli obiettivi primari di questo studio erano di valutare a lungo termine la qualità della vita relativa allo stato di salute, il grado di soddisfazione, lo stato fisiologico e la sopravvivenza dei pazienti dopo LVRS.

Disegno dello studio: Abbiamo condotto uno studio prospettico di coorte per valutare i primi 200 pazienti sottoposti a LVRS bilaterale (dal 1993 al 1998), con un follow-up fino all'anno 2000. Ogni paziente è servito da controllo per se stesso, ricevendo inizialmente un trattamento medico ottimale che comprendeva la riabilitazione prima di essere sottoposto all'intervento. I dati preoperatori dopo la riabilitazione sono stati utilizzati come dati basali per il confronto con i dati postoperatori. Gli end point primari erano gli effetti della LVRS sulla dispnea (Scala di dispnea del Medical Research Council modificata), qualità della vita generale relativa allo stato di salute (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey [SF-36]), soddisfazione dei pazienti, e sopravvivenza. Gli end point secondari erano gli effetti della LVRS sulla funzione polmonare, capacità di esercizio e necessità di ossigeno supplementare.

Sede: Un centro urbano di cura terziario universitario.

Pazienti: I criteri di eleggibilità per la LVRS includevano dispnea invalidante da ostruzione respiratoria marcata, iperinsufflazione toracica ed enfisema distribuito in maniera eterogenea con aree bersaglio per la resezione. I pazienti sono stati valutati a 6 mesi, 3 anni e 5 anni dopo la chirurgia.

Interventi: Riabilitazione polmonare preoperatoria e LVRS bilaterale.

Misurazioni e risultati: I 200 pazienti reclutati hanno complessivamente costituito 735 persone-anno di follow-up (media \pm DS, 3,7 \pm 1,6 anni; mediana, 4,0 anni). Ai tre periodi di follow-up una media superiore al 90% dei pazienti esaminabili ha completato la valutazione. A 6 mesi, 3 anni e 5 anni dopo la chirurgia, i punteggi di dispnea erano migliorati rispettivamente nell'81%, 52% e 40% dei pazienti. I punteggi di dispnea erano uguali o migliorati nel 96% (6 mesi), 82% (3 anni), e 74% (5 anni) dei pazienti. Miglioramenti della funzione fisica al test SF-36 sono stati dimostrati nel 93% (6 mesi), 78% (3 anni) e 69% (5 anni) dei pazienti. Una soddisfazione relativa ai risultati buona o eccellente è stata riportata dal 96% (6 mesi), 89% (3 anni), e 77% (5 anni) dei pazienti. Il FEV₁ era migliorato nel 92% (6 mesi), 72% (3 anni) e 58% (5 anni) dei pazienti. Le variazioni della dispnea, dei punteggi della qualità della vita generale relativa allo stato di salute e dei punteggi relativi alla soddisfazione dei pazienti si correlavano in maniera significativa con il FEV₁. Dopo la chirurgia, la degenza mediana in ospedale nei sopravvissuti è stata di 9 giorni. La mortalità postoperatoria a 90 giorni è stata del 4,5%. La sopravvivenza calcolata con il metodo Kaplan-Meier durante i cinque anni dopo la chirurgia è stata rispettivamente del 93%, 88%, 83%, 74% e 63%. Durante il follow-up, 15 pazienti sono stati successivamente sottoposti a trapianto polmonare.

Conclusioni: In pazienti accuratamente selezionati, la LVRS ha portato ad un sostanziale beneficio, superiore a quello ottenuto da una terapia medica ottimale. La durata del miglioramento è stata di almeno 5 anni nella maggior parte dei sopravvissuti.

(*CHEST Edizione Italiana 2003; 3:67-78*)

Parole chiave: ostruzione respiratoria; bullectomia; BPCO; dispnea; enfisema; riduzione di volume polmonare; risultati della ricerca; soddisfazione personale; pneumonectomia; qualità della vita; chirurgia toracica

Abbreviazioni: ANOVA=analisi della varianza; DLCO=diffusione alveolare del monossido di carbonio; LVRS=chirurgia di riduzione del volume polmonare; MRC=Medical Research Council; PCS=sommario della componente fisica; PF=funzione fisica; RV=volume residuo; SF-36=Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

La BPCO ed altre patologie ad essa associate sono la quarta principale causa di mortalità negli Stati Uniti d'America.¹ Circa 2 milioni di americani sono affetti da enfisema polmonare.² Quando è in fase avanzata, l'enfisema è causa di grave dispnea e di una significativa riduzione della qualità della vita.³ Nonostante la terapia medica, l'evoluzione della malattia in fase avanzata è lentamente ma inesorabilmente progressiva.

Negli anni '50, Brantigan e Mueller⁴ hanno ipotizzato che l'exeresi delle aree maggiormente insufflate e distrofiche del parenchima enfisematoso potesse migliorare il ritorno elastico polmonare, ridurre le resistenze al flusso e migliorare la meccanica della gabbia toracica. Tuttavia, la riduzione di volume parziale monolaterale associata alla dissezione radicale dell'ilo fu associata ad una elevata mortalità, ad un risultato clinico limitato e ad una generale assenza di consenso. Sulla base del lavoro di Brantigan e Mueller,⁴ abbiamo sviluppato ed iniziato ad effettuare nel 1993 un intervento di riduzione di volume polmonare bilaterale (LVRS) al Barnes-Jewish Hospital.

I risultati della LVRS pubblicati negli anni '90 sono stati incoraggianti. L'efficacia a breve termine della LVRS in pazienti selezionati è stata dimostrata, e i relativi meccanismi di miglioramento sono stati descritti.⁵⁻²² Tuttavia, il ruolo della LVRS non è stato completamente definito per la variabilità della selezione dei pazienti, l'uso incostante della riabilitazione preoperatoria, differenze nella tecnica chirurgica, dati di follow-up incompleti, entità di risultato variabile e carenza di risultati a lungo termine pubblicati.^{23,24} Questo articolo descrive i risultati a lungo termine di una valutazione prospettica dei primi 200 pazienti sottoposti a LVRS nel nostro programma.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Uno studio prospettico di coorte è stato utilizzato per valutare i primi 200 pazienti sottoposti a LVRS dall'inizio del nostro pro-

*Dalle Divisions of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Yusen e Lefrak), e Cardiothoracic Surgery (Dr. Meyer, Patterson, Cooper, e Sig. na Davis), e Mallinckrodt Institute of Radiology (Dott. Gierada), Washington University School of Medicine e Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, MO. Parzialmente supportato dal National Heart, Lung, Blood Institute dei National Institutes of Health con la borsa di studio numero 5K23 HL04236-02 (Dr. Yusen).

Il Dr. Cooper riceve un contributo dalla Biovascular Inc. per lo sviluppo del rinforzo della linea di sutura Peristrip.

Il Dr. Yusen è consulente della Spiration, Inc.

Manoscritto ricevuto il 16 ottobre 2001; revisione accettata il 12 agosto 2002.

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

Corrispondenza: Roger D Yusen, MD, MPH, FCCP, Washington University School of Medicine, Box 8052, 660 S Euclid ve, St. Louis, MO 63110; e-mail: yusenr@msnotes.wustl.edu

(CHEST 2003; 123:1026-1037)

gramma. I dati operatori vanno dal 1993 al 1998. Il follow-up dello studio è stato completato nel 2000. Data la variabilità del follow-up in base alla data dell'intervento, abbiamo deciso di analizzare e riportare i risultati in tre punti del follow-up: il più vicino ai 6 mesi, il più vicino ai 3 anni dall'intervento e a 5 anni dalla chirurgia. Lo studio ha utilizzato controlli interni (ogni paziente era il controllo di se stesso), e i dati preoperatori dopo la riabilitazione sono stati utilizzati come dati di base per la comparazione con i dati postoperatori. Gli end point primari erano gli effetti della LVRS sulla dispnea, sulla qualità della vita generale relativa allo stato di salute, la soddisfazione del paziente e la sopravvivenza. Gli end point secondari erano gli effetti della LVRS sulla funzione polmonare, sulla capacità di esercizio e sulla richiesta di ossigeno supplementare.

Sede dello studio

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione e a LVRS presso il Barnes-Jewish Hospital, una struttura terziaria affiliata alla Washington University School of Medicine. Tutti i test e protocolli di ricerca sono stati approvati dal comitato per gli studi umani, e tutti i pazienti hanno dato consenso informato all'intervento e allo studio.

