

# Trattamento transbroncoscopico dell'enfisema polmonare\*

## Follow-up endoscopico da 1 a 24 mesi

Hugo G. de Oliveira, MD, PhD; Amarilio V. Macedo-Neto, MD, PhD;  
Angela B. John, MD; Sandra Jungblut, MD; João Carlos Prolla, MD, PhD;  
Sérgio S. Menna-Barreto, MD, PhD; Elaine A. F. Fortis, MD

**Obiettivo:** Descrivere i risultati funzionali e morfologici dei pazienti sottoposti al posizionamento di valvole bronchiali unidirezionali per via transbroncoscopica con un follow-up da 1 a 24 mesi.

**Tipo di studio:** Studio longitudinale non comparativo.

**Sede:** Ospedale universitario.

**Pazienti:** Diciannove pazienti affetti da enfisema polmonare eterogeneo.

**Metodi e risultati:** Le prove di funzionalità respiratoria, i controlli radiologici e videobroncoscopici sono stati eseguiti a 1, 3, 6, 12, e 24 mesi dal posizionamento delle valvole unidirezionali. L'età media era di  $67,63 \pm 8,71$  anni, l'indice di massa corporea (IMC) era di  $24,02 \pm 2,65$  e il periodo medio di abitudine al fumo era  $65,32 \pm 27,46$  pack-year ( $\pm$  DS). L'indice BODE basale (IMC, grado di ostruzione bronchiale e dispnea, tolleranza all'esercizio fisico misurato con il test del cammino di 6 minuti [T6M]) era compreso tra 7 e 10 in 10 pazienti (80% di mortalità stimata a 4 anni) e tra 5 e 6 in 9 (40% di mortalità stimata a 4 anni). Sono state posizionate 64 valvole. Non si è verificato alcun decesso nel periodo perioperatorio. Nelle prime 48 ore dopo la procedura, in 2 pazienti su 12 con occlusione completa del lobo superiore di destra è stata riscontrata l'atelettasia del lobo. Durante il follow-up di 24 mesi sono stati eseguiti 56 controlli broncoscopici; la più frequente complicanza osservata è stata la formazione di granulomi, che non hanno tuttavia richiesto alcun tipo di trattamento. La ritenzione di secrezioni mucose, soprattutto al controllo ad 1 mese, è stata facilmente risolta con l'aspirazione ed il lavaggio. Diciotto pazienti hanno completato il follow-up a 1 e 3 mesi, 14 a 6 mesi, 11 a 12 mesi e 5 a 24 mesi. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato nel T6M ad 1 mese ( $p = 0,028$ ) e nell'indice BODE a 3 mesi ( $p = 0,002$ ). È stato, inoltre, notato un incremento del FEV<sub>1</sub> o del FVC > 12% o di almeno 150 ml, rispettivamente, in 4 pazienti su 18 e 8 pazienti su 18 a 1 mese, in 4 su 18 e 7 su 18 a 3 mesi, e in 3 su 14 e 5 su 14 a 6 mesi. Dopo 24 mesi, 1 paziente su 5 e 3 su 5 mantenevano ancora un incremento del FEV<sub>1</sub> o del FVC > 12% o di almeno 150 ml. Un miglioramento significativo (riduzione  $\geq 4\%$ ) nel Questionario Respiratorio St. George è stato osservato a 3 e a 6 mesi in 3 dei quattro domini.

**Conclusioni:** Il posizionamento di valvole endobronchiali per il trattamento dell'enfisema polmonare è una procedura sicura, ma i criteri per valutare i miglioramenti funzionali e selezionare i pazienti devono essere ridefiniti. L'atelettasia lobare rappresenta il primo obiettivo da raggiungere.

(*CHEST Edizione Italiana 2006; 3:36-45*)

**Parole chiave:** atelettasia; broncoscopia; enfisema polmonare; terapia

**Abbreviazioni:** 6MWT = 6-min walk test (test del cammino di 6 minuti); BMI = body mass index (indice di massa corporea); BODE = indice di massa corporea, grado di ostruzione bronchiale e dispnea e tolleranza all'esercizio misurata con il test del cammino di sei minuti; DLCO = capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio; EBV = valvole endobronchiali; LUL = left upper lobe (lobo superiore sinistro); LVRS = lung volume reduction surgery (chirurgia di riduzione del volume polmonare); RUL = right upper lobe (lobo superiore destro); RV = volume residuo; SGQR = St. George Respiratory Questionnaire (questionario respiratorio di St. George); TPET = transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment (trattamento dell'enfisema polmonare per via transbroncoscopica); TS = transcopico.

L'enfisema polmonare è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità nel mondo. La riduzione di volume polmonare chirurgica (RVPC) e il trapianto polmonare rappresentano il trattamento di scelta per pazienti altamente selezionati affetti dalla malattia in stadio avanzato.<sup>1</sup> Tuttavia, il ristretto numero di pazienti che possono giovare di queste procedure e l'elevato rischio perioperatorio,<sup>2</sup> hanno spinto gli studiosi a mettere a punto delle terapie alternative non chirurgiche. Nel 1966, Crenshaw<sup>3</sup> descrisse una tecnica broncoscopica con la quale le aree di parenchima polmonare iperinsufflate venivano collassate mediante una stenosi indotta chimicamente del bronco lobare corrispondente. Recentemente, altri ricercatori<sup>4-11</sup> hanno ottenuto risultati incoraggianti con una nuova procedura basata sui concetti già postulati da Crenshaw: far defluire l'aria intrappolata nelle zone enfisematose per permettere l'espansione del parenchima polmonare funzionante. Questa tecnica, denominata *riduzione di volume polmonare broncoscopica*, determina, mediante il posizionamento di valvole bronchiali unidirezionali, una riduzione dell'air trapping (intrappolamento dell'area) con conseguente miglioramento della ventilazione. In questo articolo, tuttavia, proponiamo di modificare la denominazione in *trattamento trans-broncoscopico dell'enfisema polmonare* (TTEP) in quanto si è notato che in molti casi il miglioramento funzionale si verifica anche in assenza di una reale riduzione dei volumi statici polmonari; inoltre, la

broncoscopia rappresenta solamente una delle metodiche per eseguire il trattamento.<sup>5-12</sup>

