

INDICE:

1 – <u>Broncopatia Cronica Ostruttiva</u>	3
1.1 <u>Definizione ed epidemiologia</u>	3
1.2 <u>Fattori di rischio</u>	4
1.3 <u>Patogenesi e Fisiopatologia</u>	5
1.4 <u>Clinica e diagnosi</u>	8
1.5 <u>Riacutizzazioni della BPCO</u>	9
1.6 <u>La terapia medica</u>	10
1.7 <u>La terapia Chirurgica</u>	12
2 – <u>La terapia Endoscopica dell'enfisema polmonare</u>	13
2.1 <u>Indicazioni</u>	13
2.2 <u>Ventilazione collaterale e tipologie di enfisema</u>	15
2.3 <u>Le tecniche bloccanti</u>	22
2.4 <u>Le tecniche non bloccanti</u>	26
2.5 <u>La termoablazione con vapore acqueo</u>	31
3 – <u>Materiale e metodi</u>	36
3.1 <u>Disegno dello studio</u>	36
3.2 <u>Obiettivi dello studio</u>	36
3.3 <u>Popolazione dello studio</u>	37
3.4 <u>Procedure</u>	38
3.4.1 <u>Valutazione iniziale</u>	38

3.4.2	<u>Erogazione del vapore e postprocedura</u>	<u>39</u>
3.5	<u>Valutazione degli outcomes</u>	<u>41</u>
4	<u>Risultati</u>	<u>42</u>
4.1	<u>Efficacia</u>	<u>44</u>
4.2	<u>Sicurezza</u>	<u>48</u>
5	<u>Discussione</u>	<u>49</u>
6	<u>Conclusioni</u>	<u>52</u>
7	<u>Bibliografia</u>	<u>53</u>

1 . BRONCOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

1.1 Definizione ed epidemiologia:

La Broncopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia infiammatoria cronica, persistente ed evolutiva, delle vie aeree caratterizzata da una diminuzione dei flussi respiratori. La BPCO risulta essere una delle principali cause di morbidità e mortalità e rappresenta un importante problema socioeconomico nonostante i recenti progressi nella comprensione della patogenesi e del management terapeutico. I meccanismi che concorrono a generare questi quadri sono dovuti ad un mix di due alterazioni principali, la bronchiolite e l'enfisema, il cui contributo al quadro generale varia da persona a persona rendendo la BPCO una patologia estremamente eterogenea (2). La bronchiolite è caratterizzata da alterazioni delle piccole vie aeree causate dallo stato infiammatorio che determina edema della mucosa, ipersecrezione ghiandolare e disfunzione della clearance mucociliare andando ad alterare i flussi respiratori. L'enfisema ha come caratteristiche principali la distruzione del parenchima polmonare ed in particolar modo delle pareti alveolari, cosa che comporta l'alterazione della capacità di scambio alveolare e della meccanica ventilatoria (1).

1.2 Fattori di rischio:

Uno dei più importanti e più conosciuti fattori di rischio per l'insorgenza di BPCO è l'inalazione di fumo di sigaretta. Oltre al fumo possono contribuire all'insorgenza della patologia anche l'aspirazione di particolato fine o derivati dalla combustione di materiale organico, come ad esempio legna, oppure da materiale inorganico.

Una componente rilevante riconosce inoltre come causa fattori di natura genetica e fattori che agiscono durante lo sviluppo. Alcuni esempi sono la mutazione a carico del gene dell'alfa1antitripsina che è associato all'insorgenza di enfisema panlobulare, mutazioni a livello dei geni per l'espressione di Metalloproteasi, un peso basso alla nascita, infezioni frequenti nei primi anni di vita, tutti fattori che sono correlati a riduzione in età adulta del FEV1 (5).

1.3 Patogenesi e fisiopatologia

L'amplificazione della risposta infiammatoria a livello delle vie respiratorie è una caratteristica del paziente con BPCO, causata dall'esposizione a sostanze irritanti croniche come il fumo, importante fattore di rischio per questa patologia, così come anche da fattori genetici che vanno a spiegare quei casi di pazienti non fumatori. Questa aumentata risposta è dovuta allo stress ossidativo e ad un eccesso di proteinasi a livello polmonare. Gli ossidanti rilasciati dalle cellule infiammatorie attivate come macrofagi e neutrofili in seguito all'esposizione del fumo di sigaretta o di altri particolati. Ci sono prove consistenti di un'alterazione a livello polmonare con distruzione dell'elastina causata da uno sbilancio del delicato equilibrio proteasi-antiproteasi, a favore delle proteasi che distruggono le componenti del tessuto connettivo, mentre le antiproteasi lo proteggono. Questa riduzione dell'elastina, uno dei principali componenti del connettivo nel parenchima polmonare, mediata dalle proteasi, è una caratteristica importante dell'enfisema polmonare e genera un danno essenzialmente irreversibile. Nel paziente fumatore questa infiammazione polmonare perdura anche una volta terminata l'abitudine tabagica a causa di meccanismi che non sono del tutto noti, anche se si suppone che possano essere fattori rilevanti la presenza di autoantigeni e la persistenza di microrganismi (1). Dal punto di vista fisiopatologico, la BPCO è una patologia molto complessa, in cui si vanno ad alterare tutti i delicati equilibri che regolano l'intero sistema polmone-gabbia toracica.

La distruzione parenchimale e l'ostruzione delle vie aeree determinano infatti riduzione della superficie di scambio dei gas e alterazioni del rapporto ventilo-perfusivo comportando ipossiemia a riposo e da sforzo e, negli stadi più avanzati, ipercapnia. L'ipossiemia, mediante un riflesso di vasocostrizione ipossica, associata alla riduzione del letto vascolare polmonare indotta dalla distruzione parenchimale, determina ipertensione polmonare che contribuisce alla comparsa di quelle complicanze cardiovascolari che hanno un grande impatto su mortalità e morbidità della patologia (6). La riduzione della forza di ritorno elastico, unita all'aumento delle resistenze delle vie aeree, determina intrappolamento aereo, con conseguente iperinsufflazione polmonare statica e/o dinamica. L'iperinsufflazione polmonare è la principale responsabile della sintomatologia dispnoica e della ridotta qualità di vita del paziente; essa costringe infatti i muscoli respiratori, in particolar modo il diaframma, a lavorare in condizioni di svantaggio funzionale.

L'appiattimento delle cupole diaframmatiche, schiacciate dal polmone iperinsufflato, comporta infatti un aumento del loro raggio di curvatura non consentendo in tal modo, in accordo con la legge di Laplace, di generare una contrazione efficace; tale appiattimento determina inoltre una riduzione delle zone di apposizione: queste sono aree del diaframma direttamente in contatto con la gabbia toracica, la cui contrazione è responsabile dell'espansione in senso anteroposteriore della porzione più caudale della gabbia stessa. Il diaframma che normalmente ha un consumo di O₂ molto basso (3 ml/kg/min)

si trova in questo modo a far fronte ad un carico di lavoro eccessivo: il *work of breathing* (WOB) aumenterà progressivamente con il peggioramento della meccanica fino ad un vero e proprio esaurimento funzionale e all'instaurarsi di un deficit di pompa ventilatoria, con conseguente riscontro emogasanalitico di ipercapnia.

1.4 Clinica e diagnosi

Le manifestazioni cliniche che caratterizzano la broncopneumopatia cronica ostruttiva sono la tosse, generalmente produttiva, e la dispnea, sintomi estremamente aspecifici; d'altronde, una significativa limitazione al flusso aereo può essere presente anche in assenza di una sintomatologia vera e propria, e viceversa.

Il corretto inquadramento diagnostico della patologia non può prescindere dall'esecuzione di un esame spirometrico (7) dove il riscontro di un rapporto tra FEV1 e (F)VC (indice di Tiffeneau) inferiore a 70 (o, più correttamente da un punto di vista fisiopatologico, inferiore al Limite Inferiore di Normalità-LLN definito per età, sesso, razza e caratteristiche antropometriche) permette la diagnosi fisiopatologica di ostruzione al flusso aereo.

L'anamnesi, la clinica e la risposta al test di broncoreversibilità, che permette la differenziazione con la patologia asmatica, permetteranno la diagnosi di BPCO. Gli esami di secondo livello, fondamentali per una completa valutazione del grado di compromissione della meccanica respiratoria e degli scambi gassosi, sono la pletismografia corporea, che consente di valutare e quantizzare l'iperinsufflazione polmonare, e la misurazione della diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio.

1.5 Le riacutizzazioni della BPCO

Un ruolo fondamentale nella storia ad andamento progressivo della patologia e sui costi che questa comporta per il SSN è svolto dalle riacutizzazioni. La riacutizzazione della BPCO è definita come “un evento acuto, caratterizzato da un peggioramento della sintomatologia che va oltre la normale variabilità sintomatologica della malattia e che comporta una modifica terapeutica” (1); rappresenta un evento talvolta drammatico, che può essere scatenato da numerosi fattori (infezioni virali e/o batteriche, inquinanti ambientali) (8,9) e che può condurre a severi quadri di insufficienza respiratoria acuta. La diagnosi di riacutizzazione è prettamente clinica, in quanto mancano dei marcatori funzionali e/o ematochimici che ne permettano il riconoscimento. I pazienti che presentano nel corso di un anno due o più riacutizzazioni vanno a costituire il fenotipo del “frequente riacutizzatore”, una categoria di pazienti BPCO su cui si sono concentrate molto le ricerche in ambito terapeutico negli ultimi anni proprio per il grosso peso economico che essi comportano sul SSN (10). La terapia alla base del trattamento di queste riacutizzazioni si basa principalmente sulla somministrazione per via sistemica di steroidi. Gli antibiotici vanno utilizzati solo nelle riacutizzazioni infettive più gravi e in quei pazienti che necessitano di ventilazione meccanica.

1.6 La terapia medica

La BPCO è una patologia che include differenti fenotipi per cui la strategia terapeutica andrebbe personalizzata tenendo conto delle specifiche caratteristiche del paziente (1). Il primo e fondamentale approccio terapeutico alla BPCO, nonché quello che ha il maggior impatto in termini di riduzione della progressione della patologia, è certamente la cessazione dell'abitudine tabagica (11).