Pazienti e valutazione per la LVRS

Abbiamo seguito i nostri metodi precedentemente riportati per la valutazione e la selezione per la LVRS dei pazienti con BPCO, a cui il lettore può fare riferimento per ulteriori informazioni.^{5,20,25} In generale, la LVRS è stata proposta a pazienti con significativa compromissione nonostante una terapia medica ottimale, con un profilo clinico e fisiologico adeguato e un quadro radiologico dell'enfisema favorevole.²⁶ Criteri di selezione essenziali includevano la presenza di dispnea inabilitante da marcata ostruzione respiratoria, iperinsufflazione del torace, e distribuzione eterogenea dell'enfisema con aree bersaglio per la resezione. I pazienti con caratteristiche anatomiche accettabili solo a livello di un emitorace o con una controindicazione all'esecuzione della LVRS a livello di uno degli emitoraci non sono stati selezionati per la LVRS bilaterale, anche se sono stati considerati per l'intervento monolaterale. Abbiamo escluso i pazienti con una prevalente componente di patologia delle vie aeree, una quota di parenchima non interessato dall'enfisema eccessivamente ridotta alla TC del torace, o in presenza di grave comorbidità. I pazienti con sospetta ipertensione polmonare sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco destro. I pazienti con una pressione polmonare sistolica superiore a 45 mmHg o media superiore a 35 mmHg sono stati esclusi. I pazienti sottoposti a LVRS monolaterale o a bullectomia sono stati esclusi dallo studio.

Interventi

In preparazione all'intervento, la terapia medica è stata ottimizzata, e i pazienti sono stati arruolati in programmi di riabilitazione supervisionati della durata minima di 6 settimane (mediana, 97 giorni) come precedentemente descritto.²⁵ Le tecniche chirurgiche, anestesologiche, la terapia del dolore e il trattamento perioperatorio di questi pazienti sono stati descritti in precedenza.^{5,20,27} Tutti gli interventi di riduzione di volume polmonare sono stati eseguiti attraverso una sternotomia mediana, tranne uno che è stato effettuato attraverso una toracotomia bilaterale con risparmio muscolare per un pregresso intervento di rivascularizzazione miocardica per via sternotomica. Le aree bersaglio identificate sulla base degli esami di imaging preoperatori e dell'esame visivo e palpatorio intraoperatorio sono state asportate applicando molteplici cariche di suturatrice meccanica.

Questionari: La dispnea, la qualità della vita generale relativa alla salute, e la soddisfazione del paziente sono state valutate utilizzando questionari forniti in loco o inviati per posta. Tutti i questionari sono stati completati durante periodi di stabilità clinica.

Dispnea: La dispnea è stata quantificata utilizzando la Scala di Dispnea del Medical Research Council (MRC) della Gran Bretagna.^{28,29} La scala ha cinque gradi integrali da 0 a 4, che descrivono il livello di attività che causa dispnea; numeri più bassi indicano un minor grado di dispnea. Una variazione di 1 punto nella scala di dispnea viene considerata clinicamente rilevante. L'impiego formale preoperatorio del questionario MRC è stato iniziato con il paziente numero 75 (dal paziente 75 al paziente 200, totale 126 pazienti).

Qualità della vita generale associata allo stato di salute: La qualità della vita generale relativa allo stato di salute è stata valutata con un questionario autosomministrato, il Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey di 36 item (SF-36).^{30,31} Abbiamo riportato i punteggi della scala di funzione fisica (PF) e del sommario della componente fisica (PCS).³² I punteggi possono variare da 0 (peggiore) a 100 (migliore). Il punteggio PCS è standardizzato così che la popolazione generale abbia una media \pm DS di 50 ± 10 . Una variazione di 10 punti nel punteggio PF e una variazione di 3 punti nel punteggio PCS vengono considerate clinicamente rilevanti. Otto pazienti sono stati esclusi dalla valutazione del questionario SF-36. La valutazione SF-36 è iniziata dopo che i quattro pazienti in questa serie sono stati operati. Altri 4 pazienti residenti al di fuori degli Stati Uniti d'America che non utilizzavano l'inglese come prima lingua sono stati esclusi dalla valutazione. Il questionario SF-36 è stato somministrato inavvertitamente ad alcuni pazienti prima della chirurgia e non dopo la riabilitazione ($N^\circ = 33$). Le analisi del SF-36 sono state pertanto basate su quei pazienti che hanno completato la valutazione di base preoperatoria postriabilitazione ($N^\circ = 159$). Quelli che hanno e quelli che non hanno completato il test SF-36 preoperatorio postriabilitazione avevano profili demografici e fisiologici preoperatori simili.

Soddisfazione dei pazienti con l'intervento: La soddisfazione postoperatoria complessiva è stata valutata con una domanda, "Per favore valuti la sua soddisfazione complessiva dell'intervento sulla base di come si sente adesso". I pazienti dovevano scegliere una delle cinque possibili risposte: insufficiente, discreto, buono, molto buono e eccellente.

Funzione polmonare, scambio gassoso alveolare, tolleranza all'esercizio e necessità di ossigeno supplementare: Tutti i test sono stati eseguiti durante periodi di stabilità clinica. Una serie completa di test di funzione polmonare è stata eseguita presso il nostro Istituto al momento della valutazione iniziale, dopo il completamento del programma di riabilitazione preoperatoria richiesto e durante i periodi di follow-up postoperatorio. Anche i risultati di una batteria di test ridotta (FEV_1 e Volume Residuo [VR]) eseguiti in altre sedi sono stati utilizzati durante i periodi di follow-up. Tecnici esperti hanno valutato la funzione respiratoria secondo gli standard della American Thoracic Society.³³ È stata eseguita anche una valutazione spirometrica e pletismografica dei volumi polmonari, e sono riportati esclusivamente i valori post-test di broncodilatazione (valutazione eseguita 15 minuti dopo la somministrazione di due puff di albuterolo tramite dosatore).^{34,35} La tecnica del singolo respiro è stata utilizzata per misurare la diffusione alveolare del monossido di carbonio (DLCO).³⁶ Campioni di sangue arterioso, prelevati a paziente seduto ed in aria ambiente, sono stati misurati con un analizzatore di gas ematici (Modello BG3; Instrumentation Laboratory; Lexington, MA). Durante il test del cammino di 6 minuti standardizzato,³⁷ tecnici di funzione respiratoria hanno utilizzato una ossimetria continua (modello N10; Nellcor; Pleasanton, CA USA) per valutare la saturazione di ossigeno dell'emoglobina, come precedentemente descritto.^{5,20,25} Ai pazienti è stato richiesto di riferire il loro usuale fabbisogno di ossigeno supplementare a riposo e sotto sforzo.

Degenza ospedaliera postoperatoria, complicanze e sopravvivenza: La degenza ospedaliera postoperatoria e le complicanze insorte durante l'ospedalizzazione sono state valutate mediante la revisione delle cartelle cliniche subito dopo la dimissione. Riportiamo la mortalità a 90 giorni e durante i 5 anni dall'intervento.

Analisi statistica: I dati di statistica descrittiva sono riportati come media \pm DS se non altrimenti specificato. I dati continui distribuiti normalmente sono stati valutati con il *t*-test di Student a dati appaiati e non appaiati a due code, e misure ripetute dell'analisi della varianza (ANOVA). Il test di Wilcoxon per la somma dei ranghi o il test dei ranghi con segno sono stati utilizzati per i dati non distribuiti normalmente. I dati categorici sono stati valutati con il test di Pearson (o con il test esatto di Fisher) o con il χ^2 di McNemar. Le variazioni di tutte le variabili sono state calcolate come il dato postoperatorio meno quello preoperatorio (postriabilitazione). Le correlazioni sono state valutate con il ρ di Spearman. Per ogni analisi postoperatoria non relativa alla sopravvivenza, lo status di follow-up dei pazienti valutabili (vivo, non trapiantato ed eleggibile per il follow-up) è stato descritto come presente o assente. I pazienti non erano valutabili per decesso, trapianto polmonare o fine del follow-up (ineleggibile per il follow-up per un intervallo troppo breve dopo la LVRS). L'analisi di Kaplan-Meier è stata utilizzata per caratterizzare la sopravvivenza. L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando il programma SPSS (versione 6.1 per MacIntosh; SPSS; Chicago, IL USA).