I risultati a breve termine hanno mostrato che la TTEP è una procedura sicura ed utile soprattutto nei pazienti affetti da un grado grave di malattia (ridotta capacità vitale e alta frequenza respiratoria durante l'attività fisica).<sup>5</sup> Ulteriori studi hanno messo in evidenza la bassa percentuale di complicanze e l'incremento dell'ossigenazione<sup>6</sup> e del FEV<sub>1</sub>.<sup>7</sup> Yim e coll.<sup>11</sup> hanno riportato miglioramenti significativi degli indici di funzionalità polmonare, della tolleranza allo sforzo, del grado di dispnea e della qualità di vita; inoltre, anche in pazienti con rischio cardio-respiratorio aumentato non si è reso necessario il ricovero in terapia intensiva nel postoperatorio.<sup>11</sup>

Tuttavia, questi studi presentano due limitazioni: il breve periodo di follow-up (1-3 mesi)<sup>5-7,10,11</sup> e la mancanza di una documentazione accurata dei controlli broncoscopici. L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare, con un follow-up da 1 a 24 mesi, i risultati funzionali e morfologici mediante video-broncoscopia dei pazienti con enfisema di grado grave sottoposti a TTEP attraverso il posizionamento di valvole bronchiali unidirezionali (VBU).

## MATERIALI E METODI

Questo studio prospettico, longitudinale e non comparativo è stato ideato per la selezione di 20 pazienti affetti da BPCO per il TTEP. Dal Gennaio 2002 al Settembre 2004 (33 mesi) presso l'Ospedale Clinico di Porto Alegre, abbiamo visitato 73 pazienti affetti da BPCO. I criteri di inclusione erano: 1) diagnosi clinica e radiologica di enfisema eterogeneo a livello dei lobi superiori, 2) dispnea durante la normale attività fisica nonostante la terapia medica massimale, 3) assenza di altre patologie in grado di causare dispnea, 4) cessazione dell'abitudine al fumo da almeno 6 mesi, 5) capacità di diffusione al monossido di carbonio (DLCO) > 45%, 6) volume residuo (VR) < 130% e 7) non partecipazione ad altri protocolli di studio. I criteri di esclusione erano: 1) rifiuto a firmare il consenso informato, 2) frequenti infezioni respiratorie che richiedono trattamento antibiotico (almeno 3 volte all'anno), 3) espettorazione cronica (suggestiva di una malattia bronchiale), 4) malattie associate con aspettativa di vita inferiore a 2 anni. Sono stati reclutati 20 pazienti. Un paziente è deceduto 2 settimane prima di essere sottoposto al TTEP a causa di una polmonite con arresto respiratorio. Diciannove pazienti sono stati sottoposti alla procedura; tutti facevano parte di un programma di riabilitazione motoria e respiratoria e assumevano la terapia medica massimale per l'enfisema, che non è stata modificata durante lo studio. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico dell'ospedale.

### Protocollo

Dopo un'accurata valutazione clinica da parte di uno staff di medici composto da uno pneumologo, un chirurgo, un radiologo e un anestesista, i pazienti hanno eseguito esami di laboratorio di routine, prove di funzionalità respiratoria, test del cammino di sei minuti, Rx del torace in due proiezioni, TC del torace ad alta risoluzione e scintigrafia perfusionale polmonare. Il test del cammino di sei minuti è stato condotto seguendo le linee guida

\*From the Departments of Thoracic Surgery (Drs. de Oliveira and Macedo-Neto), Pulmonology (Drs. John and Menna-Barreto), Radiology (Dr. Jungblut), Pathology (Dr. Prolla), and Anesthesiology (Dr. Fortis), Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Questo lavoro è stato eseguito presso l'Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Emphasys Medical ha fornito le valvole gratuitamente e un grant alla Medical Foundation di Rio Grande do Sul, che ha parzialmente finanziato i salari dei Drs. de Oliveira and Macedo-Neto. La compagnia non ha partecipato all'analisi dei dati né alla preparazione del manoscritto. Allo stadio pre-sottomissione, la Emphasys Medical ha revisionato il manoscritto per eventuali errori e per assicurare che non ci fossero problemi di brevetto che non avesse ancora avuto l'opportunità di coprire o che fossero considerati di proprietà. Tale revisione non ha portato ad alcun cambiamento nel manoscritto.

Manoscritto ricevuto il 16 agosto 2005; revisione accettata il 14 gennaio 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: Hugo G. de Oliveira, MD, PhD, Department of Thoracic Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Sala 2050 MI CEP, 90035-004 Porto Alegre, RS, Brazil; e-mail: [hugo@oliveira.com](mailto:hugo@oliveira.com)

(CHEST 2006; 130:190-199)

internazionali,<sup>13</sup> tranne che per i pazienti che hanno percorso una distanza di 27 metri e che sono stati monitorati durante il test mediante pulsossimetro. Dal settimo paziente abbiamo introdotto l'utilizzo del Questionario Respiratorio St. George (QRSG).<sup>14,15</sup> I risultati del questionario possono essere visualizzati come un punteggio totale e in tre sottodomini (sintomi, attività e impatto) e possono essere espressi come percentuale (0%= punteggio migliore, 100%= punteggio peggiore). Una variazione  $\geq 4\%$  nel punteggio del QRSG dopo una procedura indica un cambiamento significativo della qualità di vita.<sup>14</sup> La gravità della malattia era determinata in base al valore della  $pCO_2$  (grave  $> 48$  mmHg) e alla valutazione dell'indice BODE (indice di massa corporea, grado di ostruzione bronchiale e dispnea e tolleranza all'esercizio misurata con il test del cammino di sei minuti).<sup>16</sup>

### Procedura

La procedura è stata condotta in sedazione e respiro spontaneo con una frazione di ossigeno di 1,0. Dopo l'istillazione locale di lidocaina all'1%, l'anestesia è stata indotta con l'infusione continua di dexmedetomidine (1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per 10 minuti) e mantenuta a 0,5-0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  più boli di propofol e remifentanil. Lo strumento utilizzato è stato un fibrobroncoscopio con un canale operativo di 2,8 mm (modello IT 30; Olympus; Tokyo, Giappone); un videobroncoscopio è stato invece impiegato per ripren-

dere le immagini (modello VB1830; Pentax; Montvale, NJ).

Il diametro della via aerea (Figura 1) è stato misurato preventivamente per decidere le dimensioni della valvola da posizionare. Per l'impianto delle valvole di prima generazione è stata seguita la tecnica descritta da Toma e coll.;<sup>17</sup> in seguito, l'impiego delle valvole transcopiche (VBU-TS), introdotte direttamente attraverso il fibrobroncoscopio, ha permesso di evitare l'utilizzo del filo guida (Figura 2).