La terapia farmacologica inalatoria si avvale di farmaci broncodilatatori e steroidei che possono essere, a seconda delle necessità e del quadro clinico, variamente combinati tra di loro. Al momento le principali linee guida e raccomandazioni internazionali hanno ridimensionato il ruolo degli steroidi inalatori, prediligendo invece l'uso dei broncodilatatori (LABA-Beta2 agonisti a lunga durata di azione e LAMA-anticolinergici a lunga durata d'azione), anche combinati tra di loro (1,12).

La terapia farmacologica inalatoria della BPCO è fondamentale per ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita e ridurre il rischio di riacutizzazioni. Tuttavia, nonostante i numerosi progressi realizzati negli ultimi anni con molecole sempre più attive e sempre più selettive, non ci sono al momento evidenze che i farmaci inalatori attualmente in commercio siano in grado di modificare la storia naturale della patologia (13,14).

I pazienti affetti da enfisema polmonare avanzato, infatti, traggono scarsi benefici dalla terapia farmacologica in quanto ancora non si hanno risultati significativi

sulla capacità della stessa di ridurre l'intrappolamento aereo e la conseguente iperinflazione statica e dinamica, che abbiamo visto essere il meccanismo fisiopatologico che sottende la severa dispnea di questa tipologia di pazienti. Altre opzioni terapeutiche farmacologiche comprendono la somministrazione per os di inibitori delle fosfodiesterasi 4 come il roflumilast, il cui utilizzo è limitato ai pazienti bronchitici cronici e frequenti riacutizzatori che restano tali nonostante un'adeguata terapia di fondo inalatoria, e dei mucolitici (carbocisteina e n-acetil cisteina) (15) che hanno dimostrato avere un discreto effetto nel ridurre il tasso di riacutizzazioni.

Tra le opzioni non farmacologiche, un ruolo di crescente importanza sta assumendo la riabilitazione respiratoria: essa riesce a migliorare significativamente la dispnea, la capacità di tolleranza all'esercizio fisico e la qualità di vita dei pazienti affetti da BPCO, anche quelli con insufficienza respiratoria cronica ipossiémica ipercapnica (16).

1.7 La terapia chirurgica

Nei pazienti con grave patologia enfisematosa esiste la possibilità terapeutica offerta dalla *Lung Volume Reduction Surgery* (LVRS), ovvero la resezione chirurgica delle aree polmonari più danneggiate ha infatti dimostrato migliorare in maniera significativa la funzionalità polmonare e la qualità di vita (17,18).

È stato inoltre dimostrato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con grave enfisema dei lobi superiori e ridotta capacità funzionale sottoposti a LVRS rispetto a quelli trattati solo con terapia medica (19). Tale metodica si pone come scopo quello di desufflare il paziente, andando ad eliminare chirurgicamente quelle aree di polmone anatomicamente e funzionalmente inutili, permettendo in questo modo al restante parenchima, relativamente sano, di espandersi, e al diaframma di contrarsi in modo più efficace.

Questa tecnica, sebbene basata su corretti presupposti fisiopatologici, è gravata da una mortalità (7,9% a 90 giorni) e da una morbidità perioperatoria (perdite aeree prolungate nel 30-48% dei casi) piuttosto elevate, nonché da costi non trascurabili (20–22).

2. LA TERAPIA ENDOSCOPICA DELL'ENFISEMA POLMONARE

2.1 Indicazioni

In virtù delle potenzialità osservate nelle tecniche di riduzione chirurgica del volume polmonare, numerosi sforzi sono stati compiuti per cercare metodiche meno invasive, che avessero simili risultati sulla patologia. Negli ultimi anni numerosi progressi sono stati fatti nel campo della pneumologia interventistica e sono state sviluppate numerose tecniche di *Endoscopic Lung Volume Reduction* (ELVR), che differiscono tra di loro per indicazioni, meccanismo d'azione e reversibilità. Tutte hanno però in comune la tipologia di paziente a cui sono rivolte: si tratta di pazienti affetti da BPCO, che presentano un fenotipo enfisematoso, con presenza di marcata iperinflazione definita come capacità polmonare totale (TLC) $>100\%$ e Volume Residuo (RV) $> 175\%$, (entrambi misurati tramite pletismografia), FEV1 compreso tra il 15 e il 45% del predetto, $\text{PaO}_2 > 45$ mmHg in aria ambiente, una *6 Minutes Walking Distance* maggiore di 140 mt, $\text{DLCO} \geq 20\%$ e l'assenza di significativa ipercapnia ($\text{PaCO}_2 < 60$ mmHg). In realtà, nei vari trial randomizzati in cui tali metodiche sono state utilizzate, non c'è univocità nei cut off scelti per i principali parametri spirometrici e pletismografici di riferimento: i valori al momento utilizzati nella pratica clinica derivano quindi da un consensus di esperti (23). Criteri di esclusione sono la persistente abitudine tabagica, il deficit di alfa-1-antitripsina, un'infezione in atto, l'ipertensione polmonare severa ($\text{PAPs} > 50$ mmHg),

condizioni cardiocircolatorie instabili e l'assoluta impossibilità di sospendere la terapia antiaggregante o anticoagulante nei 7 giorni precedenti la procedura (24). La presenza di gravi comorbidità andrebbe attentamente valutata, ma non rappresenta di per sé una controindicazione assoluta, a meno che le stesse non si ritengano in grado di influenzare la prognosi del paziente a breve termine. Anche se alcuni autori suggeriscono di trattare solo pazienti tra i 40 e i 75 anni, non c'è attualmente un limite superiore di età oltre il quale la metodica risulti controindicata. Nella pianificazione di un trattamento di riduzione di volume con ELVR l'imaging radiologico dovrà fornire alcune informazioni essenziali come la distribuzione dell'enfisema (eterogene o omogeneo), la localizzazione dell'enfisema (lobi-segmenti), l'integrità delle scissure interlobari, le varianti anatomiche del sistema bronchiale, la presenza di lesioni bollose giganti o di alterazioni concomitanti che controindichino il trattamento. In base al sottostante meccanismo d'azione e alla reversibilità della metodica, le tecniche di ELVR possono essere distinte in due gruppi principali, le tecniche bloccanti reversibili e le tecniche non bloccanti irreversibili. Il primo gruppo è rappresentato dalla valvole unidirezionali che determinano occlusione ed atelettasia del lobo polmonare maggiormente iperinsufflato. Le tecniche non bloccanti escludono il lobo target inducendo una reazione parenchimale irreversibile e comprendono le coils, gli agenti sclerosanti e la termoablazione con vapore acqueo (25).

2.2 Ventilazione collaterale e tipologia di enfisema

La scelta della metodica di ELVR più adeguata varia in base alle caratteristiche di ciascun paziente e necessita uno studio accurato dell'enfisema, eseguito tramite *High Resolution Computed Tomography* (HRCT) , che permette di identificare e caratterizzare la patologia, di valutare l'integrità delle scissure e rilevare eventuali controindicazioni al trattamento endoscopico (sospetta neoplasia polmonare, fibrosi interstiziale, bronchiectasie, severa tracheobroncomalacia o altre anomalie che possano influenzare la prognosi e il rapporto rischi/benefici).

La valutazione radiologica dell'estensione e della severità dell'enfisema era basata fino ad alcuni anni fa su un visual score su TC torace ad alta risoluzione semi-quantitativa (punteggio da 0 a 5; 5 indicava le aree maggiormente danneggiate), ma questa metodica è gravata da un'alta variabilità interindividuale. Attualmente una valutazione radiologica più oggettiva e riproducibile dell'enfisema è basata sui valori di densità, misurata in unità Hounsfield (HU), e sull'utilizzo di una soglia per differenziare tra aree di normale attenuazione e aree di bassa attenuazione (LAA). Le aree di enfisema, in una HRCT, sono espresse come percentuale di tessuto polmonare con valori di densità al di sotto di una certa soglia stabilita (-950 HU), misurata nelle scansioni inspiratorie a strato sottile (1mm) (26,27). Lo studio dell'eterogeneità o meno della patologia può essere fatto con una semplice valutazione visiva delle immagini o, meglio, con dei software dedicati: non c'è, anche qui, consenso sulla definizione di eterogeneità ma, per convenzione, viene definito come eterogeneo

l'enfisema che presenta, tra i lobi di uno stesso polmone, una differenza di LAA > 15% nel numero di pixels a densità inferiore a - 950 HU, o > 25% a densità inferiore a -910 HU.

Negli ultimi studi si sta prendendo in considerazione anche la valutazione della perfusione polmonare nella zona da trattare: sembra esserci una stretta correlazione tra la distruzione enfisematosa e il volume di sangue capillare polmonare; la scintigrafia polmonare perfusionale combinata alla TC sembra fornire maggiori informazioni nella valutazione dell'eterogeneità dell'enfisema rispetto alla sola TC (28).

Aspetto fondamentale nella pianificazione del trattamento di riduzione endoscopica di volume polmonare e nella scelta della metodica più adeguata per il paziente è sicuramente la valutazione della ventilazione collaterale, in quanto l'utilizzo di tecniche bloccanti è possibile solamente in sua assenza. La ventilazione collaterale è definita come il raggiungimento degli alveoli da parte dell'aria tramite canali e/o passaggi che bypassano le normali vie aeree (29).

Ci sono essenzialmente tre modalità (figura 1) attraverso cui essa può verificarsi:

- *comunicazione interalveolare*: essa si realizza attraverso i pori di Kohn, piccoli orifizi (<5 µm) che si trovano lungo le pareti alveolari. Il loro ruolo nella ventilazione collaterale è comunque piuttosto scarso in quanto affinché essa possa realizzarsi a questo livello sono necessari gradienti pressori tra gli alveoli adiacenti molto elevati (30);

- *comunicazione tra bronchioli e alveoli di acini adiacenti*: il diametro di queste comunicazioni è di circa 30 μm (31);
- *comunicazione tra bronchioli di acini e segmenti polmonari adiacenti*: rappresenta sicuramente la via più importante, in quanto il grosso calibro di questi tramiti (80-150 μm) riduce significativamente la resistenza al flusso aereo al loro interno in confronto alle altre due vie (32).