RISULTATI

Selezione dei pazienti

I pazienti inclusi nello studio sono stati reclutati mediante revisione di circa 3000 plichi di documentazione clinica inviati per posta (dal 1992 al 1997). Sulla base di un'analisi collegiale della documentazione clinica, circa due terzi dei pazienti non sono stati selezionati per una valutazione in loco, prevalentemente a causa di una insufficiente eterogeneità dell'enfisema o per una limitazione funzionale insufficiente. Dei 517 pazienti valutati in loco durante il reclutamento per lo studio, 206 pazienti (40%) sono stati selezionati per una LVRS bilaterale, 41 pazienti (8%) per una LVRS monolaterale e 19 per un intervento di bullectomia (4%). Sei pazienti selezionati per l'intervento di LVRS bilaterale hanno rifiutato l'intervento per varie ragioni, da cui deriva un numero di 200 pazienti reclutati per lo studio. I restanti 251 pazienti (48%) sono stati esclusi dal nostro centro da interventi di LVRS o bullectomia. I pazienti esclusi avevano un'età media di 64 ± 7 anni, e 38% erano di sesso femminile. Le più frequenti cause di esclusione, considerando la possibilità di più di una causa di esclusione per paziente, sono state una insufficiente eterogeneità dell'enfisema (140 pz., 56%), una funzione polmonare eccessivamente compromessa (39 pz., 16%) o conservata (24 pz., 10%), la prevalenza di una malattia delle vie aeree (21 pz., 8%), una limitazione funzionale troppo limitata (8 pz., 3%), ipercapnia ($PaCO_2 > 55$ mgHg) in associazione con altri problemi [8 pz., 3%], e ipertensione polmonare (4 pz., 2%). Altre cause di

esclusione erano presenti in un piccolo gruppo di pazienti (31 pz., 12%). Undici percento (n = 28) dei pazienti sono stati selezionati per il trapianto di polmone.

Caratteristiche dei pazienti

Tutti i pazienti selezionati per la LVRS erano stati fumatori e affetti da dispnea invalidante causata da enfisema di grado marcato evidente alla TC. Tutti i pazienti avevano le caratteristiche funzionali di un deficit respiratorio ostruttivo di grado severo, con intrappolamento d'aria e iperinsufflazione e una compromissione degli scambi gassosi alveolari (Tabella 1).

Riabilitazione polmonare preoperatoria

Come prevedibile, la funzione polmonare è rimasta sostanzialmente invariata dopo la riabilitazione polmonare preoperatoria, fatta eccezione per un lieve incremento nel numero di pazienti con necessità di ossigeno supplementare. Come prevedibile, la distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti è aumentata in maniera significativa (194 pz., pre-riabilitazione 273 ± 101 m; postriabilitazione 347 ± 87 m; $p < 0,001$), verosimilmente per la combinazione di un migliore allenamento e dell'effetto di apprendimento. Dopo la riabilitazione, gli indici di dispnea MRC si sono ridotti in maniera significativa, con un miglioramento nel 39% dei pazienti, un'assenza di variazione nel 52% ed un peggioramento nel 9% dei pazienti (Tabella 2). In media, i punteggi dei que-

stionari SF-36 PF e PCS sono lievemente migliorati dopo la riabilitazione (Tabella 3).

Decorso ospedaliero

Centosettantasette pazienti (88,5%) sono stati sottoposti ad una resezione bilaterale localizzata prevalentemente ai lobi superiori. Raramente, sono state eseguite lobectomie in pazienti in cui intraoperatoriamente è stata riscontrata una distruzione completa di un lobo in presenza di scissure complete (19 pz., 9,5%), in associazione ad una riduzione di volume controlaterale tradizionale.

Tutti i pazienti sono stati estubati entro alcune ore dall'intervento. Nove pazienti sono stati rioperati: 7 (3,5%) per perdite aeree e due (1%) per emorragia. Queste complicanze, eccetto una, sono avvenute nei primi due anni della nostra esperienza. Altri interventi chirurgici sono stati eseguiti in 7 pazienti (3,5%): 6 pazienti (3%) per complicanze gastrointestinali e 1 paziente (0,5%) per un intervento di rivascularizzazione miocardica. Tredici altri pazienti (6,5%) sono stati reintubati per insufficienza respiratoria. Dieci di questi pazienti sono stati sottoposti a tracheostomia. Due pazienti (1%) sono stati sottoposti con successo a rianimazione cardiopolmonare per arresto cardiaco con dissociazione elettromeccanica, e due altri pazienti (1%) hanno avuto un infarto miocardico. Questi 4 pazienti si sono ripresi senza difficoltà. Non sono state osservate deiscenze di sternotomia o infezioni della ferita sternale. Due pazienti (1%) sono stati nuovamente ricoverati entro 30 giorni dalla dimissione.

La mediana della degenza postoperatoria dei pazienti sopravvissuti è stata di 9 giorni (mediana \pm DS, 14 ± 16 giorni, intervallo da 4 a 168 giorni). La mortalità postoperatoria a 90 giorni è stata del 4,5%, sempre dovuta a insufficienza respiratoria.

Follow-up, sopravvivenza e trapianto di polmone successivo

Su 200 pazienti, abbiamo ottenuto lo status vitale del 99,5% dei pazienti (1 paziente è stato perso al follow-up) fino alla fine dello studio, pari a 735 persone-anno, o una media di $3,7 \pm 1,6$ anni (mediana, 4,0 anni) di follow-up. La sopravvivenza calcolata con il metodo Kaplan-Meier durante i 5 anni successivi all'intervento è stata rispettivamente del 93%, 88%, 83%, 74% e 63% (Figura 1). Quindici pazienti (7,5%; età media, 53,9 anni) sono stati in seguito sottoposti a trapianto polmonare $3,6 \pm 1,2$ anni (intervallo, 2,1 a 6,0 anni) dopo la LVRS.

Dispnea

Rispettivamente a sei mesi, tre e cinque anni dopo la chirurgia (Tabella 2, Figura 2), 97%, 95% e 83% dei pazienti valutabili hanno risposto al questionario

Tabella 1—Risultati basali riferiti a dati demografici, di funzione polmonare, necessità di ossigeno supplementare e test da sforzo*

Variabili	Valore† (N° = 200)	% del normale predetto
Età (anni)	$61,4 \pm 8,2$	
Pacchi di sigarette/anno	59 ± 29	
Sesso femminile, %	48,5	
FEV ₁ , L	$0,71 \pm 0,26$	25 ± 7
FEV ₁ /FVC	$0,29 \pm 0,07$	
RV, L	$5,8 \pm 1,3$	282 ± 57
Capacità polmonare totale, L	$8,3 \pm 1,6$	133 ± 19
DLCO, mL/min/mmHg	$9,0 \pm 3,9$	29 ± 11
PaCO ₂ , mmHg	43 ± 7	
PaO ₂ , mmHg	62 ± 9	
Ossigeno supplementare, %		
Richiesto continuativamente‡	39	
Richiesto sotto sforzo§	93	
Test del cammino di 6 minuti, m	345 ± 87	

*I dati sono riportati come medie \pm DS se non diversamente indicato.

†Dopo il completamento di un programma di riabilitazione polmonare (N° = 200, ad eccezione di N° = 199 per FEV₁, FVC, RV e capacità polmonare totale, e N° = 197 per PaCO₂ e PaO₂).

‡PaO₂ a riposo ≤ 59 mmHg.

§Saturimetria sotto sforzo ≤ 89 %

Tabella 2—Scala di dispnea MRC modificata pre- e postoperatoria*

Punteggi	Preoperatorio		Postoperatorio		
	Preribilitazione (N° = 116)	Postriabilitazione (N° = 119)	6 mesi† (N° = 109)	3 anni† (N° = 92)	5 anni ‡ (N° = 35)
Media ± DS	2,8 ± 0,9	2,4 ± 0,8	1,2 ± 1,0	1,9 ± 1,1	2,1 ± 1,1
Mediana	3	2	1	2	2

*Il punteggio del MRC varia da 0 (migliore) a 4 (peggiore); i dati MRC preoperatori postriabilitazione sono simili in tutte le coorti; il MRC è stato somministrato dopo il completamento della riabilitazione preoperatoria ai pazienti 75-200 (119 pz. hanno completato il test basale preoperatorio dopo la riabilitazione; in 7 pz. il test basale non era disponibile). Nella coorte a 6 mesi (0,6 ± 0,2 anni dopo la chirurgia), 109 su 112 pazienti valutabili (97%) hanno risposto al questionario MRC (N° = 7 [6%] non valutabili per decesso). Nella coorte a 3 anni (2,8 ± 0,5 anni dopo la chirurgia), 92 dei 97 pazienti valutabili (95%) hanno risposto (N° = 15 [13%] non valutabili per decesso). Nella coorte a 5 anni (4,4 ± 0,8 anni dopo la chirurgia), 35 dei 42 pazienti valutabili (83%) hanno risposto (N° = 23 [35%] non valutabili per decesso, e 1 [1,5%] non valutabile perché trapiantato).

†Test di Wilcoxon per ranghi con segno p < 0,001, punteggi postriabilitazione postoperatori vs. preoperatori.

‡Test di Wilcoxon per ranghi con segno p < 0,121, punteggi postriabilitazione postoperatori vs. preoperatori.