### Postoperatorio e Follow-up

Una radiografia del torace è stata eseguita al termine della procedura. Al risveglio, i pazienti sono stati stimolati a tossire per espellere le secrezioni accumulate. L'emogasanalisi e la TC ad alta risoluzione sono state eseguite a distanza di 24 ore dall'intervento. Alla dimissione i pazienti sono stati invitati ad informare immediatamente i medici o a recarsi in ospedale in caso di qualsiasi evento avverso. I controlli del follow-up (prove di funzionalità respiratoria, esami radiologici e broncoscopia) sono stati eseguiti a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi.

### Analisi statistica

Un programma di statistica (SPSS; versione 12.0; Chicago, IL) è stato utilizzato per l'analisi dei dati. Le variabili continue sono

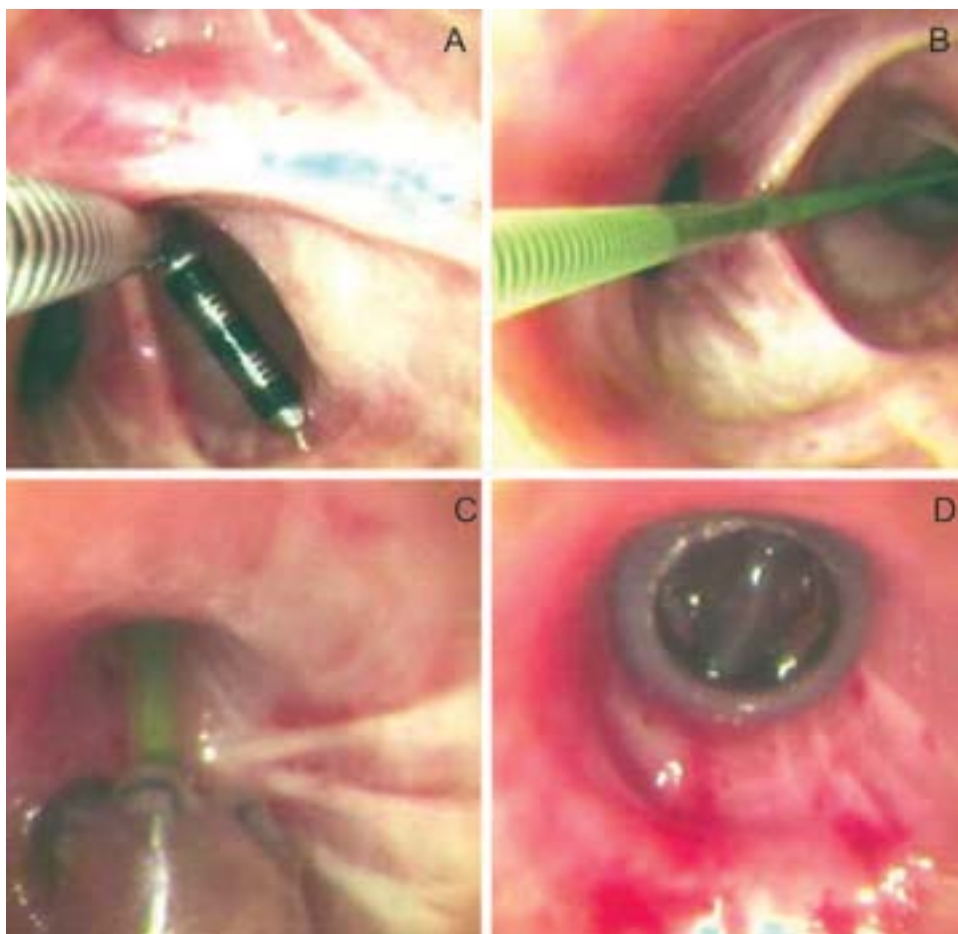


FIGURA 1. Posizionamento di una VBU di prima generazione: strumento per misurare il diametro bronchiale (in alto a sinistra, A), inserimento del filo guida (in alto a destra, B), inserimento del sistema attraverso il filo guida (in basso a sinistra, C), valvola in sede (in basso a destra, D).

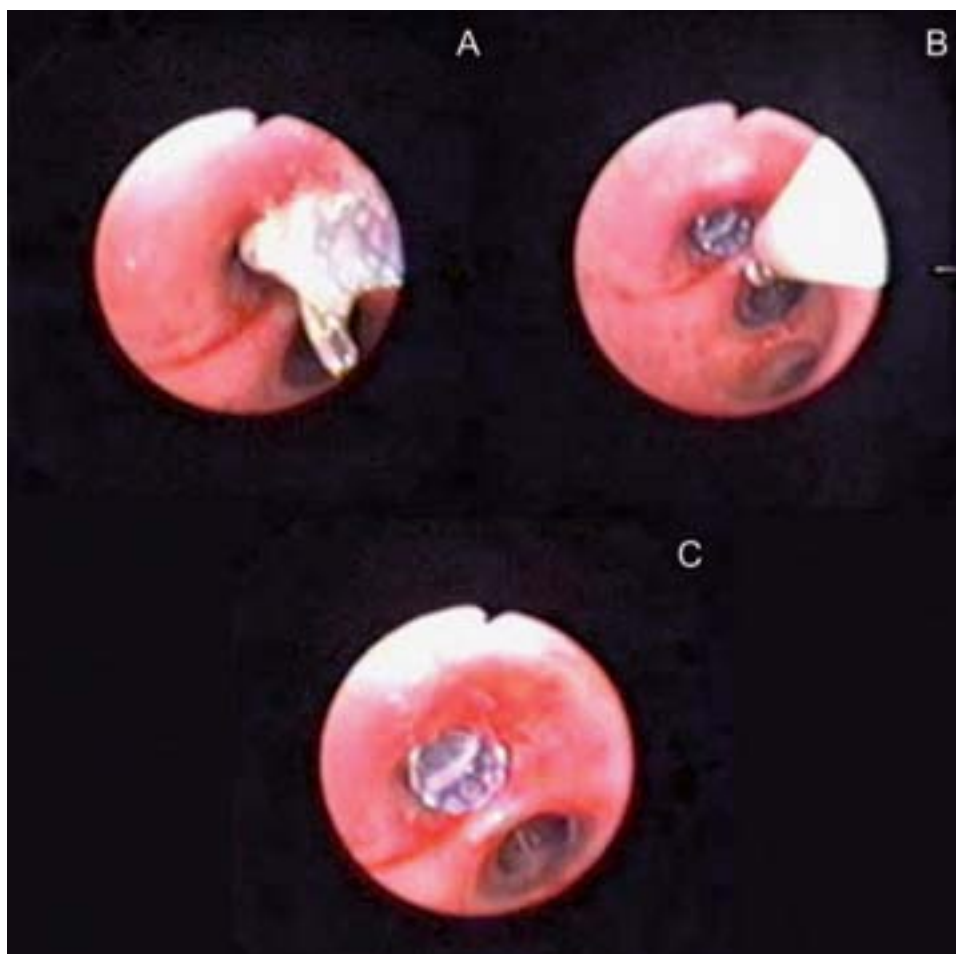


FIGURA 2. Posizionamento di una VBU-TS. Questa tecnica semplificata consiste nel dirigere la valvola TS nel segmento bronchiale target (in alto a sinistra, A) e nel rilasciarla (in alto a destra, B). La valvola è in sede (in basso, C).

