

Medicina di precisione e tecniche di terapia broncoscopica

Precision medicine and therapeutic bronchoscopy techniques

Riassunto

Le nuove tecnologie a disposizione dello pneumologo interventista hanno consentito nuove applicazioni terapeutiche dell'endoscopia bronchiale che però richiedono, oltre ad un aggiornamento costante delle strutture pneumologiche e degli operatori, sia medici sia infermieri, un approccio, sempre più spesso multidisciplinare e centrato sul singolo paziente.

L'avvento di nuove terapie ha consentito un incremento della sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasie polmonari, ma questo ha determinato l'incremento della necessità di trattare la patologia neoplastica delle grandi vie aeree nei pazienti con malattia avanzata. In questo ambito rimane preminente l'importanza della broncoscopia rigida cui vanno associate, di volta in volta sulla base della patologia (estensione, localizzazione) e sulle caratteristiche del paziente (età, comorbidità), le tecniche ancillari più appropriate come il laser, l'argon plasma, la crioterapia, la brachiterapia. Spesso più tecniche terapeutiche possono essere associate nella stessa seduta o in sequenza (esempio disostruzione bronchiale seguita da applicazione di brachiterapia).

Un campo di applicazione dell'endoscopia terapeutica in crescita è rappresentato dal trattamento riduttivo endoscopico dell'enfisema, che consente una possibilità terapeutica potenzialmente efficace in pazienti con malattia avanzata e grave compromissione della qualità di vita del paziente. L'avvento delle valvole endobronchiali unidirezionali e il perfezionamento delle tecniche di valutazione pre-impianto (come il sistema Chartis per lo studio della ventilazione collaterale) hanno consentito l'applicazione delle tecniche endoscopiche in modo sempre più mirato ed efficace come confermato dai risultati degli studi clinici, ampliandone anche le indicazioni (patologie escavate croniche del polmone, emottisi recidivanti).

Summary

The new technologies available for interventional pulmonology have allowed innovative therapeutical applications of bronchoscopy; these applications require a continuous update of health workers involved, both physicians and nurses; moreover an individualized, multidisciplinary approach is always advisable, considering the complexity of pathology and procedure.

The new treatment with innovative drugs and radiotherapy, have allowed an increased survival in patients with lung tumours, but also a rise of incidence of obstruction in major airways due to advanced neoplasia. In these pathologies the gold standard is the use of rigid bronchoscope that allow mechanical debulking and the application of Nd- YAG laser, cryotherapy, electrocautery and so on. In some cases is possible to use rigid bronchoscope and brachytherapy, in the same session or in sequence, as we describe in an our case report.

Another growing application of interventional pulmonology is the endoscopic reduction of emphysema, by valve or other systems, that can reduce the complication of surgical volume reduction of emphysema. In particular, the introduction of unidirectional valve and the previous evaluation of collateral ventilation (studying the integrity of lung scissures by CT or using the Chartis system®) have allowed the application of this technique in a targeted mode, increasing the efficacy and reducing complications. The clinical trials confirmed the efficacy of this methods that now is also utilized in some other application (bronchial fistula, cavitate lung lesion and so on).

Introduzione

L'avvento e l'affermazione di nuove modalità di terapia broncoscopica, se da un lato favoriscono l'approccio al paziente con patologia bronco-polmonare, richiedo-

no dall'altra parte una attenta valutazione preliminare, spesso multidisciplinare, del singolo paziente per applicare la o le tecniche più appropriate al singolo caso e con il giusto "timing".

Vengono definite medicine di preci-



Stefano Baglioni (foto)
Fabrizio Mezzasalma
Rosa Di Matteo
Maurizio Dottorini

SC Pneumologia e UTIR, Ospedale
S.M. della Misericordia, Azienda
Ospedaliera di Perugia

Parole chiave

Pneumologia interventistica •
Broncoscopia • Neoplasie
polmonari • Enfisema

Key words

Interventional pulmonology •
Bronchoscopy • Endobronchial
malignancy • Emphysema

Ricevuto il 9-1-2016.