MRC modificato sulla dispnea. Un miglioramento dei punteggi di dispnea è stato dimostrato nell'81%, 52% e 40% dei pazienti che hanno risposto al questionario nei tre rispettivi periodi di follow-up. Rispettivamente a 3 e 5 anni dopo l'intervento, 82% e 74% dei pazienti che hanno risposto hanno descritto una dispnea migliore o uguale a quella riferita prima dell'intervento.

Qualità della vita generale relativa allo stato di salute

A 6 mesi, 3 e 5 anni dopo l'intervento (Tabella 3), rispettivamente il 98%, 94% e 91% dei pazienti valutabili hanno risposto al questionario SF-36. A tutti e tre gli intervalli di tempo dopo l'intervento, i punteggi PF e PCS hanno avuto un significativo miglioramento sia dal punto di vista clinico che statistico rispetto ai valori di base preoperatori.

La scala PF potrebbe avere una maggiore rilevanza per i pazienti con enfisema, in cui la funzionalità si riduce a causa della progressione della limita-

zione fisica. Preoperatoriamente, i pazienti descrivevano una PF molto compromessa. Miglioramenti di PF sono stati dimostrati nel 93%, 78% e 69% dei pazienti che hanno risposto al questionario ai rispettivi periodi di follow-up (Tabella 3). Variazioni clinicamente rilevanti, definite come una variazione di PF di per lo meno il 10% sono stati dimostrati nel 90%, 69% e 57% dei pazienti che hanno risposto nei rispettivi periodi di follow-up.

Incrementi dei punteggi di PCS sono stati dimostrati nell'86%, 74% e 63% dei pazienti che hanno risposto al questionario ai tre rispettivi periodi di follow-up (Tabella 3). Variazioni clinicamente significative, definite come una variazione di PCS superiore a per lo meno 3 punti, sono state dimostrate nell'81%, 65% e 54% dei pazienti che hanno risposto nei tre rispettivi periodi di follow-up.

Nella coorte di pazienti con un follow-up di 5 anni (N° = 67; Figura 3), il PF è migliorato nel 97%, 87% e 69% dei pazienti che hanno risposto rispettiva-

Tabella 3—Punteggi SF-36 prima e dopo la chirurgia*

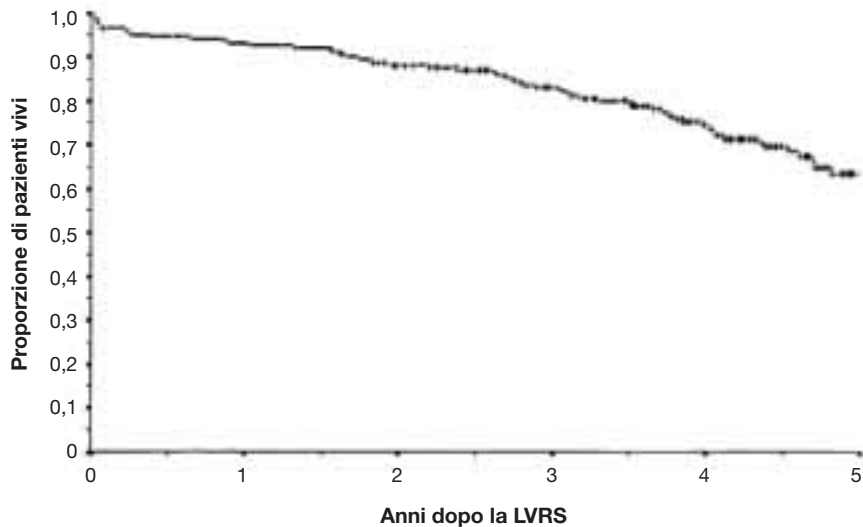
Scala SF-36	Preoperatorio		Postoperatorio		
	Preribilitazione (N° = 126)	Postriabilitazione (N° = 159)	6 mesi (N° = 150)	3 anni (N° = 122)	5 anni (N° = 67)
PF	15 ± 14†	18 ± 5	54 ± 25§	41 ± 26§	32 ± 24§
PCS	26 ± 6‡	28 ± 7	40 ± 10§	35 ± 11§	31 ± 10‡

*Dati espressi come media ± DS; i punteggi basali preoperatori successivi alla riabilitazione sono gli stessi per tutte le coorti eccetto che per la coorte a 5 anni, dove il punteggio basale PF era 17 ± 14 e il punteggio PCS 27 ± 7; il punteggio PCS non è stato calcolato per N° = 2 (preribilitazione), N° = 5 (6 mesi), N° = 5 (3 anni), e N° = 2 (5 anni) pazienti. Nella coorte a 6 mesi (0,6 ± 0,2 anni dopo la chirurgia) su 159 pazienti (200 sono stati operati per lo meno 6 mesi prima della fine dello studio, con 33 pazienti senza punteggi basali postriabilitazione preoperatori e 8 pazienti esclusi), 6 pazienti (4%) sono deceduti e 3 pazienti (2%) non hanno risposto al questionario, lasciando N° = 150 pazienti per l'analisi. Nella coorte a 3 anni (2,8 ± 0,3 anni dopo la chirurgia) su 152 pazienti (192 pazienti sono stati operati per lo meno 3 anni prima della fine dello studio, mentre 33 pazienti non avevano i punteggi basali postriabilitazione preoperatori, e 8 pazienti sono stati esclusi), 21 pazienti (14%) sono deceduti, 1 paziente (0,6%) è stato trapiantato, e 8 pazienti (5%) non hanno risposto al questionario, con N° = 122 pazienti rimanenti per l'analisi. Nella coorte a 5 anni (4,6 ± 0,4 anni dopo l'intervento) su 111 pazienti (144 pazienti sono stati operati per lo meno 5 anni prima della fine dello studio, con 25 pazienti senza punteggi basali postriabilitazione preoperatori, e 8 pazienti esclusi), 31 pazienti (28%) sono deceduti, 6 pazienti (5%) sono stati trapiantati, e 7 pazienti (6%) non hanno risposto al questionario, con un numero di 67 pazienti per l'analisi.

†p < 0,05 nei confronti di postriabilitazione preoperatorio.

‡p < 0,01 nei confronti di postriabilitazione preoperatorio.

§p < 0,001 nei confronti di postriabilitazione preoperatorio.



n	200	185	168	139	98	33
vivi	100%	93%	88%	83%	74%	63%

FIGURA 1. Grafico di sopravvivenza con metodo Kaplan-Meier che dimostra la sopravvivenza predetta dopo LVRS. I pazienti sono stati censorizzati dall'analisi di sopravvivenza per dati mancanti (1 paziente), trapianto polmonare (15 pazienti), o fine del follow-up. I dati censorizzati sono identificati da segni + lungo la curva. I contenuti del rettangolo dimostrano il numero di pazienti a rischio e la probabilità di sopravvivenza stimata ad ogni intervallo di un anno.

mente a 6 mesi, 3 e 5 anni dopo la chirurgia. Anche se la storia naturale dell'enfisema è quella di un progressivo peggioramento, 97% dei pazienti che hanno risposto stavano meglio o nella stessa condizione di prima dell'intervento a 3 anni dalla chirurgia, e 85% dei pazienti che hanno risposto stavano meglio o nella stessa condizione a 5 anni dall'intervento.

Soddisfazione dei pazienti con l'intervento

A 6 mesi, 3 e 5 anni dopo la chirurgia, rispettivamente il 98%, 95% e 86% dei pazienti valutabili hanno risposto ai questionari sulla soddisfazione del paziente. Una soddisfazione buona o eccellente è stata riportata nel 96%, 89% e 77% dei pazienti che

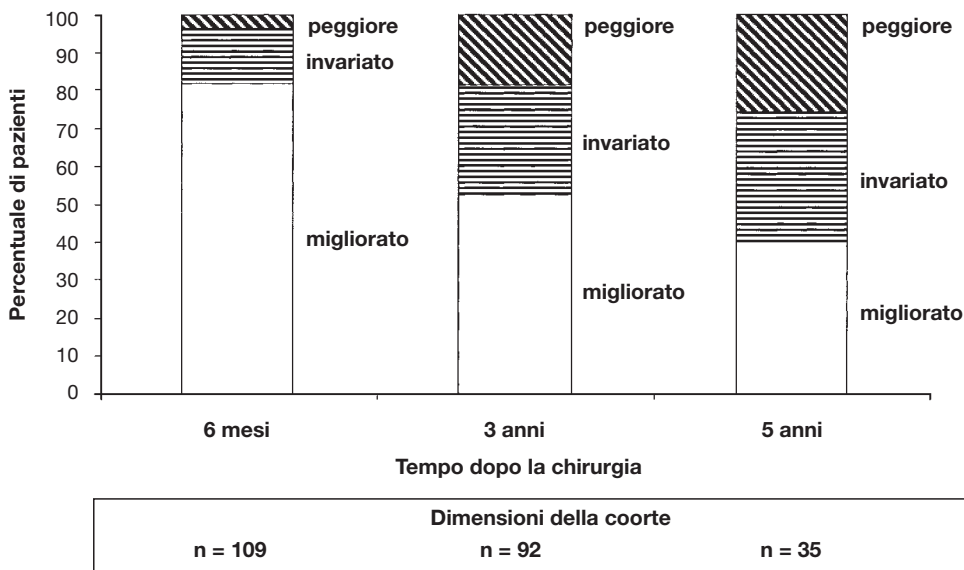


FIGURA 2. Grafico a barre delle categorie di variazione dei punteggi della scala MRC modificata dopo LVRS. Le variazioni dei punteggi MRC (punteggio postoperatorio meno punteggio preoperatorio) sono raggruppate in migliorate (barra bianca piena), invariate (barra a linee orizzontali), o peggiori (barra a linee angolate). Vedi il commento alla tabella 2 per il calcolo dei pazienti valutabili e non valutabili.