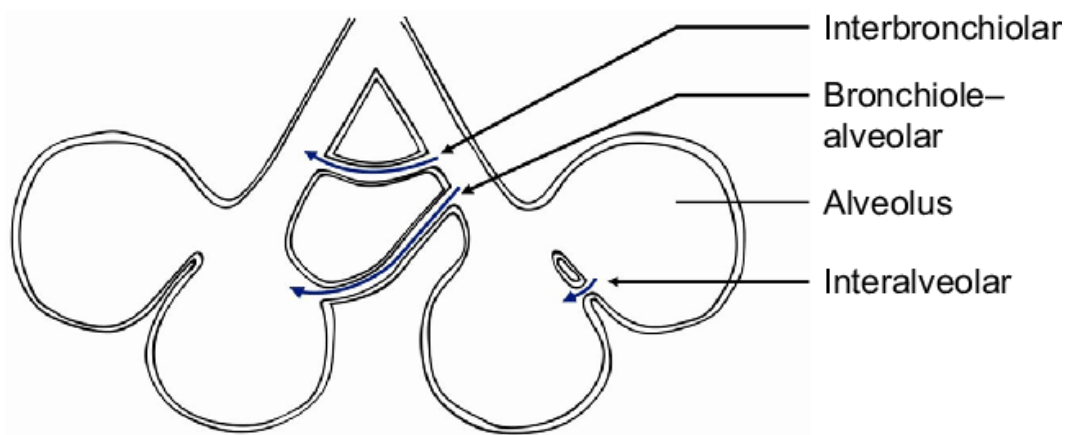


Figura 1: Le principali vie di CV

In condizioni fisiologiche, la presenza di queste comunicazioni che sono presenti anche tra acini di lobi adiacenti, non riveste grande importanza: il passaggio dell'aria al loro interno è impedito in quanto le normali vie anatomiche dell'albero tracheo-bronchiale offrono, in confronto, una minore resistenza al flusso aereo. Tuttavia esse acquisiscono una notevole valenza nel prevenire le atelettasie in numerose condizioni patologiche come ostruzioni delle vie aeree da

corpi estranei, tumori o secrezioni. Inoltre nei pazienti affetti da BPCO, con quindi incremento delle resistenze delle vie aeree, la differenza di resistenza al flusso tende a ridursi significativamente, permettendo a queste vie alternative di svolgere un ruolo maggiore (33).

Nel trattamento endoscopico dell'enfisema polmonare queste comunicazioni rivestono un'importanza notevole quando si realizzano tra lobi adiacenti in corrispondenza, verosimilmente, di aree in cui le scissure interlobari sono incomplete.

Esistono varie tecniche per rilevare la presenza di ventilazione collaterale: le più importanti sono la misurazione endobronchiale diretta mediante il sistema Chartis (tramite broncoscopio flessibile) e la valutazione dell'integrità delle scissure mediante HRCT (metodica indiretta). Il sistema Chartis consiste in un catetere alla cui estremità c'è un palloncino: gonfiando il palloncino in un bronco lobare o segmentario si ha il completo bloccaggio della via aerea per cui l'aria può passare esclusivamente attraverso il catetere: se il flusso espiratorio, dopo alcuni minuti, persiste vuol dire che il lobo viene rifornito di aria attraverso percorsi alternativi, attraverso cioè ventilazione collaterale (figura 2).

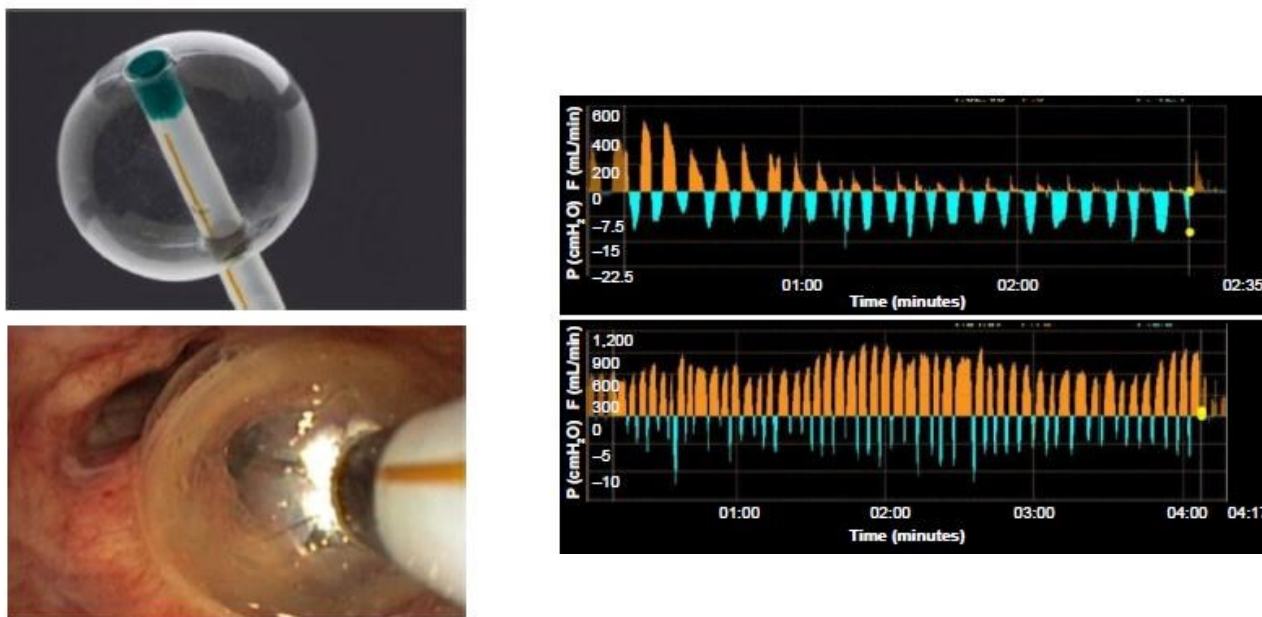


Figura 2: Sistema Chartis per valutazione della CV

In uno studio condotto da Gompelman et al. nel 2010 è stato dimostrato che nel 90% dei casi il Chartis era in grado di predire il buon risultato del trattamento endoscopico di riduzione di volume (34). Studi successivi hanno confermato che l'uso addizionale del sistema Chartis per pazienti selezionati ha determinato risultati migliori (35). Il sistema Chartis ha comunque dei limiti: la presenza di tosse e ipersecrezione può alterare la misurazione, così come la presenza di collasso espiratorio dinamico delle vie aeree. Per minimizzare queste variabili sarebbe opportuno eseguire la misurazione con il sistema Chartis in anestesia generale, con ventilazione assistita. Inoltre per alcuni lobi la stima può essere particolarmente imprecisa: a livello del bronco lobare inferiore di destra, infatti, il gonfiaggio del palloncino può occludere il segmentario apicale B6 rendendo impossibile la valutazione del suo contributo alla ventilazione.

Metodo indiretto per l'identificazione della ventilazione collaterale è la valutazione dell'integrità delle scissure alla HRCT. Tale metodica si basa sul presupposto che se una scissura è integra, probabilmente non ci sarà ventilazione collaterale: una integrità adeguata sarà data dalla completezza HRCT della scissura su tutte e tre le visioni (sagittale, assiale e coronale) per più dell'85% del suo decorso. La presenza di scissure incomplete è estremamente frequente, in particolare, la scissura minore risulta essere incompleta fino al 90% dei casi (37–39). Si tratta pertanto di una valutazione molto delicata, che può essere fatta solo da radiologi esperti e che si presta ad una significativa variabilità inter-osservatore (40).

Non ci sono molti studi che confrontano i due sistemi di valutazione di integrità delle scissure: il grado di concordanza sembra comunque essere molto alto (41,42). Nella pratica clinica, quindi, visto anche la non altissima concordanza tra radiologi nella valutazione HRCT dell'integrità delle scissure (35), sarebbe opportuno nella selezione del paziente da sottoporre a ELVR con tecniche bloccanti individuare quelli che soddisfano il criterio radiologico indiretto sopra citato e sottoporre poi determinati pazienti anche ad una valutazione diretta con il sistema Chartis, in quanto l'utilizzo combinato delle due metodiche sembra garantire un piccolo vantaggio in termini di accuratezza (41,42). Più nello specifico si è visto che i pazienti che mostrano alla HRCT un'integrità scissurale pari o maggiore del 90% possono essere candidati all'impianto di valvole senza ulteriori studi, in quanto il Chartis in tal caso non conferisce alcun

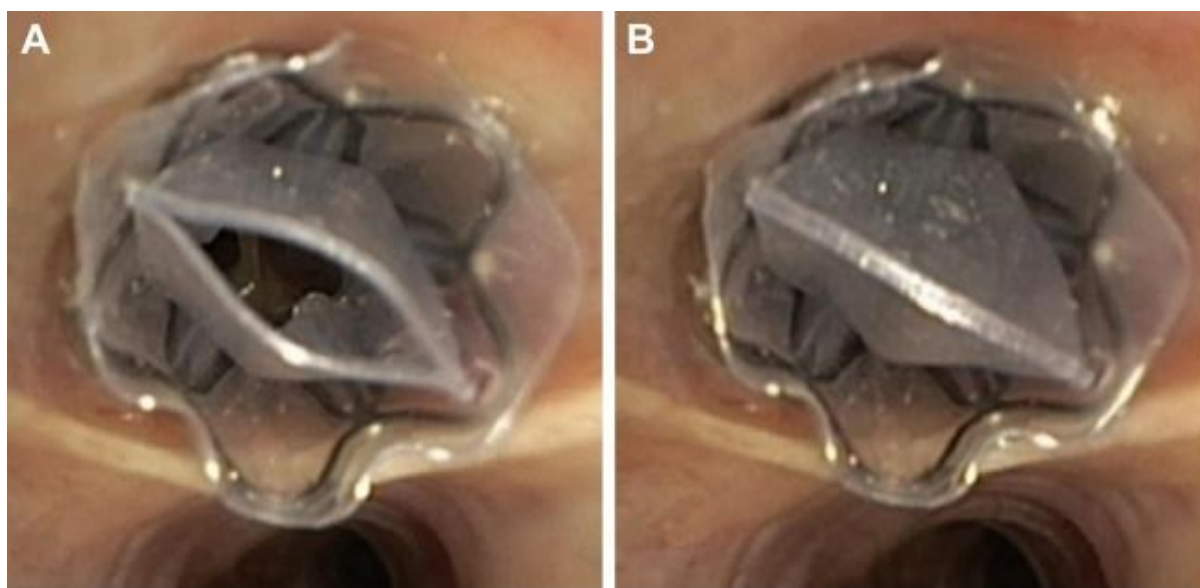
vantaggio aggiuntivo. Laddove invece ci sia un'integrità scissurale quantizzabile tra il 75 e il 90%, il Chartis è fortemente raccomandato in quanto può ottimizzare la selezione del paziente da trattare. Infine, nei pazienti con integrità scissurale alla HRCT inferiore al 75%, il valore predittivo negativo di atelettasia lobare è pari al 100% e il Chartis non andrebbe effettuato in quanto il trattamento non è assolutamente indicato (23,43).