Accettato il 3-2-2016.



Stefano Baglioni
SC Pneumologia e UTIR
Ospedale S.M. della Misericordia
Azienda Ospedaliera di Perugia
stefano.baglioni5@gmail.com

sione quei trattamenti mirati alle necessità del singolo paziente sulla base delle caratteristiche genetiche, fenotipiche, psicosociali o dei biomarker, in grado di distinguere un dato paziente da un altro con una presentazione clinica simile.

L'avvento e l'affermazione di nuove modalità di terapia broncoscopica richiedono una attenta valutazione preliminare del singolo paziente per applicare la o le tecniche più appropriate.

In sito in questa definizione è l'obiettivo di migliorare l'"outcome" clinico del singolo paziente, minimizzando gli effetti collaterali e il ricorso a trattamenti che hanno a priori scarsa probabilità di ottenere un effetto terapeutico significativo ¹.

Come vedremo questa definizione può bene applicarsi alle nuove tecniche della pneumologia interventistica ed in particolare al trattamento endoscopico bronchiale, se correttamente eseguite, con le giuste indicazioni, considerandone le molteplici implicazioni: approccio al paziente con coinvolgimento informato nel processo decisionale sulla base delle sue necessità e aspettative, valutazione approfondita degli "outcomes", esecuzione tecnica ottimale e adeguato follow-up.

Broncoscopia terapeutica nelle ostruzioni tracheo-bronchiali

La pneumologia interventistica può in alcuni casi sostituire la chirurgia nel trattamento di lesioni benigne delle vie aeree (ad es. alcuni tumori endobronchiali) o affiancare la stessa per esempio nelle stenosi tracheali gravi. In alcuni casi l'approccio endoscopico è l'unico possibile come, nel caso delle stenosi tracheali non operabili o per le caratteristiche della stenosi o per le condizioni del paziente.

Il trattamento endoscopico di scelta per la maggior parte delle lesioni ostruenti tracheo-bronchiali è la broncoscopia rigida affiancata da altre tecniche.

Il trattamento endoscopico di scelta per la maggior parte delle lesioni ostruenti tracheo-bronchiali è la broncoscopia rigida affiancata da altre tecniche come il laser, l'argon plasma, l'elettrocauterio, gli stent e la brachiterapia.

Il broncoscopio rigido è essenziale per la "safety" del paziente, consentendo un controllo ottimale delle vie aeree, una adeguata ventilazione, una più facile rimozione di secrezioni, il trattamento di eventuali emorragie, oltre a consentire un trattamento meccanico,

spesso anche il solo necessario, di dilatazione della stenosi e di "debulking" delle masse vegetanti.

Nel campo della patologia maligna il trattamento endoscopico può avere uno scopo palliativo oppure curativo in casi più rari.

Trattamenti palliativi di provata efficacia includono l'ablazione laser, la terapia fotodinamica, l'elettrocauterio e la brachiterapia in casi selezionati.

a. *Il laser.* L'uso del laser in broncoscopia risale a quasi 3 decenni fa ². L'interazione tra laser e tessuti bersaglio può determinare vari effetti che dipendono dalle caratteristiche del laser (lunghezza d'onda, potenza, energia) e dei tessuti (colore, proprietà di assorbimento): ipertermia (41-42 °C), coagulazione (60-100 °C), carbonizzazione (150-200 °C), vaporizzazione (> 300 °C).