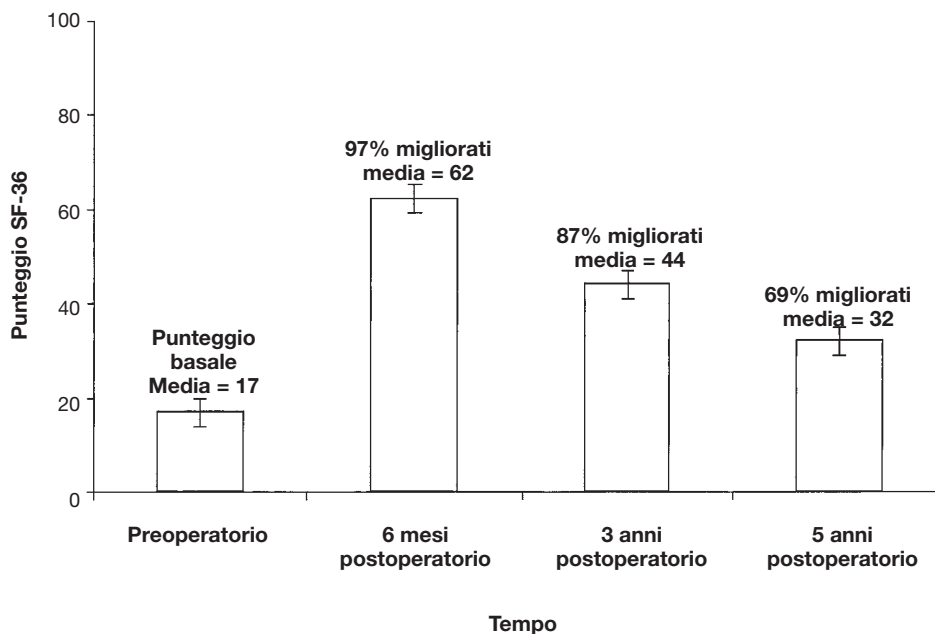


FIGURA 3. Grafico a barre dei punteggi SF-36PF trasformati in una coorte a 5 anni (media \pm SEM) tra prima della chirurgia (preop.) e dopo la chirurgia (postop.) [N° = 67 a tutti i tempi; misure ripetute ANOVA, $p < 0,001$ per tutti i confronti]. Zero è il peggior punteggio PF possibile. La percentuale di pazienti responsivi che dimostrano un miglioramento postoperatorio nei confronti del preoperatorio, e i punteggi medi di ogni tempo postoperatorio, sono riportati sopra le barre. Novanta per cento dei pazienti valutabili hanno risposto al questionario a tutti i tempi (28% censorizzati per decesso e 5% censorizzati per trapianto).

hanno risposto ai tre rispettivi periodi di follow-up (Figura 4).

Funzione polmonare, necessità e uso di ossigeno supplementare

6 mesi dopo la chirurgia: Centoottantotto pazienti erano valutabili al follow-up 6 mesi dopo l'intervento. Una batteria completa di test di funzionalità respiratoria è stata eseguita presso il nostro centro nel 90% dei pazienti valutabili (Tabella 4). Quasi tutti i pazienti hanno avuto un incremento di FEV₁ e una riduzione di RV.

Anche una batteria di test più ridotta (FEV₁ e RV) proveniente da altri centri è stata utilizzata durante il follow-up quando la valutazione in sede non era possibile. Combinando i dati raccolti presso il nostro centro con quelli provenienti da altre sedi, abbiamo ottenuto un follow-up nel 96% dei pazienti (180 su 188 pazienti valutabili; Tabella 5, Figura 5). Miglioramenti di FEV₁ e RV erano simili a quelli osservati utilizzando i dati raccolti solo presso il nostro centro. La quota di pazienti in questa coorte che riportava l'uso di ossigeno supplementare a riposo prima della chirurgia era del 53%, e del 15% sei mesi dopo l'intervento (N° = 186, $p < 0,001$). La quota di pazienti che riportava l'uso di ossigeno supplementare durante lo sforzo era del 93% prima dell'intervento, e del 46% 6 mesi dopo la chirurgia (N° = 186, $p < 0,001$).

3 anni dopo la chirurgia: Centocinquantatré pazienti erano valutabili al follow-up tre anni dopo l'intervento, e risultati sono stati ottenuti nell'83% dei pazienti (127 su 153 pazienti). Tre anni dopo l'intervento, il 72% dei pazienti aveva ancora un miglioramento del FEV₁ (Tabella 5, Figura 5). Il RV (N° = 107) era migliorato nei confronti dei valori preoperatori nel 92% dei pazienti. La quota di pazienti in questa coorte che riportava l'uso di ossigeno supplementare a riposo prima della chirurgia era del 48%, mentre 3 anni dopo l'intervento era del 34% (N° = 151, $p = 0,011$). La quota di pazienti che riportava l'uso di ossigeno supplementare durante lo sforzo era del 91% prima della chirurgia, e del 69% tre anni dopo la chirurgia (N° = 151; $p = 0,023$).

5 anni dopo la chirurgia: Ottantuno pazienti erano valutabili al follow-up 5 anni dopo l'intervento, e risultati sono stati ottenuti nel 79% dei pazienti (4 su 81 pazienti). Cinque anni dopo l'intervento, il 58% dei pazienti aveva ancora un miglioramento del FEV₁ (Tabella 5, Figura 5). Il RV (N° = 55) era migliorato nei confronti dei valori preoperatori nell'82% dei pazienti, una quota di pazienti significativamente maggiore della quota di pazienti in cui era presente un miglioramento del FEV₁. La quota di pazienti in questa coorte che riportava l'uso di ossigeno supplementare a riposo prima della chirurgia era del 40%, mentre 5 anni dopo l'intervento era