Infine la TC è particolarmente utile anche per valutare la presenza di lesioni o alterazioni concomitanti che controindicano il trattamento di ELVR: ad esempio la presenza di lesioni bollose giganti che occupano più di un terzo del volume di un emitorace generalmente controindica il trattamento endoscopico.

2.3 Le tecniche bloccanti

Le tecniche di ELVR bloccanti sono quelle che agiscono a livello di bronchi lobari/segmentari inducendone l'occlusione con conseguente atelettasia del parenchima a valle: la metodica più importante di questa categoria, nonché quella di gran lunga più studiata, è rappresentata dalle *valvole endobronchiali unidirezionali*. Esse sono attualmente i devices più utilizzati nell'ambito della ELVR. Il loro caratteristico meccanismo di azione consiste nella capacità di impedire l'ingresso dell'aria in inspirazione, permettendo invece l'uscita in espirazione di aria e secrezioni, grazie ad una membrana siliconica che agisce con un meccanismo simile a quello delle valvole di Heimlich, riducendo in tal modo l'iperinsufflazione (figura 3).

Esistono due tipi di valvole endobronchiali attualmente sul mercato: le valvole Zephyr (EBV), che sono le più utilizzate, e le Valvole Intrabronchiali (IBV): entrambe sono in materiale autoespandibile, introducibili nelle vie respiratorie tramite un catetere che può essere inserito nel canale operativo di un broncoscopio flessibile. Sono disponibili due differenti misure di EBV e quattro di IBV.



. Figura 3: Valvola Zephyr

Negli ultimi anni molti sforzi sono stati fatti per valutare l'efficacia del trattamento con valvole endobronchiali. I primi trial clinici randomizzati multicentrici (VENT EU 2012 e VENT US 2010) che confrontavano il trattamento con valvole endobronchiali Zephyr associate a terapia medica, con la sola terapia medica, per primi individuarono che la popolazione che più si giovava, in termini di funzionalità respiratoria e qualità di vita, del trattamento con valvole era quella senza ventilazione collaterale e con enfisema eterogeneo (44,45). Per questo motivo gli studi più recenti hanno concentrato la loro attenzione su questa popolazione: in tali pazienti si osserva un significativo miglioramento dei test di funzionalità respiratoria, della qualità di vita e della capacità di esercizio (35,46); tali risultati sembrano essere mantenuti anche dopo un anno di follow up (47). Successivamente, Valipour et al. hanno condotto un

trial randomizzato multicentrico (studio IMPACT) dove le valvole endobronchiali venivano valutate in pazienti senza ventilazione collaterale, ma con enfisema omogeneo: anche in questo caso si è osservato un buon risultato in termini di efficacia della metodica, indicando come, nella scelta dell'utilizzo delle valvole, il presupposto necessario ad una buona risposta clinica sia l'assenza di ventilazione collaterale piuttosto che la distribuzione eterogenea dell'enfisema (48). Infine, lo studio LIVE ha valutato gli effetti a lungo termine dell'impianto delle valvole in pazienti enfisematici selezionati mediante sistema Chartis: il trattamento è stato ben tollerato e i dati raccolti dopo 6 mesi mostrano un persistente e significativo miglioramento della gran parte dei parametri funzionali (49).

Il posizionamento delle valvole endobronchiali non è una metodica priva di complicanze: la più frequente e temuta è l'insorgenza di pneumotorace. Questo si realizza con una frequenza che varia tra il 4 e il 20%, a seconda dei diversi studi, spesso richiede il posizionamento di un drenaggio pleurico. Il suo verificarsi è, tuttavia, anche un marcatore indiretto di effettiva buona riuscita della metodica: in assenza di ventilazione collaterale, la completa occlusione indotta dalla valvola determina atelettasia lobare e di conseguenza brusca riduzione del volume polmonare che può causare la rottura di bolle subpleuriche o la rottura del parenchima in corrispondenza di aderenze pleuriche (50). In alcuni casi non vi è riespansione polmonare dopo avere inserito il drenaggio pleurico e questo comporta di dovere procedere alla rimozione delle valvole impiantate. Ad ogni

modo, il rischio di pneumotorace può essere ridotto indicando al paziente riposo assoluto per 48 ore e somministrando farmaci sedativi della tosse (51). Altre complicanze, meno frequenti, sono l'emottisi, la migrazione delle valvole, l'insorgenza di polmoniti e le riacutizzazioni di BPCO. Altra metodica bloccante di ELVR è quella che utilizza *i tappi bronchiali di Watanabe*: questi sono dei dispositivi siliconici, di forma tronco conica, che venivano utilizzati in passato per il trattamento delle fistole broncopleuriche e che sono stati testati anche per la riduzione endoscopica di volume polmonare; i dati in merito, per quanto positivi, derivano tuttavia da un numero di studi alquanto limitato ed inoltre il loro utilizzo è gravato da un alto tasso di polmoniti (12,5%) probabilmente legato all'impossibilità delle secrezioni di fuoriuscire dal bronco completamente occluso dal tappo, contrariamente a ciò che accade con le valvole endobronchiali che ne permettono un adeguato drenaggio.

2.4 Le tecniche non bloccanti

Le tecniche di ELVR non bloccanti agiscono a livello parenchimale con meccanismi di azione differenti a seconda della metodica scelta; il loro funzionamento è indipendente dalla presenza o meno di ventilazione collaterale.

La tecnica non bloccante di ELVR attualmente più utilizzata e studiata è basata sull'utilizzo delle *coils*. Le *coils* (figura 4) sono dei dispositivi a forma di spirale, costituite da una lega metallica a memoria di forma, che vengono inseriti, tramite un catetere, nelle diramazioni subsegmentarie dell'albero bronchiale per via endoscopica; una volta liberate dal catetere, in cui sono mantenute stirate, riassumono la loro forma originale, a spirale, determinando retrazione del parenchima polmonare, riducendo la compliance del polmone enfisematoso e ripristinando quelle forze di trazione radiale sulle piccole vie aeree che vengono meno nel corso della patologia enfisematosa (25).



Figura 4: Coils

Le *coils* vengono applicate in sedazione moderata o anestesia generale, utilizzando il broncoscopio flessibile necessariamente sotto guida fluoroscopica. Il processo di inserimento delle *coils* prevede dapprima l'inserimento di una guida metallica nella via aerea selezionata, che viene fatta avanzare fino a 15 mm dalla superficie pleurica; quindi lungo la guida viene fatto scorrere il catetere contenente la *coil*, che viene liberata riacquisendo la sua forma originale. Sono disponibili tre differenti misure ed in media è necessario il posizionamento di 10/12 *coils* per ogni lobo trattato per ottenere un risultato adeguato. I pazienti vengono sottoposti al trattamento bilateralmente in due sedute differenti nei lobi superiori o inferiori (solitamente intercorrendo 1-4 mesi tra un trattamento e il controlaterale). Anche se le *coils* possono essere rimosse immediatamente dopo il loro posizionamento, andrebbero considerate come un trattamento irreversibile (52).

Il primo studio pilota sul trattamento endoscopico tramite coils, pubblicato da Herth et al. nel 2010 (53), ha documentato sicurezza e fattibilità della metodica; successivamente altri sei studi clinici hanno confermato il suo ruolo nei pazienti enfisematici (54–59). Nei pazienti trattati, indipendentemente dalla presenza di ventilazione collaterale, si osservavano miglioramenti a carico del volume polmonare, della capacità di esercizio fisico e della qualità di vita. In particolare, lo studio REVOLENS, ha mostrato un incremento di almeno 54 metri della distanza percorsa dopo 6 mesi in 18 pazienti nel gruppo dei trattati con coils (36%), contro i 9 pazienti del gruppo dei trattati con terapia standard (18%),

mostrando tuttavia un profilo costi-benefici discutibile (56). Il più recente studio RENEW ha coinvolto 315 pazienti con enfisema severo (sia omogeneo che eterogeneo) e severa iperinflazione, coinvolgendo 21 centri nordamericani e 5 europei. Il primo outcome è stata la differenza nel 6mwt al tempo 0 e a 12 mesi: un miglioramento clinicamente significativo (definito come un incremento di almeno 25 metri) si è verificato nel 40% dei pazienti trattati con coils contro il 26.9% del gruppo dei controlli.

Le maggiori complicanze, come polmoniti con necessità di ospedalizzazione ed altri eventi fatali, sono state significativamente più elevate nel gruppo dei trattati (34.8% vs 19.1%), dimostrando pertanto un profilo rischio-benefici non ottimale. Tuttavia una post hoc analysis ha evidenziato che l'eterogeneità dell'enfisema nonché un VR>225% sono associati ad una migliore risposta al trattamento (23). Questi risultati confermano l'importanza di una dettagliata valutazione dell'enfisema e della sua distribuzione per un'adeguata selezione del lobo target. Innanzitutto la condizione necessaria per l'applicazione delle coils è la presenza di un'adeguata densità del parenchima polmonare valutata alla HRCT ed il trattamento risulta controindicato laddove il lobo sia eccessivamente compromesso o vi siano ampie bolle di enfisema. Il lobo target ideale dovrebbe quindi essere quello col maggior livello di iperinflazione, ma allo stesso tempo dovrebbe avere una quantità di parenchima sano tale da permettere alle coils di funzionare adeguatamente.