state espresse come media  $\pm$  deviazione standard. Il test t di Student è stato impiegato per confrontare le medie. Le variabili dicotomiche sono state descritte in base alla loro distribuzione confrontando le frequenze.

#### RISULTATI

Tra l'Aprile 2002 e l'Ottobre 2004, sessantaquattro valvole (26 VBU e 38 VBU-TS) sono state impiantate in 19 pazienti (13 uomini, 68,42%). In un paziente sono state rimosse tutte le valvole e quindi è stato escluso dall'analisi dei dati. Le caratteristiche demografiche, l'abitudine al fumo, le malattie associate e l'indice BODE sono riassunti nella Tabella 1. L'età media era di  $67,63 \pm 8,71$  anni (range 51-88 anni). L'indice di massa corporea medio era di  $24,02 \pm 2,65$  (range 19,14-28,89). L'esposizione media al fumo era di  $65,32 \pm 27,46$  pacchetti-anni (range 30-120 pacchetti-anni). Cinque pazienti presentavano una  $pCO_2$  basale  $> 48$  mm Hg. L'indice BODE basale era tra 7 e 10 in 10 pazienti e tra 5 e 6 in 9 (rispettivamente 80% e 40% di mortalità stimata a 4 anni).

#### Procedura

Una volta superata la fase della curva di apprendimento, la durata della procedura è diminuita da 90 a 30 minuti. Non sono state osservate complicanze emodinamiche o respiratorie durante la procedura. Nella Tabella 2 sono riportati la durata della degenza, la sede di posizionamento delle valvole, la quantità e il tipo di valvola inserita, le complicanze postoperatorie e gli eventi avversi avvenuti nel corso del follow-up. L'esclusione (occlusione di tutti i segmenti) del lobo superiore di destra (LSD) è stata realizzata in 12 pazienti (2 pazienti hanno ricevuto un trattamento bilaterale). Complessivamente abbiamo eseguito 8 procedure bilaterali. In un paziente non è stato possibile per motivi anatomici occludere il segmento apicale del LSD. Quindici pazienti sono stati dimessi entro le 48 ore.

Dal settimo paziente abbiamo iniziato a posizionare le valvole TS. Tuttavia, in due pazienti della seconda serie sono state impiegate le valvole di prima

**Tabella 1—Caratteristiche basali dei pazienti sottoposti a TTPE**

Paziente N°	Età, aa	Sesso	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Fumo, pacchetto-anno	Comorbidità	Indice BODE
1	74	M	23,62	44	Ca prostata, tromboembolia venosa	8
2	74	M	23,23	67,5	Ca intestino	9
3	88	M	24,80	85,5	Ca prostata, ipertensione arteriosa	8
4	72	M	26,08	48		6
5	64	M	22,95	75		6
6	51	F	28,48	30	Ipertensione arteriosa	5
7	65	M	21,91	69	Ipertensione arteriosa	6
8	70	F	26,71	48	Artrite reumatoide	7
9	62	F	28,06	49	Tromboembolia venosa	8
10	70	M	19,05	47	Ca laringe	6
11	80	M	25,76	106	Insuff. cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa	9
12	67	F	22,67	100		6
13	65	M	26,58	120	Sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno	5
14	69	M	20,07	46		7
15	74	M	22,95	114	Insuff. cardiaca congestizia, fibrillazione atriale	8
16	53	M	24,91	60		6
17	63	F	25,30	40		7
18	60	F	23,15	39		8
19	64	M	21,34	52		6

generazione (VBU da 4 mm) a causa di una via aerea particolarmente stenotica. È stato necessario riposizionare tre valvole. A parte i 12 pazienti con

occlusione lobare completa, abbiamo osservato 2 casi di atelettasia, entrambi dopo il posizionamento di VBU di prima generazione.

**Tabella 2—Degenza, sede delle valvole, quantità e tipo di valvole, eventi avversi nel follow-up in pazienti sottoposti a TTPE**

Paziente N°	Degenza (gg)	Valvole (n°)	Polmone*		Tipo valvola	Complicanze PO	Eventi avversi nel follow up**
			Destro	Sinistro			
1	9	3	B1, B2, B3		VBU	Pneumotorace	Polmonite (14 m), Tromboembolia (20 m)
2	2	3	B1, B2	B1 + 2	VBU	Nessuno	Nessuno
3	12	3	B1, B2	B1 + 2	VBU	Espettorato, rimozione	Polmonite, VM (18 m)
4	2	3	B1, B2	B1 + 2	VBU	Nessuno	Frattura vertebrale, polmonite, VM (8 m), rottura tendine di Achille (19 m)
5	2	5	B1, B2, B3	B1 + 2a, B1 + 2b	VBU	Nessuno	Polmonite (23 m)
6	2	4	B1, B2	B1 + 2a, B1 + 2b	VBU	Nessuno	Nessuno
7	2	3	B1, B2, B3		TS	Nessuno	Nessuno
8	4	3	B1	B1 + 2a, B3a	TS	Broncospasmo	Polmonite, VM, tubercolosi (13 m)
9	2	5	B1, B2, B3a, B3b	B1 + 2a	TS	Broncospasmo	Tromboembolia venosa (9 m)
10	2	3	B1, B2, B3		TS-VBU	Nessuno	Nessuno
11	5	3	B1, B2, B3		VBU	Pneumotorace	Sanguinamento GI suocere, morte (4 m)
12	2	3	B1, B2, B3		TS	Nessuno	Caduta (frattura radio, contusione anca, 7 m)
13	2	3	B1, B2, B3		TS	Nessuno	Caduta (frattura clavicola e omero, 10 m)
14	2	4	B1, B2, B3a, B3b		TS	Nessuno	Nessuno
15	2	3	B2, B3a, B3b		TS	Nessuno	Insufficienza cardiaca congestizia (4 m)
16	2	2	B1	B1 + 2	TS	Nessuno	Nessuno
17	2	4	B1, B2, B3a, B3b		TS	Nessuno	Frattura femore (5 m)
18	2	3	B1, B2, B3		TS	Nessuno	Nessuno
19	2	4	B1, B2, B3a, B3b		TS	Nessuno	Nessuno

\*B1 = segmento apicale; B2 = segmento posteriore; B3a e B3b = subsegmenti anteriori; B1 + 2a = subsegmento apicale; B1 + 2b = subsegmento posteriore; PO = postoperatorie; VM = ventilazione meccanica.

