

La riduzione di volume polmonare per via broncoscopica nel trattamento dell'enfisema

Indicazioni e selezione dei pazienti

Lina Zuccatosta¹

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia caratterizzata da una limitazione del flusso aereo espiratorio misurato mediante il FEV_{1.0}¹. Secondo i dati riportati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) circa 65 milioni di persone nel mondo sono affette da BPCO, condizione associata a elevata morbilità e crescente mortalità, tant'è che si stima che possa diventare la terza causa di morte nel 2020².

In ragione della sua eterogeneità, la BPCO è di fatto non una singola malattia ma una sindrome con differenti espressioni fenotipiche legate alle manifestazioni cliniche, basi fisiopatologiche e risposta alla terapia. Se da un lato la bronchite cronica è caratterizzata dall'ostruzione al flusso aereo per alterazioni infiammatorie e rimodellamento delle vie aeree conduttive, nel fenotipo enfisematoso l'ostruzione al flusso aereo è dovuta alla distruzione del parenchima con perdita di trazione sulle pareti bronchiali. Dal punto di vista fisiopatologico nell'enfisema polmonare le resistenze al flusso inspiratorio sono

normali, la *compliance* è elevata, la capacità polmonare totale (TLC) è aumentata, la capacità di diffusione è ridotta (DL_{CO}), la PaO₂ è lievemente ridotta, la PaCO₂ è normale a differenza del fenotipo bronchitico cronico in cui i soggetti sviluppano in età relativamente giovane l'insufficienza respiratoria con normale TLC, normale *compliance*, DL_{CO} ai limiti di norma. Tosse ed espettorazione sono i sintomi frequenti della bronchite cronica mentre nell'enfisema la clinica è data dalla dispnea, dall'espirazione prolungata e dalla ridotta tolleranza allo sforzo. Entrambi gli aspetti possono coesistere nello stesso paziente, con prevalenza dell'uno o dell'altro e con diversa distribuzione nello stesso polmone.

L'iperinflazione, ovvero l'intrappolamento aereo causato dall'ostruzione bronchiale, comporta distruzione degli spazi aerei, riduzione della capacità inspiratoria (IC), riduzione della capacità funzionale residua (FRC), aumento del volume residuo (VR), riduzione del FEV₁. L'iperinflazione ha una importante componente dinamica in quanto aumenta durante l'esercizio. Essa è inoltre un fattore predittivo di mortalità nella fase stabile di malattia con un notevole impatto negativo per la qualità di vita (SGRQ)³. I broncodilatatori rappresentano il cardine della terapia della BPCO in fase

¹ S.O.D. Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona
linazuccatosta@tiscali.it

stabile e l'uso dei *long-acting* può ridurre l'iperinflazione, ma nelle fasi avanzate della malattia le alterazioni anatomiche sono tali da non essere modificabili dalla terapia⁴.

Candidati alla riduzione di volume polmonare sono i pazienti BPCO con ostruzione al flusso grave-molto grave sostenuta da un prevalente enfisema, centrolobulare o panlobulare.

L'obiettivo della riduzione di volume polmonare è quello di migliorare la meccanica respiratoria attraverso l'aumento della pressione di ritorno elastico del polmone e dei volumi polmonari mobilizzati (per riduzione dell'intrappolamento aereo), riduzione del volume residuo (RV) e aumento della capacità vitale (VC) con conseguente miglioramento della distensione tissutale e delle costanti di tempo del polmone, che si svuota più velocemente e con meno disomogeneità. Il tutto si traduce nel recupero di un miglior rapporto polmone/parete toracica espresso dalla riduzione del rapporto RV/TLC.

La riduzione di volume polmonare può essere effettuata chirurgicamente (SLVR) o per via broncoscopica (BLVR), quest'ultima caratterizzata da una minore incidenza di mortalità e costi minori rispetto alla prima (7,95% mortalità a 90 giorni, ospedalizzazione a 30 giorni 23,1% per la SLVR)⁵.