Nei diversi studi le principali complicanze del trattamento con le coils si sono dimostrate essere la polmonite, lo pneumotorace, l'emottisi e la riacutizzazione di BPCO. Per quanto riguarda la polmonite particolare attenzione va posta nel diagnosticarla: il posizionamento delle coils è infatti sovente accompagnato dalla comparsa di opacità non infettive coils associate (Coil Associated Opacity-CAO), che sembrano essere una risposta infiammatoria locale conseguente alle alterazioni strutturali parenchimali indotte dalla trazione esercitata dalla coil inserita. Tali alterazioni possono presentarsi, in maniera molto simile alla polmonite, con dispnea, dolore toracico e infiltrati alla radiografia del torace. Nella maggior parte dei casi si tratta di manifestazioni lievi, che regrediscono con facilità; tuttavia in alcuni casi possono avere un decorso più severo pertanto richiedono uno stretto monitoraggio del paziente. In una recente analisi retrospettiva su 86 pazienti, 4 sono deceduti a causa di complicanze post procedurali e i benefici inizialmente evidenti sulla funzionalità respiratoria sono andati perduti dopo un anno di follow-up. I risultati dei diversi studi appaiono pertanto controversi e ci sono dubbi sul reale profilo rischi-benefici legato a tale metodica. Basandosi sui dati clinici attualmente disponibili la riduzione volumetrica tramite coils è pertanto indicata in pazienti selezionati, con mancata integrità delle scissure, enfisema eterogeneo e severa iperinflazione.

Nell'ambito delle metodiche non bloccanti, vi è il gruppo degli *“agenti sclerosanti”*. I cosiddetti *“sealants”* (“sigillanti”) rappresentano un'altra tecnica di ELVR molto promettente. I sealants di prima generazione erano costituiti da

una miscela di fibrinogeno e trombina che veniva instillata nei bronchi tributari del lobo target; qui i due componenti polimerizzavano formando una sostanza gelatinosa che provocava una reazione infiammatoria locale causante retrazione del parenchima polmonare in circa 4-6 settimane. Oggi questa miscela è stata sostituita da una colla sintetica, che viene instillata a livello dei bronchi subsegmentari: questa scorre poi nelle vie aeree periferiche determinando atelettasia polmonare. I primi studi, condotti su pochi pazienti, hanno dimostrato la fattibilità della metodica e un miglioramento di alcuni parametri di funzionalità respiratoria, anche se in maniera non statisticamente significativa (60). Successivamente, Come et al. hanno condotto un trial randomizzato di maggiori dimensioni (ASPIRE) per valutare la bontà della metodica; lo studio è stato interrotto precocemente per mancanza di finanziamenti ma i risultati a 3 e a 6 mesi sono stati incoraggianti (più del 50% dei pazienti trattati ha raggiunto la minima differenza clinicamente rilevante in termini di FEV1, qualità di vita e 6 minutes walking distance) (61). I pochi studi pubblicati hanno evidenziato anche con questa metodica una serie di complicanze che vanno dalla reazione infiammatoria nell'immediato periodo post trattamento (talvolta manifestatasi con febbre, tosse, dispnea ed emoftoe), a complicanze più severe come l'insorgenza di insufficienza respiratoria, di pneumotorace e di polmoniti. Nello studio ASPIRE, inoltre, sono stati documentati due decessi, il che rende necessario ulteriori studi sulla sicurezza della metodica.

2.5 La termoablazione con vapore acqueo

La termoablazione con vapore è una tecnica che determina una riduzione dei segmenti polmonari trattati attraverso l'instillazione di vapore acqueo che rilasciato provoca una reazione infiammatoria locale con conseguente retrazione del parenchima.

L'apparecchio impiegato per la procedura si compone di un catetere monouso e di un generatore di pressione elettronico in grado di erogare la quantità di vapore richiesta per trattare il segmento target .

I maggiori vantaggi di questa tecnica, rispetto alle altre metodiche di riduzione di volume, sono l'assenza di un dispositivo da impiantare nelle vie aeree e soprattutto la possibilità di una maggiore selettività nel trattamento. La metodica infatti induce una riduzione di volume a livello segmentario piuttosto che lobare, utilizzando come target i segmenti maggiormente danneggiati e iperinsufflati, risparmiando quelli sani.

Il processo è irreversibile e un ruolo importante è probabilmente svolto anche dall'ischemia che viene a generarsi nella sede del trattamento (62). Lo studio pilota iniziale effettuato su 11 pazienti aveva mostrato limitati benefici funzionali con un profilo di sicurezza piuttosto discutibile, ma successivi studi hanno invece documentato cambiamenti funzionali significativi in pazienti affetti da enfisema polmonare eterogeneo e coinvolgente i lobi superiori, nonché una riduzione di volume stimata alla HRCT dopo sei mesi dal trattamento del 48% (63). Lo studio STEP-UP (*Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in*

patients with severe emphysema) per primo ha utilizzato come bersaglio terapeutico esclusivamente i segmenti dei lobi superiori tributari delle aree di parenchima polmonare maggiormente danneggiato, preservando in questo modo il parenchima sano. La popolazione dello studio comprendeva pazienti di età compresa tra i 45 e i 75 anni, con evidenza di enfisema polmonare eterogeneo e predominante ai lobi superiori (differenza di densità tra i segmenti lobari superiori scelti come target e i rispettivi lobari omolaterali maggiore del 15%); FEV1 compreso tra il 20 e il 45% del predetto; iperinflazione; *six minutes walking distance* maggiore di 140 metri (dopo riabilitazione); sospensione del tabagismo da almeno 6 mesi. La presenza di scissure non integre o di ventilazione collaterale non rappresentavano criteri di esclusione. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: il gruppo dei controlli (n=24) che ricevevano il trattamento medico standard previsto dalle linee guida Gold; ed il gruppo dei trattati che venivano sottoposti a terapia endoscopia di ablazione con vapore (n=45) in aggiunta alla terapia medica convenzionale. Un software di analisi quantitativa su TC (VIDA Diagnostics) è stato utilizzato per misurare la massa tissutale e il volume aereo di ciascun segmento. Tramite questo software è stato possibile stabilire i segmenti bersaglio e il tempo di trattamento necessario ad erogare una dose di 8,5 calorie per grammo di tessuto polmonare. La procedura è stata suddivisa in due sedute: nella prima è stato trattato un segmento di un unico lobo superiore e, a distanza di 90 giorni, sono stati trattati uno o due segmenti del lobo superiore controlaterale. I principali outcomes sono stati i cambiamenti

significativi del FEV1, nonché della qualità di vita valutata tramite il SGRQ-C (*COPD-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire*) (64).

A distanza di tre mesi (prima del secondo trattamento) e sei mesi, i risultati hanno dimostrato un miglioramento numericamente e statisticamente significativo di entrambi gli outcomes. In particolare, rapportato al gruppo dei controlli, dopo 6 mesi il FEV1 nei pazienti trattati con termoblazione era maggiore del 14.7%; la differenza di punteggio medio al SGRQ era -9.7; inoltre la differenza di volume residuo risultava in media di -0.30 L e quella della *six minutes walking distance* di 30.5 metri (figura 5).

	Bronchoscopic vapour ablation group		Control group		Difference between groups (95% CI)	p value
	Patients, n	Mean (SD)	Patients, n	Mean (SD)		
FEV₁, %						
3 months*	43	8.2% (17.5%)	22	-1.8% (10.1%)	10.1% (3.2 to 16.9)	0.0047
6 months	41	11.0% (16.2%)	23	-3.7% (11.1%)	14.7% (7.8 to 21.5)	<0.0001
SGRQ-C, points						
3 months*	44	-7.2 (12.2%)	22	-0.6 (11.0)	-6.6 (-12.4 to -0.9)	0.0243
6 months	42	-9.7 (14.4)	23	-0.0 (9.8)	-9.7 (-15.7 to -3.7)	0.0021

FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire.* 3-month data were collected before the second treatment session was administered.

	3 months*		6 months	
	Absolute difference between groups (95% CI)	p value	Absolute difference between groups (95% CI)	p value
6MWT, m	29.4 (-3.1 to 61.8)	0.0748	30.5 (-1.5 to 62.4)	0.0614
FEV ₁ , mL	80.5 (18.6 to 142.4)	0.0117	130.8 (63.6 to 198.0)	0.0002
Forced vital capacity, mL	163.7 (-15.1 to 342.5)	0.0717	243.1 (57.0 to 429.3)	0.0115
Total lung capacity, mL	-2.4 (-233.0 to 228.1)	0.9832	-77.6 (-313.6 to 158.4)	0.5111
Residual volume, mL	-44.1 (-305.9 to 217.7)	0.7374	-302.5 (-542.6 to -62.4)	0.0145
Functional residual capacity (thoracic gas volume), mL	-35.4 (-288.9 to 218.0)	0.7809	-130.9 (-368.9 to 107.2)	0.2758

6MWT=6-min walk test. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. * 3-month data were collected before completion of the second treatment session.

Figura 5: FEV1, SGRQ-C e 6mwtd a 3 e 6 mesi dal trattamento con termoblazione.

La TC praticata dopo 6 mesi esclusivamente nel gruppo dei trattati ha mostrato

una riduzione di volume media del 42% (DS 26%) per i segmenti trattati nella prima seduta, del 33% (DS 20%) per quelli trattati durante la seconda seduta (figura 6).

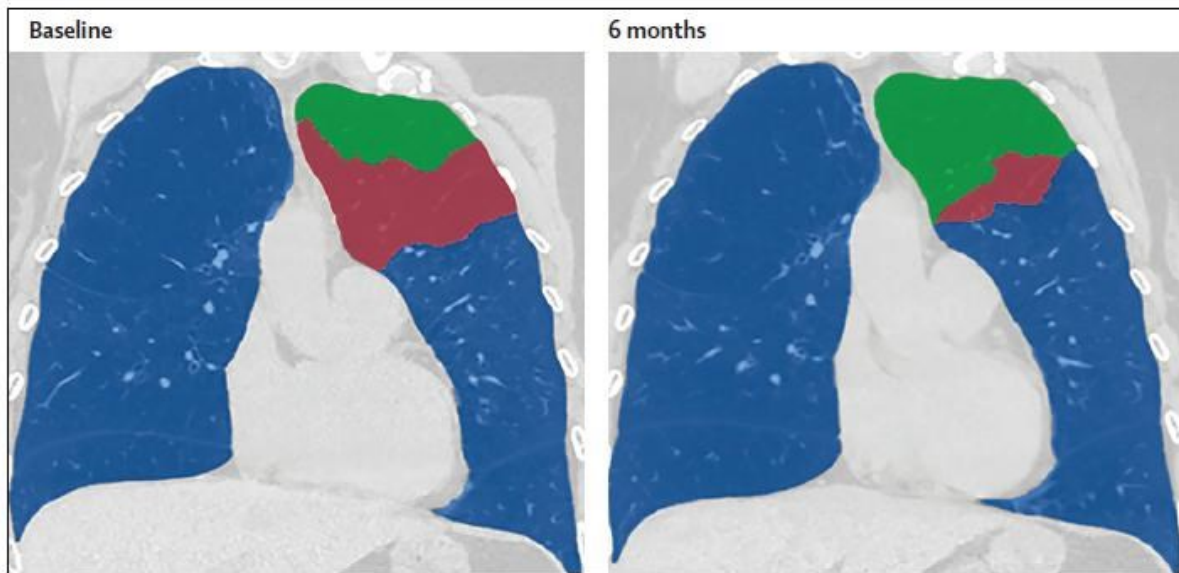


Figura 6: Immagine radiografica dei segmenti trattati (in rosso) e riservati (in verde) prima e dopo 6 mesi dal trattamento.