Esistono vari tipi di laser: a CO₂, Argon laser, Dye laser, Nd:YAG, a diodi. Nella pratica clinica i più adatti per uso nelle vie aeree sono l'Nd:YAG e il laser a diodi. Un laser meno costoso utilizzabile a livello delle vie aeree attualmente disponibile è il laser neodimium: yttrium-aluminum perovskite (Nd:YAP). Al momento ci sono pochi dati disponibili sull'utilizzo di questo laser nelle forme maligne endoluminali, anche se le applicazioni e le complicanze sono simili a quelle del Nd:YAG laser. Uno studio su 133 pazienti con varie patologie maligne e benigne concludeva che lo Nd:YAP è un device sicuro ed efficace per la broncoscopia ³; nessun confronto diretto con altri tipi di laser è disponibile in letteratura. La resezione laser assistita è considerata il gold standard nel trattamento palliativo delle ostruzioni neoplastiche delle vie aeree centrali (evidenza III, grado di raccomandazione B), i vantaggi delle altre metodiche (elettrocauterio, argon plasma, crioresezione) sono essenzialmente di tipo economico, ma esse non vanno utilizzate in situazioni d'emergenza ⁴.

b. *Stent.* Gli stent tracheo-bronchiali, sono "device" tubolari che vengono inseriti in una via aerea per mantenere la pervietà della stessa. Quelli più comunemente usati sono in silicone, metallici o ibridi (metallici completamente o parzialmente rivestiti). I vari tipi di stent hanno vantaggi e svantaggi (Tabella I) ed il loro utilizzo va individualizzato sul singolo paziente. In genere gli stent metallici non vanno utilizzati nelle stenosi benigne e quando si prevede la loro rimozione. Per le compressioni ab estrinseco, in cui è presente anche una componente endoluminale, i risultati migliori si ottengono con gli stent ibridi che evitano la crescita del tumore all'interno delle maglie dello stesso. Per le lesioni maligne carenali o in vicinanza della stessa possono essere utilizzati stent silicologici appositamente costruiti ⁵.

Negli ultimi anni si sta valutando la possibilità di utilizzare nelle stenosi delle vie aeree degli stent riassorbibili biodegradabili ^{6,7}. Molto recentemente il gruppo di Mirabile ha descritto l'utilizzo di stent biodegradabili in polydioxanone, un polimero biodegradabile della fami-

Tabella 1. Vantaggi e svantaggi dei differenti tipi di stent endobronchiali.

| | Vantaggi | Svantaggi |
|--------------------|--|--|
| • Stent siliconici | • Posizionamento di stent multipli, facile rimozione e/o riposizionamento dello stent | • Rischio di migrazione • Necessità di utilizzo del broncoscopio rigido |
| • Stent metallici | • Minima possibilità di migrazione, resistenza alla compressione estrinseca, possibile posizionamento con broncoscopio flessibile in fluoroscopia | • Difficile la rimozione, crescita di tessuto neoplastico attraverso le maglie dello stent, danno o perforazione delle strutture circostanti |
| • Stent ibridi | • Minima possibilità di migrazione, resistenza alla compressione estrinseca, evitano la crescita di tessuto neoplastico all'interno della protesi, rimozione possibile | • Costi elevati, difficili da riposizionare |

glia dei poliesteri, in 3 bambini affetti da stenosi delle vie aeree⁸. Pur con ipotetici vantaggi, come la possibilità di mantenere la pervietà delle vie aeree in modo reversibile in patologie benigne, senza la necessità di rimuoverli, le indicazioni di questi stent riassorbibili sono ancora da definire.

c. *Brachiterapia*. Consiste nel posizionamento di una fonte radioattiva all'interno o in prossimità di un tumore maligno al fine di fornire un trattamento radiante locale. L'energia radiante, liberata dagli isotopi radioattivi, agisce sui tessuti seguendo la regola dell'inverso del quadrato ($1/r^2$). Rispetto alla radioterapia esterna convenzionale, la brachiterapia offre il potenziale vantaggio di fornire una dose maggiore di radiazioni al tumore con risparmio relativo della dose alle strutture normali circostanti. Può essere applicata anche a pazienti con grave limitazione funzionale respiratoria.