La riduzione di volume polmonare per via broncoscopica viene effettuata con l'utilizzo di valvole unidirezionali, *coil*, schiume o collanti, vapore. Le valvole sono bloccatori endobronchiali e agiscono impedendo il passaggio di aria durante l'inspirazione nel territorio trattato, favorendone l'uscita nella fase espiratoria con la creazione dell'atelettasia⁶. *Coil*, schiume e vapore agiscono a livello del parenchima polmonare per trazione del parenchima (*coil*) o inducendo l'atelettasia dell'area trattata per azione

sclerosante (schiume, vapore)⁷.

L'accurata selezione del paziente candidato a trattamento di riduzione broncoscopica del volume polmonare deve tenere conto in primo luogo delle diversità fenotipiche dei soggetti con severo enfisema e la scelta del trattamento deve essere modulata su tali caratteristiche. Gli elementi fondamentali che vanno analizzati prima di considerare qualsivoglia trattamento sono: il grado d'iperinflazione, la presenza/assenza di ventilazione collaterale, la densità tissutale, la distribuzione dell'enfisema (eterogeneo/omogeneo), la distribuzione della perfusione, la presenza d'ipertensione polmonare.

Grado d'iperinflazione (% del valore teorico del RV)

Studi in letteratura hanno dimostrato che quanto più elevato era il RV prima del posizionamento delle valvole, tanto maggiore era la riduzione dello stesso al momento dell'atelettasia; risultati analoghi sono stati descritti anche per quanto concerne l'uso delle *coil*. Basandosi sui dati disponibili, pazienti con severa ostruzione al flusso aereo (stadio 3-4 GOLD) con $FEV_1 < 40\%$, $RV > 175\%$ e $RV/TLC > 0,58$ sono candidati al trattamento di riduzione di volume⁸.

Ventilazione collaterale

Tutti gli studi inerenti l'impiego delle valvole enfatizzano il ruolo della assenza di ventilazione collaterale come elemento essenziale nel determinare l'*outcome* favorevole, ovvero la creazione dell'atelettasia. I primi risultati pubblicati (studi VENT europeo e americano)⁹ avevano dimostrato come i risultati migliori si fossero ottenuti nei pazienti con scissure integre tant'è che nei successivi *trial* (BeLierVeR Hifi 2015, IMPACT 2016, STELVIO 2015, Liberate

2018) sono stati arruolati solo pazienti in cui era stata esclusa la presenza di ventilazione collaterale. Due sono i sistemi per stabilire la presenza o meno della ventilazione collaterale: metodi radiologici (Figura 1) e Chartis (Figura 2). L'integrità delle scissure può essere valutata analizzando la TC ad alta risoluzione: l'interruzione del profilo della scissura è predittivo della presenza di ventilazione collaterale. Il sistema Chartis permette misurazioni precise di flusso mediante l'impiego di un catetere con palloncino che blocca i bronchi selezionati ed è collegato a un monitor che registra la persistenza o per converso la cessazione del flusso aereo dopo pochi minuti. I dati disponibili in letteratura riportano una accuratezza comparabile delle due modalità¹⁰. Un ulteriore e nuovo sistema per la determinazione della ventilazione collaterale è la valutazione quantitativa della TC (*cloud-based quantitative CT analysis*) che permette una analisi accurata delle immagini TC precedentemente acquisite e caricate su apposita piattaforma con ricostruzione grafica delle scissure (linea nera > 95% scissura integra, linea grigia 80%-95%

scissura integra, linea grigia tratteggiata < 80% scissura integra) (Figura 3). Il software misura inoltre la densità del parenchima e il volume inspiratorio. Pazienti con scissure integre > 90% possono essere sottoposti direttamente al trattamento con valvole, se l'integrità è stimata tra il 75% e il 90% va considerato il Chartis prima di posizionare le valvole mentre se l'integrità è < 75% debbono essere valutati altri sistemi di riduzione di volume (*coil*, vapore, schiume).