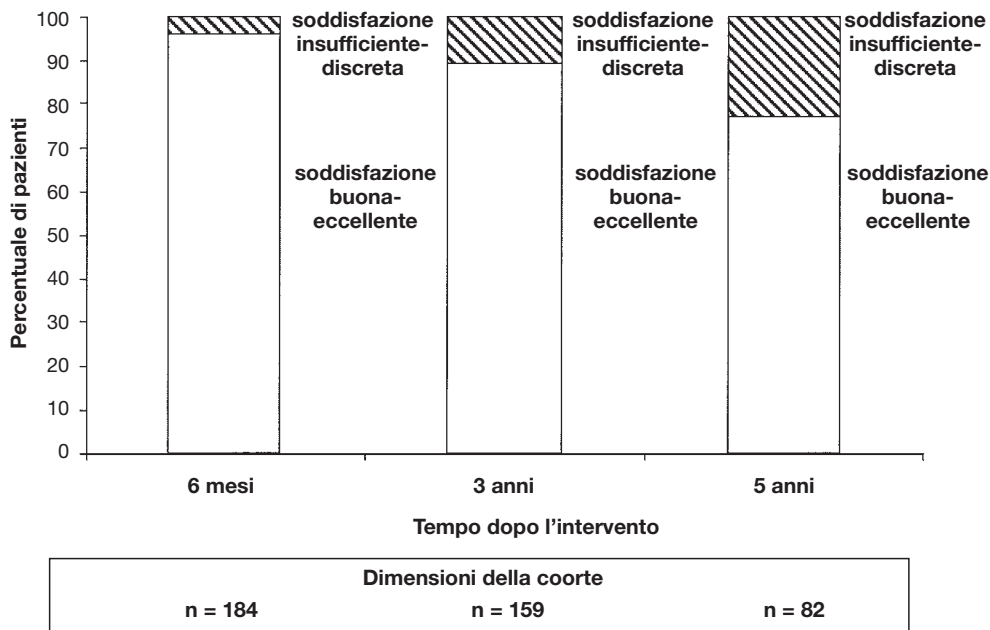


FIGURA 4. Grafico a barre del grado di soddisfazione dei pazienti dopo LVRS. I gradi di soddisfazione sono stati raggruppati da buono a eccellente (barra bianca piena) e da insufficiente a discreto (barra con linee angolate). Nella coorte a 6 mesi ($0,7 \pm 0,5$ anni dopo la chirurgia), 184 (98%) dei 188 pazienti valutabili hanno risposto al questionario sulla soddisfazione dei pazienti ($N^\circ = 12$ [6%] non valutabili per decesso). Nella coorte a 3 anni ($2,8 \pm 0,4$ anni dopo la chirurgia), 159 dei 167 pazienti valutabili (95%) hanno risposto ($N^\circ = 25$ [13%] non valutabili per decesso e $N^\circ = 1$ [0,5%] non valutabili perché trapiantati). Nella coorte a 5 anni ($4,5 \pm 0,4$ anni dopo la chirurgia), 82 dei 95 pazienti valutabili (86%) hanno risposto ($N^\circ = 41$ [28%] non valutabili per decesso e $N^\circ = 8$ [6%] non valutabili perché trapiantati).

del 46% ($N^\circ = 82$, $p = 0,002$). La quota di pazienti che riportava l'uso di ossigeno supplementare durante lo sforzo era dell'87% prima della chirurgia, e del 71% cinque anni dopo la chirurgia ($N^\circ = 82$; $p = 0,072$).

Correlazioni tra i risultati riportati dai pazienti e variazioni di FEV_1

A 6 mesi, 3 e 5 anni dopo la chirurgia, la variazione assoluta di FEV_1 e la variazione percentuale di

Tabella 4—Risultati di funzione polmonare, necessità di ossigeno supplementare e test da sforzo prima e 6 mesi dopo la chirurgia*

Variabili	N° Pazienti	Preoperatorio (-5 ± 5 g)	Postoperatorio† (203 ± 55 g)	Variazione assoluta	Pazienti migliorati ‡ %
FEV_1 , L	165	$0,70 \pm 0,23$	$1,06 \pm 0,42$	$0,36 \pm 0,30$	93
FEV_1/FVC	165	29 ± 6	36 ± 10	7 ± 8	76
RV, L	168	$5,8 \pm 1,3$	$4,0 \pm 1,2$	$-1,7 \pm 1,1$	96
Capacità polmonare totale, L	168	$8,2 \pm 1,6$	$7,1 \pm 1,6$	$-1,1 \pm 1,0$	89
RV/capacità polmonare totale	168	70 ± 7	57 ± 9	-14 ± 8	92
DLCO, mL/min/mmHg	167	$9,1 \pm 3,9$	$10,6 \pm 4,5$	$1,5 \pm 3,6$	67
$PaCO_2$, mmHg	167	42 ± 7	39 ± 5	-3 ± 6	73
PaO_2 , mmHg	167	62 ± 9	71 ± 11	9 ± 10	83
Ossigeno supplementare, %					
Richiesto continuativamente§	170	39	14	-25	
Richiesto sotto sforzo	178	93	49	-14	
Test del cammino di 6 minuti, m	171	348 ± 87	401 ± 107	53 ± 90	71

*I dati sono riportati come medie \pm DS se non altrimenti indicato. Tutti i test sono stati condotti al Washington University/Barnes-Jewish Hospital.
† $p < 0,001$ per tutte le analisi (appaiati).

‡Il miglioramento è definito come un punteggio postoperatorio superiore a quello preoperatorio.

§ PaO_2 a riposo ≤ 59 mmHg.

|| Saturimetria sotto sforzo $\leq 89\%$.

Tabella 5—Funzione polmonare (FEV₁) prima e dopo la chirurgia*

Coorte	N° pazienti	L, FEV ₁ preoperatorio	L, FEV ₁ postoperatorio†	Variazione assoluta, L	Variazione percentuale	% Pazienti migliorati‡	Pazienti migliorati ≥ 12%, %
6 mesi	180	0,70 ± 0,23	1,05 ± 0,42	0,34 ± 0,30	51 ± 43	92	83
3 anni	127	0,73 ± 0,27	0,91 ± 0,48	0,18 ± 0,30	23 ± 39	72	58
5 anni	64	0,74 ± 0,24	0,81 ± 0,39	0,08 ± 0,25	9 ± 32	58	52

*I dati sono presentati come media ± DS tranne che dove diversamente indicato. Nella coorte a 6 mesi (0,5 ± 0,2 anni dopo la chirurgia), dei 200 pazienti operati per lo meno 6 mesi prima della fine dello studio, 180 sono stati studiati, 12 sono deceduti, 8 non erano rintracciabili. Nella coorte a 3 anni (2,8 ± 0,4 anni dopo la chirurgia), dei 193 pazienti operati per lo meno 3 anni prima della fine dello studio, 127 sono stati studiati, 38 sono deceduti, 2 sono stati trapiantati, e 26 non erano rintracciabili. Nella coorte a 5 anni (4,9 ± 0,6 anni dopo la chirurgia), dei 144 pazienti operati per lo meno 5 anni prima della fine dello studio, 64 sono stati studiati, 50 sono deceduti, 13 sono stati trapiantati, e 17 non erano rintracciabili.

†p < 0,001 per tutte le analisi (appaiate) entro la coorte.

‡Miglioramento definito come punteggio postoperatorio migliore di quello preoperatorio.

FEV₁ avevano una correlazione statisticamente significativa di entità simile con la variazione della scala di dispnea MRC modificata, con la variazione del punteggio del questionario SF-36 PF e con i punteggi relativi alla soddisfazione del paziente con l'intervento. Aumenti di FEV₁ erano associati ad una riduzione degli indici di dispnea, ad un aumento dei punteggi PF, e a più alti punteggi di soddisfazione dei pazienti. Le correlazioni statisticamente significative di maggiore entità sono state osservate tra la variazione di FEV₁ e la variazione dei punteggi del questionario SF-36 PF (tutti con p < 0,001). Le variazioni di RV avevano una scarsa correlazione con la variazione della scala MRC modificata, con la variazione dei punteggi del SF-36 PF, e con i punteggi di soddisfazione del paziente a tutti e tre i periodi di follow-up.

DISCUSSIONE

I pazienti con enfisema di grado severo cercano nella LVRS sollievo dalla dispnea, una migliore funzionalità e una miglior qualità della vita. Studi a breve termine sulla LVRS hanno dimostrato un miglioramento dei parametri fisiologici dopo la chirurgia.⁵⁻²² Anche un numero inferiore di studi a breve termine che valutavano la dispnea e la funzionalità fisica percepita dal paziente ha dimostrato un miglioramento di questi parametri dopo la LVRS, ma la maggior parte degli studi ha dato enfasi alla valutazione dei parametri fisiologici. Non siamo a conoscenza di altri studi che abbiano valutato la soddisfazione del paziente dopo la chirurgia. Questo studio prospettico ha dimostrato che solo una minoranza dei pazienti valutati per l'intervento sono candidabili alla chirurgia. I 200 pazienti consecutivi sottoposti a LVRS bilaterale avevano un miglioramento significativo della funzione polmonare, dei livelli arteriosi di

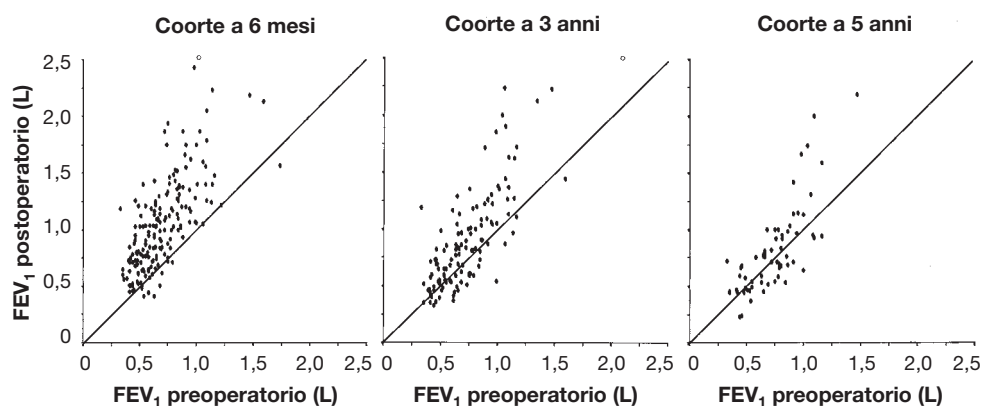


FIGURA 5. Grafico a dispersione di punti del FEV₁ che dimostra la relazione tra i valori preoperatori e postoperatori per ogni paziente a 6 mesi (N° = 180), 3 anni (N° = 127) e 5 anni (N° = 64) dopo la chirurgia. I segni che cadono lungo la linea di identità rappresentano i pazienti che non hanno avuto variazioni del FEV₁ dopo la chirurgia. I segni che cadono al di sotto della linea di identità rappresentano i pazienti che hanno avuto un peggioramento del FEV₁ dopo la chirurgia. I cerchi vuoti rappresentano i pazienti che hanno avuto miglioramenti al di là dei limiti della figura. Vedi la spiegazione della Figura 5 per i numeri dei pazienti valutabili e non valutabili.

ossigeno, e della capacità di esercizio. Inoltre, i pazienti avevano un miglioramento della dispnea, della qualità della vita generale correlata alla salute, e un alto livello di soddisfazione dopo l'intervento. Dopo la LVRS, la maggior parte dei pazienti sopravvissuti aveva un beneficio sia fisiologico che soggettivo per 5 anni dopo l'intervento.