Le indicazioni sono le seguenti:

- neoplasie endobronchiali primitive o metastatiche con crescita endoluminale esofitica;
- margine di resezione bronchiale interessato da neoplasia;
- terapia di neoplasie primitive non candidabili ad intervento chirurgico o radioterapico esterno;
- trattamento palliativo per controllo dei sintomi (es. tosse, emottisi, dispnea).

Le controindicazioni sono rappresentate dalle fistole tracheobronchiali e dall'infiltrazione delle strutture vascolari principali mediastiniche.

Presenta dei vantaggi potenziali sulla RT esterna (maggior risparmio dei tessuti sani, non limitata dalla ridotta riserva respiratoria) e su altre metodiche endoluminali come il laser, la crioterapia e gli stent (trattamento della componente estrinseca).

La brachiterapia può e a volte deve, essere associata ad altre tecniche disostruttive con effetto sinergico^{9,10} e questo può consentire un miglioramento della sopravvivenza¹¹.

Nostra esperienza: abbiamo utilizzato negli ultimi mesi, in collaborazione con i colleghi della radioterapia del nostro ospedale, trattamento brachiterapico in sei pazienti affetti da neoplasia polmonare. In tre casi sono stati associati il trattamento disostruttivo con broncoscopia rigida e laser e la brachiterapia. In particolare

descriviamo il caso di un paziente di 86 anni con diagnosi di carcinoma squamoso polmonare dx avanzato (stadio III B), diagnosticato nell'ottobre 2014 dopo TC torace, PET e fibrobroncoscopia diagnostica.

Era stato eseguito inizialmente un trattamento di combinazione chemioterapia e radioterapia esterna che aveva consentito una remissione parziale. Nel marzo 2015, a seguito di ripetuti episodi febbrili associati a tosse stizzosa, emissione di secrezioni mucopurulente e occasionalmente ematiche, importante dispnea da sforzo e limitazione funzionale, si eseguiva una fibro-broncoscopia che dimostrava un'occlusione completa del bronco intermedio da lesione neoplastica infiltrante e vegetante, con interessamento anche della parte distale del principale (Figura 1). Dopo valutazione multidisciplinare è stato programmato un intervento in broncoscopia rigida con intento disostruttivo e successivamente un trattamento brachiterapico. Abbiamo effettuato la broncoscopia con trattamento laser e coring-out con broncoscopio rigido (Storz® 8,5 e 7,5 mm), ottenendo una parziale ricanalizzazione del bronco intermedio e visualizzazione dell'inferiore.

Nei giorni successivi è stata effettuata la brachiterapia ad alte dosi, previo posizionamento sotto guida fibro-endoscopica della sonda e studio dosimetrico con TC. Sono state eseguite 4 sedute settimanali. È stata osservata una quasi completa ricanalizzazione del bronco intermedio, pervio il bronco inferiore ed in parte il medio. Il paziente ha tollerato molto bene il trat-



Figura 1. F.P., ostruzione completa neoplastica del bronco intermedio.

tamento; è stata necessaria una fibrobroncoscopia di pulizia dopo la seconda sessione brachiterapica per ipersecrezione bronchiale. In seguito al trattamento il paziente ha ripreso le sue normali attività, non riferisce dispnea da sforzo, ha rari episodi di tosse con secrezioni fluide; è stato evidenziato un significativo miglioramento funzionale respiratorio.

Trattamento endoscopico dell'enfisema polmonare

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia caratterizzata da alta prevalenza, morbilità e mortalità. Si stima che nel mondo circa 65 milioni di persone siano affette da BPCO di grado moderato-severo e che nel 2020 questa patologia diventerà la terza causa di decesso ¹². I sintomi prevalenti della malattia sono dispnea, tosse produttiva e limitazione all'esercizio fisico. In molti casi la distruzione del parenchima polmonare associata all'iperinsufflazione polmonare riduce la motilità diaframmatica determinando una peggiore qualità di vita dei pazienti affetti ¹³.