†I valori tra parentesi indicano i mesi di distanza dal TTPE.

## Complicanze

In un paziente si è verificato uno pneumotorace dopo 48 ore (Tabella 2). Nonostante il posizionamento di un drenaggio pleurico, dopo tre giorni il polmone si presentava ancora non completamente espanso; si è deciso quindi di rimuovere la VBU a livello del segmento B3 del LSD. Lo pneumotorace si è risolto e il paziente è stato dimesso in nona giornata.

Un altro paziente ha presentato un'iperproduzione di secrezioni che hanno determinato un peggioramento delle sue condizioni cliniche. In dodicesima giornata sono state rimosse le VBU posizionate nei segmenti B1 e B2 del LSD e il paziente è stato dimesso nella stessa giornata. Tuttavia, per il persistere della sintomatologia, dopo 29 giorni, anche le valvole inserite nel segmento B1+B2 del lobo superiore di sinistra (LSS) sono state rimosse; quindi il paziente è stato escluso dallo studio.

Un terzo paziente trattato con VBU-TS è rimasto ricoverato per 4 giorni per la presenza di broncospasmo; infine, un paziente (VBU) ha mostrato i segni di un'atelettasia e pneumotorace a livello del LSD, probabilmente dovuto all'aumento della pressione pleurica negativa (pneumotorace ex-vacuum). Il

trattamento è stato di tipo conservativo e il paziente è stato dimesso in quinta giornata.

## Controlli broncoscopici

Abbiamo eseguito 56 controlli broncoscopici (75,7%). Sette esami broncoscopici non sono stati eseguiti in tre pazienti per: fuoriuscita dallo studio (1), morte dovuta ad una emorragia intestinale da ulcera peptica (1) e frattura di una gamba (1). Altri pazienti non sono stati sottoposti ai controlli per motivi organizzativi. Le Figure 3 e 4 mostrano alcuni aspetti delle VBU e VBU-TS impiantate a 1, 6 e 24 mesi.

Al controllo ad 1 mese, una valvola era malposizionata ed è stata rimossa. La complicanza più frequentemente osservata è stata la presenza di granulomi sulla mucosa circostante la valvola (Figura 5). Tuttavia, con l'impiego delle nuove valvole si è notata una drastica riduzione della formazione di granulomi (1 caso su 10 al controllo a 12 mesi).

## Controlli funzionali

Diciotto pazienti hanno completato il follow-up a 1 e 3 mesi, 14 a 6 mesi, 11 a 12 mesi e 5 a 24 mesi.

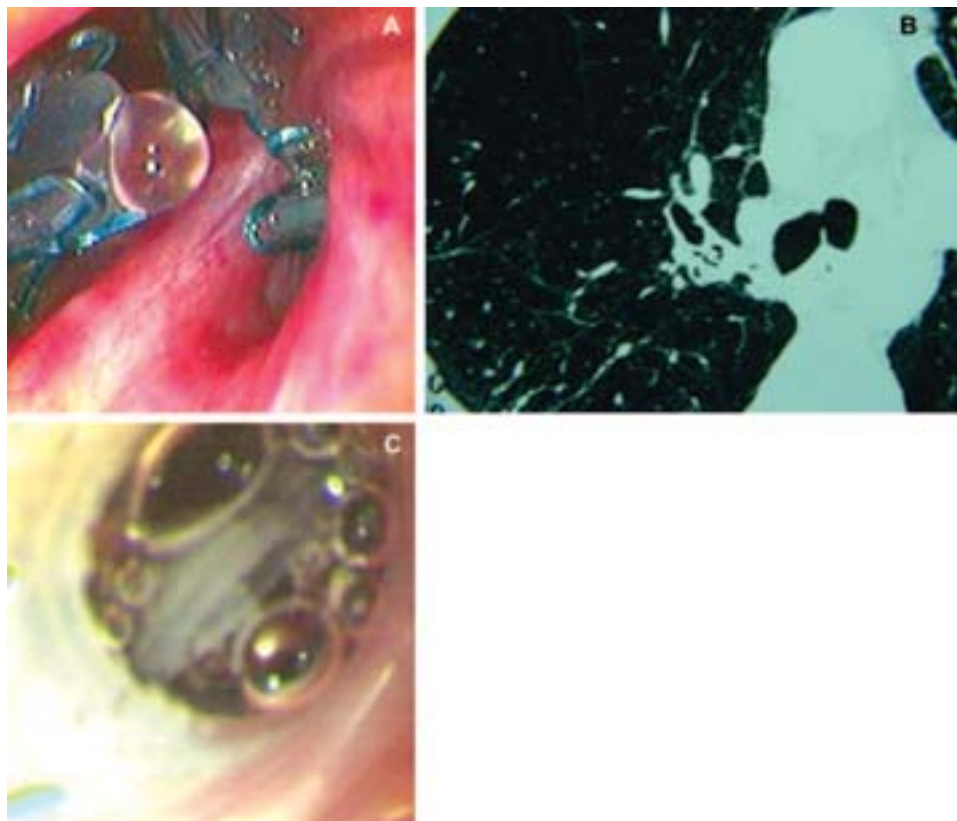


FIGURA 3. Il controllo a 6 mesi mostra una VBU-TS nel segmento B3 con secrezioni mucose (*in alto a sinistra, A*), immagine TC di una VBU-TS nel segmento B1 (*in alto a destra, B*) e una VBU nel segmento B3 al controllo a 24 mesi (*in basso, C*).