Il profilo di sicurezza è risultato accettabile: le riacutizzazioni di BPCO, osservate nel 24% dei pazienti, sono state l'unico reale effetto collaterale; nel 13% dei pazienti, nei primi tre mesi dopo la procedura, è stata riscontrata una persistente reazione infiammatoria, talvolta con comparsa di polmonite, caratterizzata da sintomi come tosse, febbre, dispnea, emottisi ed incremento degli indici di flogosi (64). Per ridurre il rischio di reazioni infiammatorie severe, tutti i pazienti dovrebbero praticare a scopo profilattico una terapia antibiotica e antinfiammatoria per due settimane. Peraltro è stato osservato che

l'entità della risposta infiammatoria correla con la riuscita della procedura: maggiore è la risposta, maggiore è la riduzione di volume che si otterrà (65). Gli ultimi risultati dello studio, ottenuti dopo 12 mesi dal trattamento, hanno documentato un persistente miglioramento del FEV1 e del SGRQ (figura 7), senza alcuna evidenza di ulteriori complicanze (66).

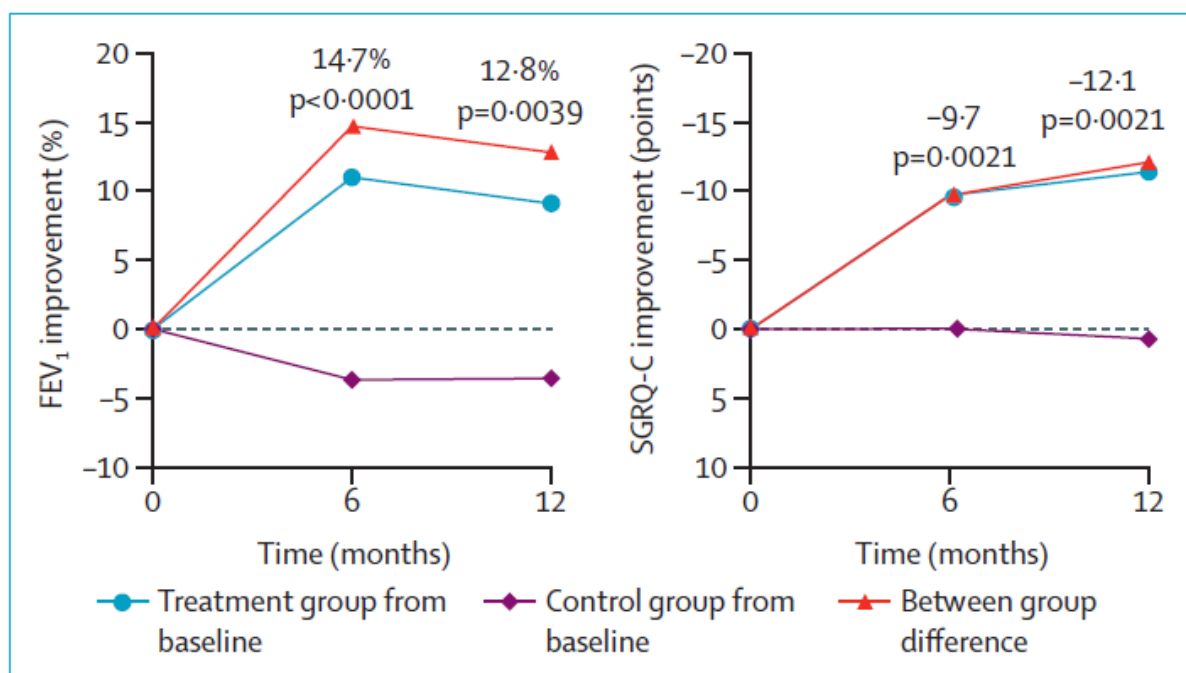


Figura 7: Valutazione degli endpoint primari dopo 6 e 12 mesi dal trattamento di ablazione con vapore

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

Studio osservazionale prospettico monocentrico (U.O. di Pneumologia, Ospedali Riuniti di Ancona) per la valutazione di efficacia e sicurezza della riduzione endoscopica di volume polmonare mediante termoablazione con vapore acqueo in pazienti con severo enfisema polmonare.

3.2 Obiettivi Dello Studio

Valutazione nel breve e lungo termine dell'impatto della termoablazione con vapore acqueo sulla funzionalità respiratoria dei pazienti trattati, mediante spirometria.

Valutazione dell'impatto del trattamento di termoablazione con vapore acqueo sulla capacità di esercizio fisico, valutata mediante misurazione della 6 Minutes Walking Distance;

3.3 Popolazione dello studio

Criteri di inclusione:

- Età ≤ 75 aa
- BPCO stadio GOLD D con $FEV1/FVC < 0,70$ e $FEV1 \geq 20\%$, dopo ottimizzazione della terapia farmacologica
- Evidenza radiologica di severo quadro di enfisema eterogeneo, con prevalente coinvolgimento dei lobi superiori.
- Pazienti non candidabili all'impianto di valvole endobronchiali
- Iperinsufflazione polmonare statica con $VR \geq 150\%$
- Six minutes walking distance ≥ 140 mt

Criteri di esclusione:

- Presenza di gravi comorbidità
- Ipertensione polmonare con $PAPs > 50$ mmHg
- Recente episodio di riacutizzazione di BPCO
- Presenza di bronchiectasie clinicamente rilevanti
- Terapia anticoagulante non sospendibile o altre condizioni che impediscano l'esecuzione dell'esame endoscopico

3.4 Procedure

3.4.1 Valutazione iniziale

Ogni paziente candidabile al trattamento di ELVR mediante termoablazione con vapore acqueo è inizialmente sottoposto ad un'attenta valutazione anamnestica e clinica per definirne l'effettiva arruolabilità nello studio. I pazienti hanno tutti precedentemente ricevuto il trattamento farmacologico massimale concorde alle attuali Linee Guida GOLD e differenziato secondo le caratteristiche di ciascuno. Una volta effettuata la visita di screening, ogni paziente ha praticato gli esami funzionali previsti: la spirometria, lo studio dei volumi polmonari statici con metodo pletismografico. È stata valutata inoltre la tolleranza all'esercizio fisico attraverso il six minutes walking test. Ciascun paziente viene poi sottoposto a Tc del torace ad alta risoluzione con ricostruzione per strato sottile (0.6-1.25 mm) per valutare l'entità e l'eterogeneità dell'enfisema. Nei pazienti arruolati la valutazione radiologica ha preventivamente escluso la possibilità di impiantare valvole endobronchiali dopo attenta valutazione dell'integrità scissurale. Una integrità scissurale è considerata adeguata quando risultata tale su tutte e tre le visioni TC (sagittale, assiale e coronale) per più del 90% del suo decorso. Nel caso in cui l'integrità scissurale sia quantizzabile tra il 75 e il 90%, si utilizza il sistema Chartis per ottimizzare la selezione del paziente. I pazienti con integrità scissurale alla HRCT inferiore al 75%, o in cui il Chartis ha mostrato la presenza di ventilazione collaterale, sono stati esclusi dall'impianto di EBV e candidati alla termoablazione con vapore. L'utilizzo della piattaforma Intervapor , su cui

vengono caricate le immagini TC, permette di elaborare un planning del trattamento andando ad indicare i bronchi segmentari da trattare e specificando la quantità di calore da erogare nei singoli segmenti. Generalmente ogni seduta prevede il trattamento di uno o due segmenti dello stesso lobo. In base all'andamento clinico si può scegliere se proseguire effettuare ulteriori sedute di trattamento da eseguire a distanza di tre mesi.

3.4.2 Erogazione del vapore acqueo e post procedura

Tecnicamente l'ablazione con vapore è una procedura relativamente semplice e poco invasiva, eseguita in sedazione o in anestesia generale a discrezione dell'anestesista; tramite il broncoscopio flessibile si introduce un catetere nei bronchi prestabiliti, si insuffla un palloncino all'estremità distale del catetere per occludere e di conseguenza isolare il segmento tributario del parenchima target, ed infine si rilascia vapore acqueo fino a 75° per 3-10 secondi. Lo specifico software dedicato consente preventivamente di stabilire i segmenti bersaglio e il tempo di trattamento necessario ad erogare una dose di 8,5 calorie per grammo di tessuto polmonare (figura 8).

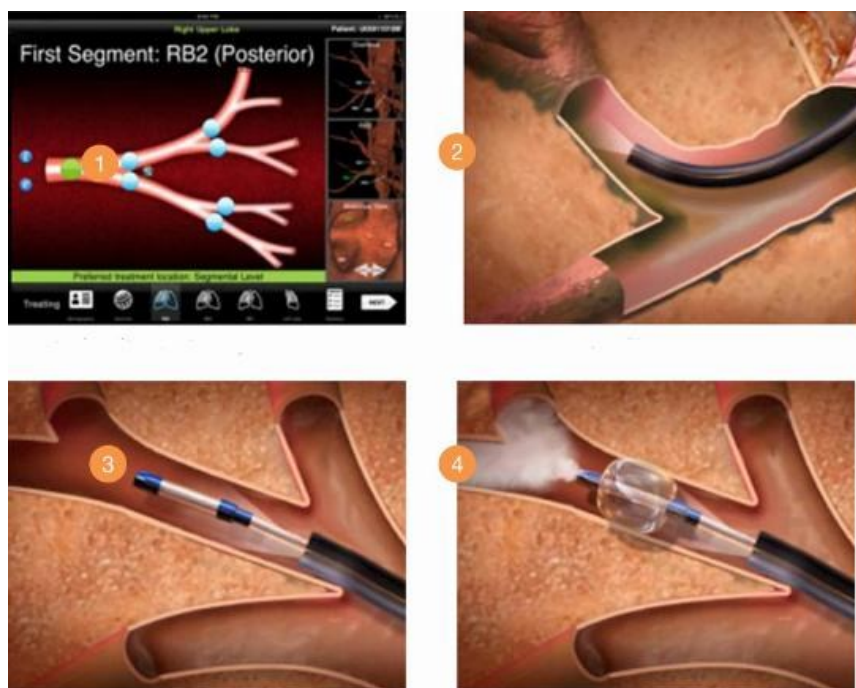


Figura 8: 1) Uno specifico software dedicato consente preventivamente i stabilire i segmenti bersaglio. 2-3-4) Insufflazione del palloncino endobronchiale ed erogazione del vapore acqueo.