La riduzione chirurgica del volume polmonare ha dimostrato di migliorare i sintomi legati all'iperinsufflazione inducendo una maggiore efficienza della motilità diaframmatica ed incrementando il ritorno elastico.

La riduzione chirurgica del volume polmonare ha dimostrato di attenuare i sintomi legati all'iperinsufflazione inducendo una maggiore efficienza della motilità diaframmatica ed incrementando il ritorno elastico. La perdita di volume delle zone maggiormente colpite da enfisema permette un migliore funzionamento delle zone di parenchima integro con un efficace rapporto ventilazione/perfusione. Il primo tentativo chirurgico di riduzione di volume polmonare (*Lung volume reduction surgery*, LVRS) è stato effettuato nel 1954 in un caso di enfisema polmonare avanzato ¹⁴. Tuttavia dopo vari tentativi la tecnica è stata abbandonata per anni per l'alta mortalità peri-operatoria per poi essere riscoperta di recente. Nel 2003 è stato condotto un grosso studio (*The National Emphysema Treatment Trial*, NETT) che ha dimostrato come LVRS procuri un significativo incremento nella capacità di esercizio e nella qualità della vita dei pazienti con enfisema dei lobi superiori. Oggi,

pur mostrando dati maggiormente confortanti, la LVRS rimane comunque associata ad una significativa mortalità nei pazienti con FEV₁ < 20% e con DL_{CO} < 20% ¹⁵. La ricerca di una via alternativa per la riduzione del volume polmonare con un minor tasso di mortalità ha portato alla messa a punto di tecniche di riduzione del volume polmonare per via endoscopica (ELVR).

La ricerca di una via alternativa per la riduzione del volume polmonare con un minor tasso di mortalità ha portato alla messa a punto di tecniche di riduzione del volume polmonare per via endoscopica (ELVR).

I pazienti candidati a ELVR devono effettuare prove di funzionalità respiratoria ed HRCT. Le attuali indicazioni per il trattamento endoscopico di *lung volume reduction* sono una riduzione del FEV₁ < 45% ed un incremento del RV > 175% (secondo alcuni autori > 150%). Lo studio TC oltre a definire le caratteristiche dell'enfisema permette anche di valutare l'integrità delle scissure interlobari, presupposto fondamentale per l'impianto di valvole unidirezionali. Infatti una integrità delle scissure > 90% dimostrata alla HRCT sembra essere predittiva di assente o minima ventilazione collaterale (VC). La VC può essere quantificata anche mediante l'utilizzo di catetere dedicato, da inserire nel bronco durante broncoscopia. Questo sistema chiamato *Chartis Pulmonary assessment system* (Pulmonx Inc) utilizza un catetere a palloncino che, introdotto nel bronco di interesse, isola il parenchima polmonare a valle misurando la resistenza della via aerea e la ventilazione collaterale (CV) nei lobi del polmone isolati ^{16 17}.

Essenzialmente la *endoscopic lung volume reduction* può essere eseguita con "device" endobronchiali e parenchimali (Tabella II).

a) *Valvole endobronchiali*. Esistono due tipi di valvole: endobronchiali (EBV, Zephyr, Pulmonx Inc) ed intrabronchiali (IBV; Spiration, Olympus) che differiscono per forma e dimensioni ma non per la loro funzione: le vie aeree vengono bloccate dall'inserzione di una valvola uni-direzionale nei bronchi del lobo del polmone maggiormente interessato dall'enfisema. La valvola unidirezionale permette la fuoriuscita di aria durante l'espirazione impedendo l'ingresso della stessa durante l'inspirazione e comportando una riduzione del volume del lobo interessato. L'effetto massimo si ottiene quan-

Tabella II. Tecniche di ELVR (*Endoscopic lung volume reduction*).