Distribuzione dell'enfisema (eterogeneo/omogeneo)

Lo studio VENT USA (valvole) aveva mostrato risultati migliori nei pazienti con enfisema eterogeneo; studi successivi hanno evidenziato risultati positivi anche in soggetti con enfisema omogeneo con valvole, indicando come l'assenza di ventilazione collaterale e non l'eterogeneità sia il fattore che meglio correla con la risposta favorevole al trattamento¹¹. Anche per quanto concerne l'utilizzo delle *coil*, *trial* randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del trattamento anche in soggetti con enfisema omogeneo.

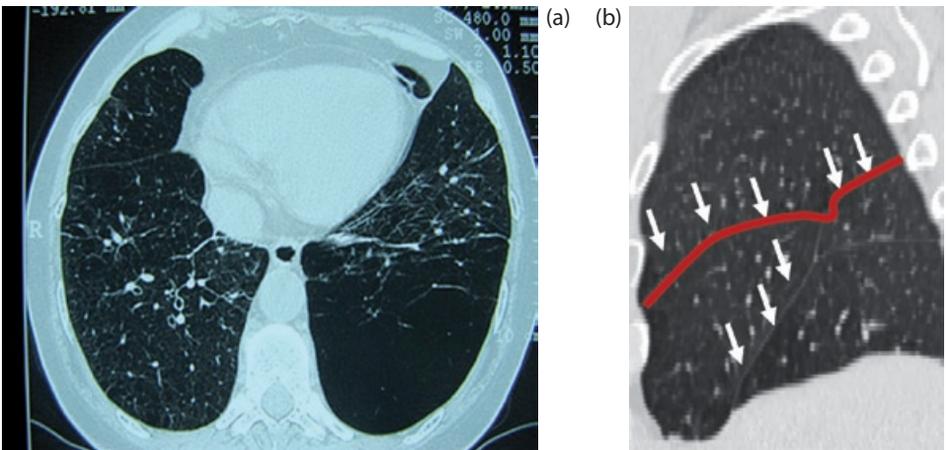


Figura 1. Valutazione ventilazione collaterale mediante TC: scissure interlobari. Sezione assiale (a), sezione coronale (b).