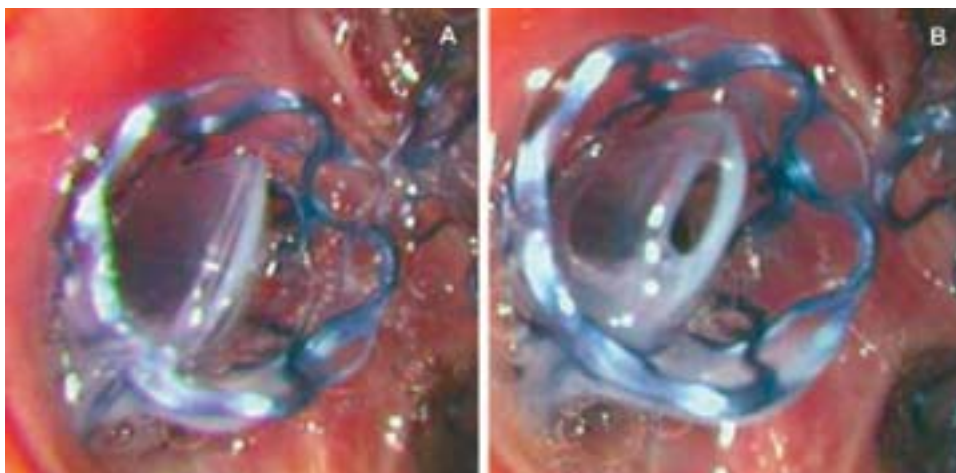


FIGURA 4. Una VBU-TS perfettamente funzionante al controllo a 30 giorni: chiusa (a sinistra, A), aperta (a destra, B).

Per quanto riguarda gli indici di funzionalità respiratoria, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nel test del cammino di sei minuti ad 1 mese (Tabella 3). Si deve notare che 6 pazienti su 18 hanno raggiunto un incremento sulla loro distanza basale di 54 metri (valore minimo clinicamente significativo secondo Solway e coll. e Redelmeier e coll.). L'indice BODE è aumentato a 3 mesi ( $p = 0,002$ ). Una tendenza in positivo è stata anche osservata a 6, 12 e 24 mesi rispettivamente in 4 pazienti su 14, in 4 su 11 e in 1 su 5. Il TTPE non ha evidenziato un effetto significativo sui volumi polmonari statici, anche se si è verificata una minima riduzione del VR (Tabella 4).

L'incremento del  $FEV_1$  o del FVC maggiore del

12% o di almeno 150 ml rispetto ai valori basali è stato considerato come un indice di risposta positiva al TTPE ed è stato osservato rispettivamente in 4 pazienti su 18 e 8 su 18 a 1 mese, 4 su 18 e 7 su 18 a 3 mesi, e in 3 su 14 e 5 su 14 a 6 mesi. La Tabella 5 mostra i risultati del QRSG. Un miglioramento significativo (riduzione  $\geq 4\%$ ) nel QRSG è stato osservato a 3 e a 6 mesi in 3 dei 4 domini.

Nessun miglioramento statisticamente significativo è stato riscontrato a 12 e 24 mesi per quanto riguarda gli indici di funzionalità polmonare, l'indice BODE e il QRSG. Tuttavia, 1 paziente su 5 e 3 pazienti su 5 hanno rispettivamente mantenuto l'aumento del  $FEV_1$  e del FVC maggiore del 12% o di almeno 150 ml.

## DISCUSSIONE

Questo studio riporta i risultati con follow-up da 1 a 24 mesi dei pazienti affetti da enfisema polmonare

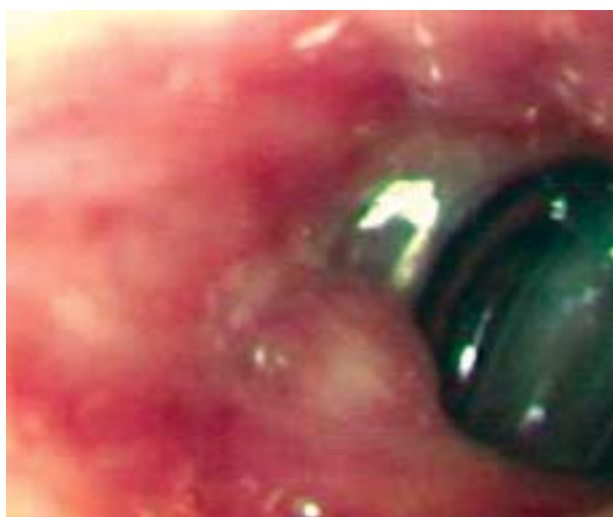


FIGURA 5. Granuloma circostante una VBU posizionata nel segmento B3 37 giorni dopo la procedura.

**Tabella 3—Indici di funzionalità polmonare a 1 mese da TTPE (18 pazienti)\***

Parametri	Basale	1 mese	Valore di p
Capacità polmonare totale, % pred.	131,9 ± 27,5	125,8 ± 20,4	0,208
VR, % pred.	247 ± 66,6	226,7 ± 53,2	0,116
FVC, % pred.	63,8 ± 12	67,1 ± 12,6	0,253
$FEV_1$ , % pred.	30,9 ± 10,6	29,6 ± 10,2	0,438
DLCO, % pred.	22,6 ± 10,4	24,5 ± 11	0,279
$PO_2$ , mm Hg	67,4 ± 8,6	67,3 ± 18,2	0,985
$PCO_2$ , mm Hg	42,2 ± 5,5	44 ± 6,8	0,266
Test 6 minuti cammino, m	264,2 ± 110,9	306,6 ± 86,1	0,028†

\*I dati sono espressi come medie ± deviazione standard.

†Statisticamente significativo.

**Tabella 4—Indici di funzionalità polmonare a 6 mesi da TTPE (14 pazienti)\***

Parametri	Basale	6 mesi	Valore di p
Capacità polmonare totale, % pred.	123,6 ± 15,7	121,4 ± 12,3	0,653
VR, % pred.	229,5 ± 53,2	218,5 ± 34,7	0,397
FVC, % pred.	62,5 ± 12,3	67,7 ± 11,3	0,165
FEV <sub>1</sub> , % pred.	30,5 ± 10,8	28,1 ± 7,8	0,139
DLCO, % pred.	222,47 ± 10,3	24,41 ± 12,4	0,562
PO <sub>2</sub> , mm Hg	67,3 ± 8,4	62 ± 15,3	0,334
PCO <sub>2</sub> , mm Hg	43,9 ± 5,2	45,7 ± 5,8	0,245
Test 6 minuti cammino, m	257,2 ± 118,8	282,3 ± 111,3	0,339

\*I dati sono espressi come medie ± deviazione standard.

sottoposti a TTPE. I dati in nostro possesso suggeriscono che il trattamento broncoscopico mediante VBU dell'enfisema eterogeneo prevalentemente localizzato ai lobi superiori è una procedura sicura, potenzialmente reversibile, con una bassa percentuale di complicanze e assenza di mortalità intraoperatoria che determina un miglioramento limitato nel tempo, ma significativo della qualità di vita dei pazienti misurato mediante il QRSG e l'indice BODE. Inoltre, abbiamo fornito nuove informazioni sulle valvole a 24 mesi dal posizionamento.