| |
|--|
| Device endobronchiali |
| <ul style="list-style-type: none"> • Valvole unidirezionali endobronchiali (EBV) e valvole intrabronchiali (IBV) • Tappi di Watanabe |
| Device parenchimali |
| <ul style="list-style-type: none"> • Coils • Vapore (BTVA) • Sigillanti/Schiуме (BIO-LVR, AeriSeal®) |

do si raggiunge l'atelettasia del lobo trattato e ciò comporta una riduzione dell'iperinflazione polmonare con conseguente incremento della motilità diaframmatica e miglioramento della meccanica respiratoria. Le valvole vengono impiantate mediante un catetere tramite broncoscopio flessibile. La prima descrizione dell'impianto di valvole endoscopiche risale al 2003¹⁸⁻¹⁹. Nel 2010 è stato pubblicato il primo trial clinico randomizzato controllato (RCT) sull'utilizzo di valvole Zephyr, *The Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial* (VENT)²⁰. I pazienti trattati mostravano miglioramenti significativi ma marginali (+ 4,3% di FEV₁, + 2,5% di distanza 6MWT) e per tale motivo la FDA non ne approvò l'utilizzo negli USA. L'analisi post hoc dei risultati rilevava che il 42% dei pazienti che mostravano alla HRCT del torace una scissura integra interlobare, avevano un incremento > 15% del FEV₁. Da qui l'intuizione che la presenza di ventilazione collaterale poteva annullare i benefici dei device impiantati. Successivamente la coorte europea del VENT (euro-VENT) ha confermato che l'integrità delle fessure lobari e l'occlusione lobare sono un predittore significativo di successo nel trattamento con valvole²¹. In questi pazienti è stata dimostrata una riduzione del volume del lobo trattato (*Target lobe volume reduction*, TLVR) fino all'80%. Un recente studio olandese (STELVIO trial)²² ha confermato l'efficacia a 6 mesi nei pazienti senza VC interlobare.

Sebbene il trattamento con valvole sia un metodo minimamente invasivo, esso è associato ad alcune complicanze. Nello studio VENT complicanze registrate sono state: riacutizzazione di BPCO (9,3%), emottisi (6,1%), dislocazione delle valvole (4,7%) e pneumotorace (4,2%). L'incidenza di pneumotorace post-intervento è incrementata negli ultimi anni passando dal dato accettabile di 4,2% dello studio VENT al dato più recente del 23% pubblicato da uno studio retrospettivo *single-centre*²³. Questo dato può essere spiegato dal fatto che con una migliore selezione dei pazienti si ottiene una minore ventilazione collaterale ma allo stesso tempo una maggiore comparsa di pneumotorace. È necessario, quindi, un monitoraggio stretto del paziente nelle prime 48-72 ore proprio perché tale evento si verifica nella maggior parte dei casi nei primi 3 giorni. L'evidenza attuale suggerisce l'utilizzo di valvole endobronchiali nei pazienti con enfisema eterogeneo in assenza di ventilazione collaterale, anche se le più recenti raccomandazioni indicano la possibilità dell'utilizzo di questi device pure in caso di enfisema omogeneo.

Nostra esperienza e case report. Le valvole endobronchiali possono avere altre indicazioni (fistole bronco-pleuriche, lesioni escavate polmonari). Nell'ambito della nostra esperienza iniziale nell'uso di questi device (6 pazienti enfisematosi sottoposti a valutazione con Chartis e in 4 successivo posizionamento di valvole) abbiamo impiegato le valvole endobronchiali in un paziente di 80 aa, portatore di una protesi vascolare aortica toracica, con emottisi recidivanti gravi (un episodio ogni 30-40 gg con frequenti necessità di ricovero) da

causa non definita e non suscettibile di trattamento interventistico vascolare. Poiché l'emottisi derivava dal lobare medio, abbiamo impiantato 2 valvole nello stesso (Figura 2), ottenendo una risoluzione quasi completa della sintomatologia emoftoica (un lieve episodio in 6 mesi con emoftoe dal bronco linguale).