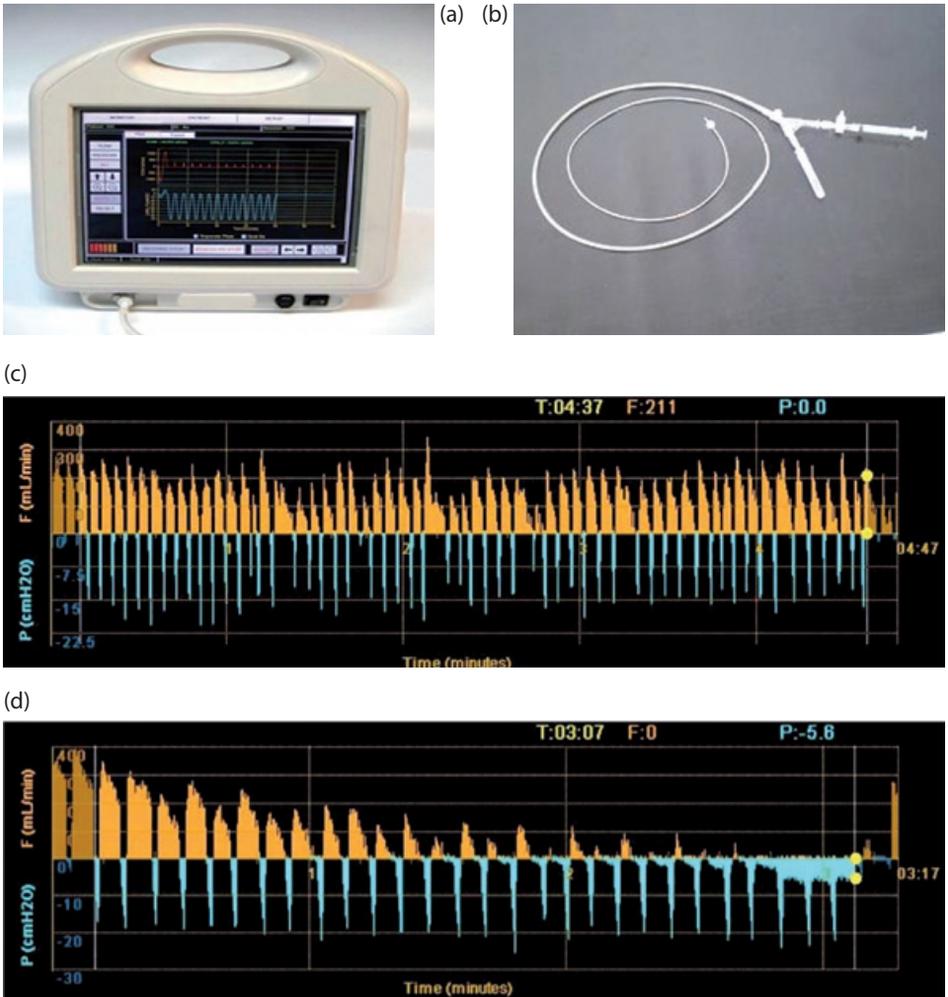


Figura 2. Sistema Chartis: monitor (a), catetere (b), ventilazione collaterale presente (c), ventilazione collaterale assente (d).

Densità tissutale

La severa distruzione del parenchima limita la possibilità di un trattamento con *coil* per la mancanza di sufficiente tessuto su cui tali dispositivi possano ancorarsi ed effettuare la trazione. Anche la densità tissutale può essere misurata mediante analisi quantitativa della TC, che è in grado di calcolare la percentuale di aree a bassa densità (*low attenuation areas*) espressione

di maggiore distruzione tissutale. Una percentuale di *low attenuation area* superiore al 70% potrebbe indicare una distruzione tissutale eccessiva per l'impiego delle *coil*.

Perfusione

È stato dimostrato come la perfusione influenzi i risultati del trattamento di riduzione broncoscopica di volume polmonare, ottenendosi effetti migliori, specie per

quanto riguarda la tolleranza allo sforzo, se il trattamento viene effettuato nel lobo meno perfuso¹². La scintigrafia perfusionale deve essere sempre effettuata nella valutazione pre-trattamento. Sono in corso studi per valutare il ruolo che può avere la *dual energy* CT nella valutazione della distribuzione della perfusione.

La cessazione del fumo, la terapia medica e la riabilitazione respiratoria rappresentano i cardini della terapia della BPCO.

La riduzione di volume broncoscopica è una nuova opzione terapeutica nei pazienti con BPCO in fase avanzata con severa componente enfisematosa e i dati disponibili in letteratura dimostrano nei soggetti *responder* riduzione della dispnea, migliore tolleranza allo sforzo e miglioramento della qualità della vita. Le valvole sono i dispositivi su cui vi sono più evidenze in letteratura e hanno il vantaggio di essere removibili nel momento in cui non abbiano prodotto i risultati attesi. La selezione dei

SUMMARY



KEY

- ≥70% Voxel Density
Less Than -910 HU
- 60-70% Voxel Density
Less Than -910 HU
- 50-60% Voxel Density
Less Than -910 HU
- <50% Voxel Density
Less Than -910 HU
- >95% Fissure Completeness
- 80-95% Fissure Completeness
- <80% Fissure Completeness

RESULTS

	RIGHT LUNG				LEFT LUNG	
	RUL	RUL+RML	RML	RLL	LUL	LLL
% Fissure Completeness	64.2	65.0	84.9	65.0	100	100
% Voxel Density Less Than -910 HU	84	79	63	66	83	43
% Voxel Density Less Than -950 HU	67	59	36	40	69	16
Inspiratory Volume(ml)	1120	1492	372	1901	1717	1520