La procedura viene effettuata in due giornate: durante la prima seduta si tratta un segmento di un unico lobo superiore e, a distanza di 90 giorni, si trattano uno o due segmenti del lobo superiore controlaterale. Al termine della procedura il paziente resta in osservazione per 48 ore, e si inizia la somministrazione di terapia antibiotica e steroidea in via profilattica che prosegue a domicilio per 14 giorni, a causa del rischio di insorgenza di polmonite nella sede del trattamento, solitamente entro le prime due settimane. In assenza di complicanze, il paziente viene dimesso con indicazione a praticare le visite di follow up previste dal protocollo.

3.5 Valutazione Degli Outcomes

A distanza di 1 mese e successivamente a 4 mesi dalla prima seduta, il paziente rientra in reparto per visita ambulatoriale di controllo nel corso della quale viene sottoposto a visita medica ed esegue le prove funzionali previste (spirometria, 6mwt) al fine di valutare e confrontare i principali parametri scelti come outcomes dello studio (FEV1, FVC, FEV1/FVC, VR, TLC, *Six minutes walking distance*).

4. RISULTATI

Nel periodo compreso tra Ottobre 2017 e Novembre 2018, sono stati arruolati 6 pazienti asseriti alla nostra Sod di pneumologia in attesa della prima seduta di trattamento. Dei sei pazienti trattati, attualmente solamente due hanno portato a termine il trattamento bilaterale in due distinte sedute. Nella tabella 1 sono indicati i segmenti polmonari che sono stati trattati di ogni paziente.

6 pazienti arruolati, di cui 2 (N01 e N02) hanno portato a termine il trattamento bilaterale in due diverse sedute

	Primo trattamento		Secondo trattamento	
	Lobo	Segmento	Lobo	Segmento
N01	LSD	apicale, anteriore	LSS	anteriore
N02	LSD	apicale, anteriore	LSS	anteriore
N03	LSD	apicale		
N04	LSD	posteriore, anteriore		
N05	LSD	apicale		
N06	LSD	anteriore, posteriore		

Tabella 1: Segmenti polmonari trattati in ciascuna seduta per ogni paziente.

In tabella 2 è possibile osservare le caratteristiche funzionali al baseline dei pazienti arruolati e trattati.

Tabella 2: Esami funzionali e 6mwt al baseline

	FEV1 %	FVC%	FEV1/FVC %	TLC %	RV %	6MWT (m)
N01	35	113	30	120	151	450
N02	25	66	42	110	240	450
N03	21	58	36	137	273	240
N04	26	77	34	125	224	140
N05	34	92	37	128	248	355
N06	31	74	42	125	247	na

4.1 Efficacia

L'efficacia della metodica è stata valutata confrontando i parametri di funzionalità respiratoria al baseline, ad uno ed a quattro mesi dal primo trattamento.

Attualmente soltanto due pazienti hanno completato il trattamento ed il follow-up previsto dal protocollo dello studio, ma non hanno ancora praticato la TC di controllo. I dati ottenuti nel controllo ad un mese e a quattro mesi evidenziano comunque un primo miglioramento dei volumi polmonari ed attualmente una sostanziale stabilità della *six minutes walking distance*, come mostrato in tabella 3 e 4.

	FEV1 (%)		FVC (%)		TLC (%)		RV (%)		6MWD (m)	
	1 mese	4 mesi	1 mese	4 mesi	1 mese	4 mesi	1 mese	4 mesi	1 mese	4 mesi
N01	57	44	111	117	86	117	181	151	510	na
N02	27	26	77	70	104	113	198	232	500	525
N03	16	na	42	na	128	na	271	na	na	na
N04	34	31	88	75	101	101	133	221	na	na
N05	26	22	80	73	125	125	216	223	na	na
N06	30	na	72	na	124	na	249	na	140	na

Tabella 3: Caratteristiche funzionali dopo il primo trattamento (n=6)

	N01					N02				
	FEV1 (%)	FVC (%)	TLC (%)	RV (%)	6MWD (m)	FEV1 (%)	FVC (%)	TLC (%)	RV (%)	6MWD (m)
1 mese	43%	109%	120%	166%	na	28%	65%	113%	237%	na
3 mesi	45%	99%	118%	141%	na	30%	79%	112%	235%	na
6 mesi	42%	100%	122%	183%	na	24%	55%	113%	253%	na
9 mesi	45%	111%	128%	179%	na	22%	56%	103%	226%	na

Tabella 4: Caratteristiche funzionali dopo il secondo trattamento (n=2)

Variazione relativa (%) del FEV1 (a 1 mese e a 4 mesi) dal primo trattamento rispetto al baseline (cioè (fev1 a 1 mese - fev1 baseline)/ fev1 baseline) x 100) e (fev1 a 4 mesi - fev1 baseline)/ fev1 baseline) x 100)

	Variazione relativa (%) del FEV1% rispetto al basale (pre-trattamento)	
	1 mese dal primo trattamento	4 mesi dal primo trattamento
N01	62,9%	25,7%
N02	8%	4%
N03	-23,8%	na
N04	30,8%	19,23%
N05	-23,5%	-35,3%
N06	-3,2%	Na

Tabella 5: Variazione relativa media FEV1%: +8,5% a 1 mese e +3,4% a 4 mesi (rispetto al basale)

Variazione relativa (%) del RV (a 1 mese e a 4 mesi) dal primo trattamento rispetto al baseline

	Variazione relativa (%) del RV% rispetto al basale (pre-trattamento)	
	1 mese dal primo trattamento	4 mesi dal primo trattamento
N01	19,9%	0
N02	-17,5%	-3,3%
N03	-0,7%	
N04	-40,6%	-1,3%
N05	-12,9%	-10,1%
N06	0,8%	

Tabella 6: Variazione relativa media RV%: - 8,5% a 1 mese e -3,7% a 4 mesi (rispetto al basale)

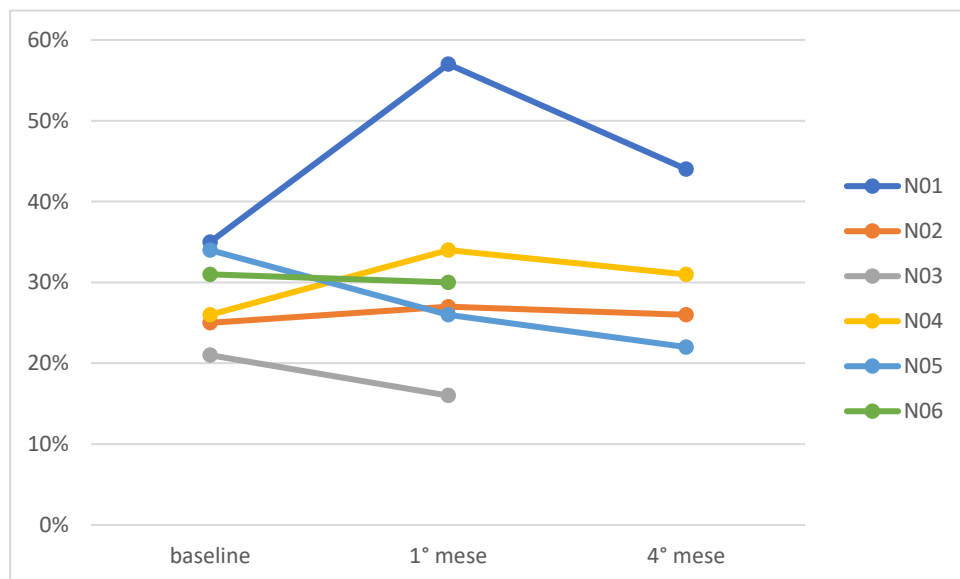


Grafico 1: Andamento della FEV1 espresso in variazione percentuale rispetto al baseline ad 1 e 4 mesi dal trattamento

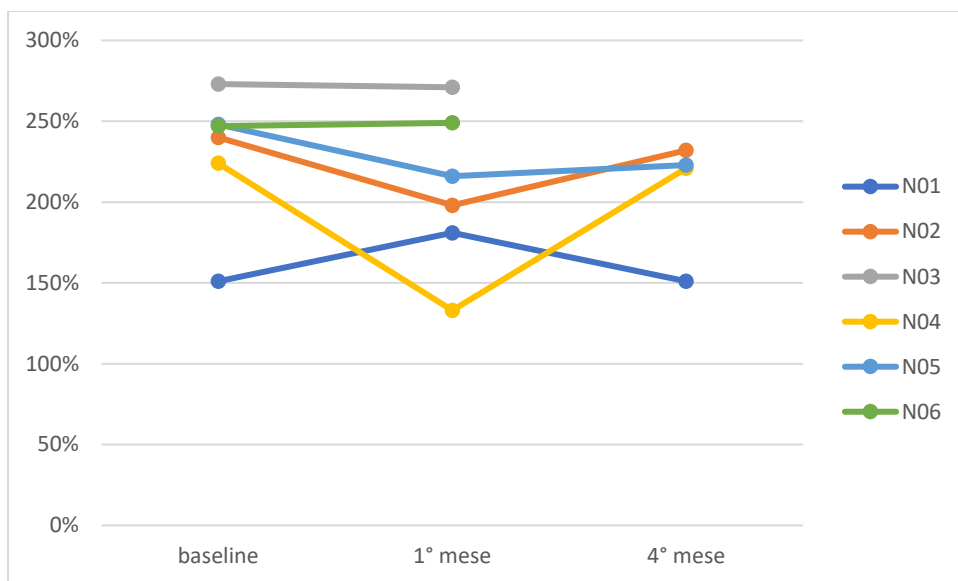


Grafico 2: Andamento dell' RV espresso in variazione percentuale rispetto al baseline ad 1 e 4 mesi dal trattamento

4.2 Sicurezza

Non è insorta nessuna complicazione tecnica periprocedurale, né complicazioni anestesiológicas. Al termine della procedura, al fine di ridurre il rischio di riacutizzazioni, i pazienti sono stati trattati, come previsto dal protocollo, con terapia corticosteroidica e antibiotica per 15 giorni.