I dati che descrivono risultati a lungo termine dopo LVRS sono scarsi. Uno studio recente ha posto l'attenzione sulla durata della LVRS: Flaherty e collaboratori²² all'Università del Michigan hanno descritto una coorte di 89 pazienti consecutivi sottoposti a LVRS bilaterale nell'intervallo di tempo dal 1994 al 1998. La mortalità postoperatoria a 30 giorni è stata del 5,6%, e un totale di 16 pazienti è deceduto durante il periodo di follow-up di tre anni. Tutti i sopravvissuti che hanno completato la valutazione hanno avuto inizialmente un miglioramento della dispnea, (Indice di Dispnea Transizionale di Mahler) dopo la LVRS, nei confronti dei loro valori di base dopo la riabilitazione, anche se il miglioramento è andato in media scemando con il tempo. La maggioranza dei pazienti aveva un miglioramento del FEV₁, e il FEV₁ medio era migliorato in maniera significativa durante il follow-up, anche se il FEV₁ tendeva a ridursi con il tempo. Dei 46 pazienti eleggibili per il follow-up a tre anni dopo la LVRS, 34 pazienti (74%) hanno completato la valutazione. Dieci dei 34 pazienti avevano un FEV₁ per lo meno di 200 mL superiore al valore basale preoperatorio, e metà di essi avevano un FEV₁ > 400 mL rispetto al valore di base. La distanza percorsa al test del cammino di 6 minuti è aumentata in media durante il periodo di follow-up. Questi miglioramenti significativi nella dispnea, funzione polmonare e capacità di esercizio suggeriscono che pazienti selezionati hanno risultati di rilievo per lo meno fino a tre anni dopo l'intervento.

Un altro recente studio di Gelb e collaboratori³⁸ ha descritto il follow-up di una coorte di pazienti in un periodo di 4 anni dopo LVRS bilaterale eseguita nel 1995, con dati maggiormente dettagliati riferiti ad un follow-up di tre anni. Il gruppo di 26 pazienti non consecutivi inclusi nello studio era stato in grado di completare studi fisiologici preoperatori rigorosi, mentre altri 56 pazienti sottoposti a LVRS, ma che non avevano completato la valutazione, sono stati esclusi dallo studio. I pazienti inclusi e quelli esclusi avevano una funzione polmonare preoperatoria simile. La sopravvivenza attuariale era del 96% a 1 anno dall'intervento e del 69% a 3 anni. Lo studio ha riscontrato che il 46% dei pazienti sopravvissuti avevano un punteggio della scala di dispnea MRC modificata migliorato a tre anni dall'intervento. Tuttavia, lo studio non ha specificato che la valutazione basale della dispnea era stata effettuata dopo il completamento di un programma di riabilitazione polmonare preoperatorio. Dato che la tera-

pia medica può migliorare gli indici di dispnea, alcuni dei miglioramenti potevano essere dovuti alla terapia medica. Diciannove dei 26 pazienti sono stati considerati responsivi a breve termine (1 anno dopo la LVRS) dal punto di vista fisiologico (FEV₁ migliorato > 200 mL o FVC migliorata > 400 mL rispetto ai valori di base), e 9 di questi pazienti avevano mantenuto i criteri di risposta per un periodo di per lo meno 3 anni dopo l'intervento. Miglioramenti nel flusso espiratorio massimale erano stati accompagnati da aumenti del ritorno elastico polmonare e della conduttanza delle vie aeree. Questo studio ha fornito un razionale fisiologico per i miglioramenti a lungo termine delle resistenze al flusso espiratorio.

I benefici fisiologici associati alla LVRS forniscono un razionale per il miglioramento della dispnea, della qualità della vita generale relativa allo stato di salute e all'alta soddisfazione riferita dai pazienti. I pazienti presentavano quasi certamente cambiamenti fisiologici complessi al di là dell'aumento di FEV₁. Perciò, i miglioramenti misurati nella qualità della vita e nella dispnea dopo la chirurgia possono essere probabilmente giustificati in parte da altre variazioni fisiologiche che non sono state misurate nell'ambito di questo studio.³⁹

Definire che cosa costituisca un risultato favorevole dopo LVRS è complesso. La complessità deriva in parte dalla nostra limitata capacità di comprendere la dispnea e la qualità della vita, e le interazioni enigmatiche che avvengono tra interventi medici maggiori e percezioni del paziente. I miglioramenti sostenuti della funzione fisica e della dispnea oltre che una alta soddisfazione da parte dei pazienti definiscono in parte il successo della LVRS in questo gruppo di pazienti. L'uso della valutazione della funzione respiratoria come solo parametro per valutare la LVRS è inadeguato.^{15,22,40,41} Anche se parametri fisiologici come il FEV₁ sono relativamente semplici da seguire, essi sono solo indici surrogati del miglioramento della dispnea, dello status funzionale, e della qualità della vita che i pazienti affetti da enfisema di grado severo ricercano. Troppo spesso, il successo o il fallimento di un intervento è incentrato su parametri surrogati (es. FEV₁). Crediamo che i parametri di valutazione utilizzati in questo studio, quando utilizzati in associazione con i dati di sopravvivenza, siano di grande importanza nella valutazione della LVRS. Nonostante questo parametri surrogati, come i parametri fisiologici, dovrebbero essere utilizzati per validare i risultati basati sulla percezione del paziente. Per esempio, la variazione assoluta e la variazione percentuale del FEV₁ a tutti i periodi di follow-up si correlava con la variazione dei punteggi di dispnea, con la qualità della vita generale correlata allo stato di salute e con la soddisfazione del paziente, fornendo dati fisiologici per supportare i dati basati sulla percezione del paziente.

Questo studio include la riabilitazione polmonare, uno dei fondamenti della terapia per molti dei pazienti con enfisema avanzato,⁴² come un intervento preoperatorio importante. La riabilitazione preoperatoria ha migliorato la funzionalità e ha consentito ai pazienti di confermare il loro desiderio di essere sottoposti alla chirurgia sulla base del loro nuovo stato basale. In maniera simile ad altri studi su pazienti sottoposti a LVRS, il nostro studio dimostra che la riabilitazione preoperatoria non ha comportato variazioni significative della funzione polmonare.^{12,13,20,21} Tuttavia, la distanza percorsa al test dei sei minuti, la dispnea e la funzionalità fisica percepita sono migliorate con la riabilitazione, in accordo con altri studi. I dati preoperatori ottenuti dopo la riabilitazione in tutti i parametri sono stati utilizzati come valori di base per il confronto con i dati postoperatori. Pertanto, ogni paziente è servito come controllo per se stesso in questo studio prospettico di coorte. Nei confronti della riabilitazione preoperatoria, i pazienti dimostravano un miglioramento significativamente maggiore in tutti i parametri valutati dopo la chirurgia, e i benefici persistevano per 5 anni nella maggior parte dei sopravvissuti.

I pazienti con enfisema vanno incontro ad una significativa morbilità e mortalità.⁴³⁻⁴⁵ Perciò, l'incidenza di complicanze postoperatorie non era né inaspettata né proibitiva. Se consideriamo l'età e la funzione polmonare preoperatoria dei pazienti, la mortalità a 90 giorni del 4,5% per interventi toracici bilaterali è comparabile con la mortalità operatoria osservata dopo interventi resettivi maggiori in pazienti con tumore polmonare di età analoga, e che hanno una funzione polmonare nettamente migliore.⁴⁶ Le complicanze a lungo termine dopo LVRS non sono risultate evidenti.