Figura 3. Analisi quantitativa dell'integrità delle scissure e della densità tissutale, mediante software dedicato (StratX).

pazienti deve comprendere la valutazione accurata di tutti i fattori su esposti e nello stesso tempo vanno considerati i criteri di esclusione che comprendono: presenza contemporanea di neoplasia, severa ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg), ipertensione polmonare (> 50 mmHg), $\text{DLCO} < 20\%$ del predetto, scompenso cardiaco congestizio, alterazioni della coagulazione, presenza di bronchiectasie, riesacerbazioni nei 2 mesi precedenti il trattamento, fumo attivo.

Deve essere sottolineato come il primo esame da effettuare per poter prendere in considerazione un intervento di riduzione volumetrica polmonare broncoscopica sia una spirometria completa di volume residuo determinata con pletismografia. Se il valore del VR è superiore al 180% del teorico, il paziente può essere inviato a un centro di riferimento per le ulteriori valutazioni che potranno confermare l'indicazione e consentire di selezionare la tecnica più appropriata per quel paziente.

Va infine ricordato che pur trattandosi di procedure minimamente invasive (comparate al trattamento chirurgico) i trattamenti di riduzione broncoscopica di volume polmonare non sono privi di complicanze rappresentate dallo pneumotorace per quanto riguarda il posizionamento delle valvole, riacutizzazioni e complicanze infettive per gli altri dispositivi. Tali trattamenti vanno pertanto effettuati in centri selezionati con grande esperienza e con una rete (clinica, fisiopatologia, pneumologia interventistica, radiologia, terapia intensiva, chirurgia toracica, riabilitazione) in grado di offrire a ciascun paziente il miglior trattamento in termini di efficacia e sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) RABE KF, HURD S, ANZUETO A ET AL. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 532-55.
- 2) World Health Organization. *Burden of COPD*. www.who.int/respiratory/copd/burden/en/
- 3) MOORE AJ, SOLER RS, CETTI EJ, ET AL. *Sniff nasal inspiratory pressure versus IC/TLC ratio as predictors of mortality in COPD*. Respir Med 2010; 104: 1319-25.
- 4) FARNE HA, CATES CJ. *Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD008989.
- 5) BECKERS F, LANGE N, KORYLLOS A, ET AL. *Unilateral lobe resection by video-assisted thoracoscopy leads to the most optimal function improvement in severe emphysema*. Thorac Cardiovasc Surg 2016; 64: 336-42.
- 6) LOW SW, LEE JZ, DESAI H, ET AL. *Endobronchial valves therapy for advanced emphysema: a meta-analysis of randomized trials*. J Bronchology Interv Pulmonol 2018; doi: 10.1097/LBR.0000000000000527.
- 7) AGGELOU K, SIAFAKAS N. *Medical lung volume reduction for severe emphysema: a review*. Respir Med 2017; 131: 141-7.
- 8) HERTH FJF, SLEBOS DJ, RABE KF, SHAH PL. *Endoscopic lung volume reduction: an expert panel recommendation*. Respiration 2016; 91: 241-50.
- 9) SCURBA FC, ERNST A, HERTH FJF, ET AL.; VENT Study Research Group. *A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema*. N Engl J Med 2010; 363: 1233-44.
- 10) SCHUHMANN M, RAFFY P, YIN Y, ET AL. *Computer tomography predictors response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with Chartis*. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 767-74.
- 11) KLOOSTER K, HARTHMAN JE, TEN HACKEN NHT, SLEBOS DJ. *One year follow up after endobronchial valve treatment in patients with emphysema without interlobar collateral ventilation*. Eur Respir J 2016; 48: OA471.
- 12) ARGULA RG, STRANGE C, RAMAKRISHNAN V, GOLDIN J. *Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema*. Chest 2013; 144: 1578-86.