5. DISCUSSIONE

Il trattamento di riduzione di volume è un'opzione terapeutica per pazienti affetti da enfisema polmonare grave che nonostante l'ottimizzazione della terapia rimangono molto sintomatici e vanno incontro ad un elevato numero di riacutizzazioni; l'obiettivo è quello di aumentare il ritorno elastico del polmone, ridurre l'iperinflazione polmonare migliorando l'attività respiratoria e di conseguenza la dispnea e la tolleranza all'esercizio fisico. Le tecniche di riduzione per via endoscopia (ELVR) vanno a sostituirsi al trattamento chirurgico gravato da una mortalità e da complicanze intra e post-operatorie assolutamente non trascurabili, in modo da ridurre i rischi correlati all'intervento e fornendo in questo modo anche ai pazienti non idonei alla riduzione chirurgica la possibilità di essere trattati. Esistono diverse tecniche di ELVR la cui scelta è basata innanzitutto sulla tipologia di enfisema, sulle caratteristiche morfologiche nonché sui parametri funzionali del paziente. Nei pazienti con enfisema eterogeneo, in assenza di ventilazione collaterale, andrebbe considerata in primis l'esclusione lobare tramite l'impianto di valvole, essendo questa metodica ampiamente studiata ed apportando evidenti benefici, oltre al non trascurabile vantaggio della reversibilità di tale tecnica. Nei pazienti con enfisema eterogeneo ma in cui sia evidente la presenza di ventilazione collaterale bisogna prendere in considerazione le tecniche definite "non bloccanti", come l'impianto di coils o la termoablazione con vapore; la prima

metodica è gravata da numerosi effetti collaterali peri e postprocedurali, oltre alla necessità di un'adeguata densità tissutale necessaria per una buona riuscita della stessa.

In questo studio, ancora in itinere, si sta valutando l'impatto della termoablazione tramite vapore acqueo, una metodica del tutto innovativa, che consente, a differenza delle altre tecniche, di trattare pazienti con enfisema eterogeneo indipendentemente dalla presenza di ventilazione collaterale, anche con una non adeguata densità tissutale.

Un ulteriore vantaggio è la selettività del trattamento, in quanto tramite un elaborato software è possibile individuare i segmenti maggiormente danneggiati ed indurre una reazione fibrotica esclusivamente nei segmenti selezionati, evitando di escludere l'intero lobo e preservando in tal modo le zone meno colpite dall'enfisema.

Inoltre, l'assenza di devices rilasciati nell'albero bronchiale fa sì che non sussistano effetti collaterali come la formazione di tessuto di granulazione, la migrazione del device, le infezioni ed il rischio di pneumotorace. Il trattamento può essere effettuato in diverse sedute a distanza di tempo per incrementarne i benefici.

Lo svantaggio è la sua irreversibilità. Questo è uno dei primi studi in Italia a valutare la sicurezza e l'efficacia della metodica. Il primo paziente che ha completato il trattamento bilaterale ha mostrato un lieve miglioramento del FEV1. La maggior parte dei pazienti ha mostrato risultati favorevoli, con effetti

positivi sulla funzionalità polmonare e sulla sintomatologia. Effetti collaterali degni di nota non sono stati riscontrati, anche perché i pazienti sono stati preventivamente trattati con terapia antibiotica e steroidea. Lo studio è attualmente limitato dalla numerosità del campione ridotta finora osservati e trattati.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, ad oggi, l'applicazione della metodica innovativa di termoablazione con vapore acqueo ha mostrato risultati soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza. In particolare dallo studio è emerso che la tecnica permette di ottenere una riduzione relativa del volume residuo dell'8,5% a un mese e del 3,7% a quattro mesi dal trattamento rispetto al basale e un miglioramento dei valori di FEV1 dell'8,5% a un mese e del 3,4% a quattro mesi. Altri studi con una popolazione maggiore di pazienti saranno necessari per ulteriori conferme dei risultati ottenuti.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;
2. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;
3. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;
4. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;
5. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ Br Med J*. 1991;
6. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008.
7. N.A. Z, G.B. M, O. H, S. M, E.J. C, I. H, et al. Predictors of accuracy of

diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Medical Journal of Australia*. 2011.

8. Sethi S, Wrona C, Grant BJB, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;

9. Ling SH, Van Eeden SF, Hogg J. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2009;

10. Britton M, Disease GI for COL, Calverley P, Bellamy D, Calverley PMA, Sondhi S, et al. The burden of COPD in the U.K.: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;

11. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.

12. Wedzicha JA, Roche N, Larbig M, Patalano F, Thach C, Fogel R, et al. Indacaterol/glycopyrronium shows consistent improvement in lung function and health-related quality of life versus salmeterol/fluticasone in moderate-to-very severe COPD patients: The flame study. *Respirology*. 2016;

13. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;

14. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;
15. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: A meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2015.
16. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;
17. Fessler HE, Scharf SM, Ingenito EP, McKenna Jr. RJ, Sharafkhaneh A. Physiologic basis for improved pulmonary function after lung volume reduction. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;
18. Gelb AF, Zamel N, McKenna RJ, Brenner M. Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;
19. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;
20. McKenna RJ, Fischel RJ, Brenner M, Gelb AF. Use of the Heimlich valve to shorten hospital stay after lung reduction surgery for emphysema. *Ann Thorac Surg*. 1996;
21. McNulty W, Jordan S, Hopkinson NS. Attitudes and access to lung volume reduction surgery for COPD: A survey by the british thoracic society. *BMJ* pen

Respir Res. 2014;

22. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg.* 2006;

23. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation – Update 2017. *Respiration.* 2017.

24. van Geffen WH, Kerstjens HAM, Slebos D-J. Emerging bronchoscopic treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther.* 2017;

25. Gasparini S, Zuccatosta L, Bonifazi M, Bolliger CT. Bronchoscopic treatment of emphysema: State of the art. *Respiration.* 2012.

26. Gevenois PA, De Vuyst P, De Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;

27. Gevenois PA, De Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;

28. Cederlund K, Högberg S, Jorfeldt L, Larsen F, Norman M, Rasmussen E, et al. Lung perfusion scintigraphy prior to lung volume reduction surgery. *Acta radiol.* 2003;

29. Shah PL, Geddes DM. Collateral ventilation and selection of techniques for

- bronchoscopic lung volume reduction. *Thorax*. 2012;
30. Macklem PT. Airway obstruction and collateral ventilation. *Physiol Rev*. 1971;
31. LAMBERT MW. Accessory bronchiolealveolar communications. *J Pathol Bacteriol*. 1955;
32. Higuchi T, Reed A, Oto T, Holsworth L, Ellis S, Bailey MJ, et al. Relation of interlobar collaterals to radiological heterogeneity in severe emphysema. *Thorax*. 2006;
33. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest*. 1969;
34. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJF. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: A feasibility study. *Respiration*. 2010;
35. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;
36. Heřmanová Z, Čtvrtlík F, Heřman M. Incomplete and accessory fissures of the lung evaluated by high-resolution computed tomography. *Eur J Radiol*. 2014;
37. Aziz A, Ashizawa K, Nagaoki K, Hayashi K. High resolution CT anatomy of the pulmonary fissures. *J Thorac Imaging*. 2004;

38. Gülsün M, Ariyürek OM, Cömert RB, Karabulut N. Variability of the pulmonary oblique fissures presented by high-resolution computed tomography. *Surg Radiol Anat.* 2006;
39. Koenigkam-Santos M, De Paula WD, Owsijewitsch M, Wielpütz MO, Gompelmann D, Schlemmer HP, et al. Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thinsectionCT: Semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification,description of prevalence and severity of fissural defects. *Eur J Radiol.* 2013;
40. Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU, et al. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: Incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *European Journal of Radiology.* 2012.
41. Herth FJF, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, et al. Radiological and clinical outcomes of using chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J.* 2013;
42. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, et al. Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment: Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;
43. Koster TD, Van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, et al. Predicting lung volume reduction after endobronchial valve therapy is maximized using a combination of diagnostic tools.

respiration. 2016;

44. Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012;

45. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *N Engl J Med*. 2010;

46. Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015;

47. Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NHT, Slebos DJ. OneYear Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial. *Respiration*. 2017;

48. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;

49. Skowasch D, Fertl A, Schwick B, Schäfer H, Hellmann A, Herth FJF. A Long-Term Follow-Up Investigation of Endobronchial Valves in Emphysema (the LIVE Study): Study Protocol and Six-Month Interim Analysis Results of a Prospective Five-Year Observational Study. *Respiration*. 2016;

50. Valipour A, Slebos DJ, De Oliveira HG, Eberhardt R, Freitag L, Criner GJ, et al. Expert Statement: Pneumothorax associated with endoscopic valve

therapy for emphysema-potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration*. 2014;

51. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, et al. Modifying postoperative medical care after EBV implant may reduce pneumothorax incidence. *PLoS One*. 2015;

52. Koegelenberg CFN, Slebos DJ, Shah PL, Theron J, Dheda K, Allwood BW, et al. Time for the Global Rollout of Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2015.

53. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: A clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;

54. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;

55. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: A European multicentre trial. *Thorax*. 2014;

56. Deslée G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema. *JAMA*. 2016;

57. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJF, Kerstjens HAM. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous

emphysema. Chest. 2012;

58. Klooster K, ten Hacken NHT, Franz I, Kerstjens H a M, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Lung Volume Reduction Coil Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Homogeneous Emphysema: A Prospective Feasibility Trial. Respiration. 2014;

59. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: The renew randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;

60. Herth FJF, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). Respiration. 2011;

61. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. Eur Respir J. 2015;

62. Emery MJ, Eveland RL, Eveland K, Couetil LL, Hildebrandt J, Swenson ER. Lung volume reduction by bronchoscopic administration of steam. Am J Respir Crit Care Med. 2010;

63. Snell G, Herth FJF, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH, et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. Eur Respir J. 2012;

64. Herth FJF, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al.

Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med*. 2016;

65. Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, Snell G, Hopkins P, Baker K, et al. Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration*. 2012;

66. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016