Se paragoniamo il nostro lavoro agli studi precedenti, si nota come i nostri pazienti siano tra i più anziani e affetti da un grado più grave della malattia.<sup>5-7,10,11</sup> Questo può spiegare il perché nel tempo l'incremento del miglioramento funzionale diminuisca, probabilmente in relazione alla continua progressione dell'enfisema e alla naturale tendenza alla riduzione della funzionalità polmonare. Un quadro simile è stato riportato per la RVPC, i cui miglioramenti tendono a regredire dopo 18-24 mesi.<sup>2</sup> Quindi è possibile che i risultati incoraggianti a breve termine riportati dagli altri gruppi saranno ri-dimensionati con l'ampliamento del follow-up; questo potrebbe condurre i ricercatori a domandarsi se e quando è giustificato posizionare nuove valvole e

rivedere i parametri per la selezione dei candidati al TTPE. Per rispondere a questi interrogativi, sono comunque necessari ampi studi clinici randomizzati.

È ancora difficile paragonare i risultati del TTPE con quelli della RVP. In primo luogo, il più ampio studio riguardante il TTPE comprende un massimo di 20 pazienti<sup>5-7,10,11</sup> e, in secondo luogo, il TTPE è rivolto a pazienti in condizioni cliniche particolarmente compromesse (il punteggio del QRSG per l'attività era di 86,20 in questo studio), a volte troppo gravi per essere sottoposti ad interventi chirurgici. Tuttavia, un precedente lavoro<sup>21</sup> su 250 RVP riporta come più frequente complicanza postoperatoria le perdite aeree prolungate (> 7 giorni), il ricorso ad intubazione e ventilazione meccanica nel 7,2% dei pazienti operati e una mortalità perioperatoria del 4,8%. Questi dati contrastano con quelli rilevati nel nostro studio, in quanto la procedura in sé non necessita spesso di essere eseguita in ventilazione meccanica e la mortalità è pari a zero. Tuttavia, Ciccone et al. concludevano che in selezionati casi i benefici della RVP erano evidenti per almeno 5 anni. Probabilmente dovremmo considerare le due procedure, la RVP e il TTPE, come due tecniche complementari, ognuna delle quali rivolta a pazienti attentamente selezionati.

Abbiamo osservato solamente 2 casi su 19 di atelettasia completa instaurata in un paio di giorni dopo la procedura. In entrambi i casi era associata ad uno pneumotorace. Nello studio descritto da Toma e coll.,<sup>7</sup> a 4 settimane il polmone si presentava collassato in 4 degli 8 pazienti. Snell e coll.,<sup>6</sup> che hanno ottenuto l'occlusione completa del LSD in tutti i pazienti, hanno evidenziato 1 solo caso di atelettasia ad 1 mese. Yin e coll.<sup>11</sup> hanno osservato un collasso del 75% di 4 lobi a 1 e 3 mesi. Tutti gli studiosi<sup>5,10</sup> sono convinti che anche in assenza di un'atelettasia completa il TTPE fornisca un beneficio clinico al paziente. Hopkinson e coll.<sup>5</sup> hanno proposto che il meccanismo alla base di questo miglioramento sia la riduzione dell'iperinflazione dinamica determinata

**Tabella 5—Risultati QRSG**

Variabili	N° pz.	Sintomi		Attività		Impatto		Totale	
		Punteggio	Variazione, %	Punteggio	Variazione, %	Punteggio	Variazione, %	Punteggio	Variazione, %
Basale	13	56,44		86,20		46,45		60,12	
3 mesi	13	51,83	-4,61*	80,30	-5,9*	43,11	-3,34	55,83	-4,29*
Basale	9	54,69		82,48		45,15		58,00	
6 mesi	9	47,87	-6,82*	81,32	-1,16	37,10	-8,05*	51,68	-6,32*
Basale	6	53,21		80,91		43,07		56,22	
12 mesi	6	59,38	+6,1*	80,81	-0,10	42,83	-0,24	57,16	+0,94

\*La variazione ≥ 4% a seguito di una procedura indica un cambiamento significativo della qualità della vita.<sup>14</sup>

dalle VBU, che si riflette nella aumentata capacità all'esercizio fisico. Quindi, oltre allo sviluppo di un'atelettasia, l'obiettivo del TTPE potrebbe essere quello di prevenire l'iperinflazione dinamica. Inoltre, i nostri risultati confermano quelli dei precedenti studi<sup>6,7,9,10,11,22</sup> che dimostrano, nei pazienti con enfisema di grado grave, la presenza di un'importante ventilazione collaterale che preverrebbe l'insorgenza dell'atelettasia. Il nostro gruppo di lavoro ha già a disposizione dei dati riguardanti l'utilità della determinazione dell'iperinflazione dinamica in pazienti candidati al TTPE. Inoltre, altri studi hanno dimostrato come la presenza della ventilazione collaterale possa prevenire la formazione di atelettasia anche nei segmenti occlusi dalle valvole. Questa ipotesi è confermata dal flusso aereo attraverso le valvole che si visualizza al controllo videobroncoscopico a 24 mesi.

L'impiego dell'indice BODE per valutare la gravità della malattia è utile nei pazienti affetti da enfisema. Come sottolineato da Celli e coll.,<sup>16</sup> spesso il grado di gravità della malattia è determinato solamente in base al valore del FEV<sub>1</sub>; tuttavia, questo indice non tiene conto delle manifestazioni sistemiche dell'enfisema. Partendo dall'ipotesi che il miglioramento funzionale nei pazienti enfisematosi trattati con VBU è strettamente correlato al controllo dell'iperinflazione dinamica e all'aumento della capacità allo sforzo, il BODE che è un indice multidimensionale comprendente l'IMC, il grado di ostruzione bronchiale e la dispnea, e la tolleranza allo sforzo misurata mediante il test del cammino di 6 minuti, potrebbe fornire informazioni importanti per la selezione dei pazienti e diventare uno dei parametri per definire il miglioramento funzionale dei pazienti sottoposti a TTPE.