L'impatto della LVRS sulla mortalità dei pazienti con enfisema di grado avanzato non può essere definita con accuratezza senza utilizzare un gruppo esterno di controllo. I quattro studi randomizzati controllati finora pubblicati che confrontano la LVRS con la terapia medica hanno dimostrato, come previsto, una mortalità a breve termine più elevata nel braccio chirurgico nei confronti della mortalità nel braccio medico.^{12,13,21,47} Tuttavia, questi studi dimostravano una funzione polmonare postoperatoria, una capacità di esercizio e uno stato soggettivo di salute significativamente migliore nei gruppi sottoposti a chirurgia nei confronti dei gruppi sottoposti a trattamento medico. I quattro studi pubblicati non hanno inoltre valutato i risultati a lungo termine.

La storia naturale dell'enfisema di grado avanzato è stata ben documentata ed è quella di un progressivo e inarrestabile declino nonostante una terapia medica ottimale.^{43-45,48} Questa storia naturale, anche se precedentemente documentata in maniera meno accurata in pazienti enfisematosi selezionati, è stata confermata nei quattro studi clinici randomizzati

sulla LVRS.^{12,13,21,47} Sulla base di questa storia naturale e sul nostro utilizzo dei valori basali per il confronto postoperatorio, questo studio può stabilire l'entità e la durata del beneficio della LVRS nei confronti dell'evoluzione prevista in una coorte di pazienti con caratteristiche simili non sottoposti all'intervento. Le nostre precedenti pubblicazioni su questo tipo di coorte^{49,50} supportano questa ipotesi.

Questo studio aveva molti limiti. I risultati sono basati sull'esperienza di un singolo centro. Tuttavia, l'inclusione di 200 pazienti consecutivi con un ampio spettro di caratteristiche rinforza la possibilità di generalizzare questi risultati. Alcuni pazienti non avevano i dati di follow-up. Tuttavia, ai tre periodi di follow-up, una media di pazienti valutabili superiore al 90% aveva completato la valutazione. Anche se si potrebbe ipotizzare un effetto placebo o una dissonanza cognitiva per spiegare i miglioramenti dopo la chirurgia, la grande entità dei miglioramenti a lungo termine osservata nella maggioranza dei pazienti in tutte le variabili valutate suggerisce che questi benefici erano dovuti alla LVRS. Questo studio dimostra che la LVRS bilaterale, in pazienti con enfisema di grado severo accuratamente selezionati, produce miglioramenti significativi e prolungati nella dispnea e nella qualità della vita generale relativa allo stato di salute.

RINGRAZIAMENTI: I risultati del nostro programma di LVRS dipendono dall'assistenza di una équipe di professionisti. Ringraziamo lo staff di anestesia cardiotoracica; i servizi infermieristici della sala operatoria cardio-toracica, della recovery room postoperatoria, e delle sale operatorie di chirurgia toracica; i dipartimenti di fisioterapia (fisioterapia toracica) e terapia respiratoria; l'infermiera professionale Dottie Biggar, e lo staff del programma di riabilitazione polmonare; la Sig.na Mary Vogel per l'assistenza nel follow-up dei pazienti; le infermiere professionali Mary Pohl, Tracey Guthrie, RN, e gli assistenti di ricerca di chirurgia toracica; la Sig.na Sherri Austin per l'assistenza di segreteria; il Dott. Richard Slone e lo staff della radiologia; il Dott. Elbert P. rulock per la revisione del manoscritto; e i membri del gruppo clinico per la cura e il supporto a questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 National Center for Health Statistics. National vital statistics report (vol 50, no 16). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 2002
- 2 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S121
- 3 McSweeney A, Grant I, Heaton R, et al. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142:473-478
- 4 Brantigan O, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg* 1957; 23:789-804
- 5 Cooper J, Trulock E, Triantafillou A, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:106-119
- 6 Keenan R, Landreneau R, Sciurba F, et al. Unilateral thoracoscopic surgical approach for diffuse emphysema. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:308-316
- 7 Martinez F, Montes de Oca M, Whyte R, et al. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and

- respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1984–1990
- 8 McKenna R Jr, Brenner M, Fischel R, et al. Should lung volume reduction surgery for emphysema be unilateral or bilateral? *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1331–1339
 - 9 McKenna RJ, Brenner M, Gelb AF, et al. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction vs laser bullectomy for diffuse emphysema. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:317–321
 - 10 Sciurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334:1095–1099
 - 11 Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1578–1585
 - 12 Criner G, Cordova F, Furukawa S, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1999; 160:2018–2027
 - 13 Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343:239–245
 - 14 Gelb A, Zamel N, McKenna R, et al. Mechanism of short term improvement in lung function after emphysema resection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:945–951
 - 15 Brenner M, McKenna R, Gelb A, et al. Dyspnea response following bilateral thoroscopic staple lung volume reduction surgery. *Chest* 1997; 112:916–923
 - 16 O'Donnell D, Webb K, Bertley J, et al. Mechanisms of relief of exertional breathlessness following unilateral bullectomy and lung volume reduction surgery in emphysema. *Chest* 1996; 110:18–27
 - 17 Kotloff R, Tino G, Palevsky H, et al. Comparison of short-term functional outcomes following unilateral and bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113:890–895
 - 18 Stammberger U, Thurnheer R, Bloch K, et al. Thoroscopic bilateral lung volume reduction for diffuse pulmonary emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:1005–1010
 - 19 Young J, Fry-Smith A, Hyde C. Lung volume reduction surgery (LVRS) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with underlying severe emphysema. *Thorax* 1999; 54:779–789
 - 20 Cooper JD, Patterson GA, Sundaesan RS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1319–1329
 - 21 Pompeo E, Marino M, Nofroni I, et al. Reduction pneumoplasty vs respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:948–954
 - 22 Flaherty KR, Kazerooni EA, Curtis JL, et al. Short-term and long-term outcomes after bilateral lung volume reduction surgery: prediction by quantitative CT. *Chest* 2001; 119:1337–1346
 - 23 Holohan T, Handelsman H. Lung-volume reduction surgery for end-stage chronic obstructive pulmonary disease. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1996; publication No. 96-0062
 - 24 Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery; The National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Chest* 1999; 116:1750–1761
 - 25 Yusen RD, Lefrak SS. Evaluation of patients with emphysema for lung volume reduction surgery: Washington University Emphysema Surgery Group. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:83–93
 - 26 Slone RM, Gierada DS. Radiology of pulmonary emphysema and lung volume reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:61–82
 - 27 Triantafillou A. Anesthetic management for bilateral volume reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:94–98
 - 28 American Thoracic Society. Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:952–956
 - 29 American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:945–951
 - 30 Stewart A, Hays R, Ware J. The MOS short-form general health survey: reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26:724–735
 - 31 Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473–483
 - 32 Ware J, Kosinski M, Bayliss M, et al. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995; 33:AS264–AS279
 - 33 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202–1218
 - 34 Knudson R, Lebowitz M, Holberg C, et al. Changes in the normal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:725–734
 - 35 Crapo R, Morris A, Clayton P, et al. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18:419–425
 - 36 Crapo R, Morris A. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:185–189
 - 37 Butland R, Pang J, Gross E, et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982; 284:1607–1608
 - 38 Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, et al. Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 116:1608–1615
 - 39 Leyenson V, Furukawa S, Kuzma AM, et al. Correlation of changes in quality of life after lung volume reduction surgery with changes in lung function, exercise, and gas exchange. *Chest* 2000; 118:728–735
 - 40 Yusen R. What outcomes should be measured in patients with COPD? *Chest* 2001; 119:327–328
 - 41 Moy ML, Ingenito EP, Mentzer SJ, et al. Health-related quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115:383–389
 - 42 Ries A, Kaplan R, Limberg T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122:823–832
 - 43 Burrows B, Bloom J, Traver G, et al. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987; 317:1309–1314
 - 44 Anthonisen N, Connett J, Kiley J, et al. Effects of smoking intervention and use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *JAMA* 1994; 272:1497–1505
 - 45 Burchfiel C, Marcus E, Curb J, et al. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1778–1785
 - 46 Harpole D Jr, DeCamp M Jr, Daley J, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:969–979
 - 47 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
 - 48 Mahler D, Tomlinson D, Olmstead E, et al. Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:61–65
 - 49 Meyers BF, Yusen RD, Lefrak SS, et al. Outcome of Medicare patients with chronic emphysema selected for, but denied lung volume reduction operation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:331–336
 - 50 Meyers BF, Cooper JD, Lefrak SS, et al. Improved long-term survival seen after lung volume reduction surgery compared to continued medical therapy for emphysema [letter]. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:2081