Non tutti i miglioramenti da noi osservati hanno avuto una significatività statistica, probabilmente a causa della progressione della malattia in pazienti con ridotta aspettativa di vita. D'altra parte, anche se abbiamo evidenziato un miglioramento statisticamente significativo nel test del cammino di sei minuti ad 1 mese, questo non raggiunge i valori minimi di modificazione clinicamente significativi di 54 metri.<sup>19,20</sup> Tuttavia, come sottolineato da Solvay e coll.,<sup>19</sup> il limite di 54 metri dovrebbe essere ridotto per i pazienti in condizioni particolarmente compromesse. La popolazione di pazienti studiata da Redelmeier e coll.<sup>20</sup> per ottenere quel valore percorreva mediamente 371 metri, mentre nel nostro studio la distanza media percorsa era di 264,2 ± 110,9 metri. Kadikar e coll.<sup>24</sup> hanno riportato che una distanza < 300 metri rappresenta un indice di indicazione al trapianto polmonare. Da questo punto di vista il miglioramento medio osservato ad 1 mese nei nostri pazienti potrebbe avere un reale significato. Abbia-

mo anche notato che in 3 sui 5 pazienti che hanno completato il follow-up a 24 mesi il FVC è migliorato (> 12% e ≥ 150 ml).

Mediamente sono state posizionate 3,35 valvole per paziente. Un maggior numero di valvole aumenta la possibilità di ridurre il volume polmonare. Solo due pazienti hanno ricevuto 5 valvole. Snell e coll.<sup>6</sup> hanno posizionato in 10 pazienti da 4 a 11 valvole, Toma e coll.<sup>7</sup> 3,12 valvole per paziente e Yim e coll.<sup>11</sup> 4,14 valvole in 21 pazienti.

L'occlusione completa del LSD si ottiene solitamente con 3-4 valvole. Nel nostro studio, abbiamo usato 40 valvole per ottenere l'occlusione in 12 pazienti; in 4 è stato necessario inserire 2 valvole per trattare il segmento B3. Questo è stato dovuto alla particolare conformazione anatomica del segmento che risultava essere troppo corto; quindi, le valvole sono state posizionate nei subsegmenti. La procedura bilaterale è stata eseguita solamente in pazienti con malattia di grado grave e con adeguata perfusione di entrambi i lobi superiori. Allo stato attuale non si è ancora concordi riguardo a quali e quanti segmenti devono essere occlusi per ottenere i migliori risultati.

Rispetto ai precedenti studi,<sup>5-7,10,11</sup> questo si distingue per l'esecuzione di 56 controlli videobroncoscopici a distanza in 19 pazienti. Questo ha permesso di rilevare l'ostruzione da parte di secrezioni mucose di alcune valvole ad 1 mese dalla procedura; l'aspirazione e il lavaggio con soluzione salina sono stati sufficienti a risolvere il problema, che si è presentato con minore frequenza nei controlli successivi; in generale, tutte le valvole erano perfettamente funzionanti dopo 2 anni.

La complicità più frequentemente osservata, che tuttavia non ha richiesto interventi di correzione, è stata la formazione di granulomi intorno alla valvola. Inoltre, con l'impiego delle VBU-TS l'incidenza è drasticamente diminuita, probabilmente per la differente conformazione della valvola stessa e per la tecnica di posizionamento meno traumatica. I controlli broncoscopici hanno anche evidenziato che dopo 2 anni solamente 2 valvole erano dislocate e solo in un caso è stato necessario rimuoverla. Inoltre, si è notato che anche in pazienti affetti da polmonite nei segmenti non trattati e sottoposti a ventilazione meccanica le valvole funzionavano perfettamente.

In conclusione, il TTPE con VBU e VBU-TS è una procedura sicura e reversibile. Ulteriori studi sono necessari comunque per approfondire il meccanismo che porta al miglioramento funzionale nei pazienti affetti da enfisema e studiare la possibilità di un trattamento più precoce ed eventualmente ripetuto.

RINGRAZIAMENTI: Siamo grati per l'assistenza tecnica fornita da Brigitta Hund Prates, Ligia T.M. dos Santos, Julio Cesar S. Salvador, e Anara Maria Cabral Santos; e per i suggerimenti estremamente utili forniti dai Professori Patrícia Rieken Macedo Rocco (Universidade Federal do Rio de Janeiro), Eduardo Bethlem (UniRio), Wilson Leite Pedreira Junior (Universidade de São Paulo), Carlos Antonio Mascia Gottschall (Universidade Federal do Rio Grande do Sul [UFRGS]), Paulo de Tarso Roth Dalcin (UFRGS), Alvaro Furtado Porto Alegre (UFRGS) e Jose Roberto Goldim (Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Ringraziamo anche la fondazione State of Rio Grande do Sul Medical (accreditata dal Brazilian Department of Science and Technology e dal Brazilian Department of Education) per la gestione di tutte le risorse finanziarie.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-743
- 2 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
- 3 Crenshaw GL. Bronchial stenosis produced endoscopically to destroy space-consuming bullae. *Geriatrics* 1966; 21:167-170
- 4 Hillier JE, Toma TP, Gillbe CE. Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe emphysema: anesthetic management. *Anesth Analg* 2004; 99:1610-1614
- 5 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
- 6 Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003; 124:1073-1080
- 7 Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003; 361:931-933
- 8 Toma TP, Polkey MI, Goldstraw PG, et al. Methodological aspects of bronchoscopic lung volume reduction with a proprietary system. *Respiration* 2003; 70:658-664
- 9 Ukena D. Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR). *Pneumologie* 2003; 57:363-364
- 10 Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:411-416
- 11 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
- 12 Oliveira HG. Bronchoscopy perspective. Presented at the 13th World Congress for Bronchology. June 20-23, 2004, Barcelona, Spain
- 13 ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117
- 14 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85(Suppl B): 25-31
- 15 Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumologia* 2000; 26:119-128
- 16 Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012
- 17 Toma TP, Polkey MI, Goldstraw PG, et al. Methodological aspects of bronchoscopic lung volume reduction with a proprietary system. *Respiration* 2003; 70:658-664
- 18 Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre, Brazil: Art Med, 2003
- 19 Solway S, Brooks D, Laçasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119:256-270
- 20 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1278-1282
- 21 Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ, et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:513-525
- 22 Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, et al. Collateral ventilation in man. *N Engl J Med* 1978; 298:10-15
- 23 Macklem PT. Collateral ventilation. *N Engl J Med* 1978; 298:49-50
- 24 Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:313-319