Altri device impiegati per la ELVR sono rappresentati dai tappi bronchiali (Watanabe Spigots®) e dalle coils o spirali.

b) I *tappi di Watanabe* (Novatech®) sono stati testati nel 2003, dapprima come trattamento potenziale per pazienti con fistola polmonare o pneumotorace persistente²⁴. Sono tappi di silicone con aspetto di cono e punti di ancoraggio laterali per la parete bronchiale. Sebbene vi siano diversi report sull'impiego nel trattamento di pneumotorace o fistole, è stato compiuto solo uno studio di piccole dimensioni condotto sull'uomo.

c) Le *RePneu Lung® Volume Reduction Coils* (LVRC) sono device spirali in nitinol a memoria di forma impiantate endoscopicamente con guida fluoroscopica. Vengono inseriti attraverso il broncoscopio nelle vie aeree sino alle porzioni distali del polmone per mezzo di un catetere che li mantiene in posizione rettilinea; una volta rimosso il catetere, le spirali si avvolgono assumendo la loro forma originaria e determinando un accartocciamento del parenchima polmonare adiacente; questi dispositivi sono stati ideati sia per il trattamento dell'enfisema eterogeneo, che di quello omogeneo ma con migliori risultati nel primo. Dopo i primi due studi pilota non controllati che hanno confermato



Figura 2. R.B., 80 anni, emottisi; immagine endoscopica con visualizzazione del bronco lobare medio.

la fattibilità e la sicurezza della procedura in 37 pazienti in totale ^{25 26}, è stato effettuato il primo trial RCT: lo studio RESET ²⁷ in cui si osservavano miglioramenti significativi di FEV₁, RV, del 6 MWT e del SGQR a favore del gruppo trattamento rispetto al gruppo controllo a 3 mesi. Uno studio successivo *single-arm* pubblicato nel 2014 ha mostrato dati sovrapponibili anche ad 1 anno in 60 pazienti ²⁸.

Le complicanze descritte sono esacerbazioni (6%), pneumotorace (3,5%) e polmoniti (5,2%). Vantaggi della LVRC rispetto alle valvole è l'efficacia anche in caso di ventilazione collaterale ²⁹; ovviamente tali dispositivi sono irreversibili. La Tabella III illustra i principali vantaggi e svantaggi delle valvole rispetto alle coils.

d) Sempre allo scopo di ottenere una riduzione volumetrica polmonare, è stata descritta l'*ablazione termica con vapore mediante broncoscopia* (BTVA, Inter-Vapor[®], Uptake Medical), che consiste nell'instillazione di vapore acqueo alla temperatura di 75 °C mediante procedura broncoscopica con ausilio di catetere nella zona di polmone da trattare allo scopo di indurre una risposta infiammatoria.

Sempre allo scopo di ottenere una riduzione volumetrica polmonare, è stata descritta l'ablazione termica con vapore mediante broncoscopia.

Questa è una procedura irreversibile che viene impiegata principalmente in alcuni pazienti con enfisema dei lobi superiori ed è svincolata dalla ventilazione collaterale ³⁰. Al momento esistono solamente studi prospettici non controllati ^{31 32} che hanno evidenziato risultati parziali sulla qualità di vita ed, in parte, sui parametri funzionali respiratori. La severità della risposta infiammatoria locale correla con la risposta al trattamento ³³.

e) Infine piuttosto recentemente è stato descritto l'utilizzo di *Schiume sigillanti*: la *Biologic lung volume reduction* (Bio-LVR) agisce su principi simili a quelli dell'ablazione termica con vapore. Si basa, infatti, sulla instillazione di una sospensione a base di fibrinogeno che contiene polimeri di trombina ³⁴. Sono stati pubblicati alcuni studi che hanno evidenziato risultati incoraggianti anche se iniziali ^{35 36}.

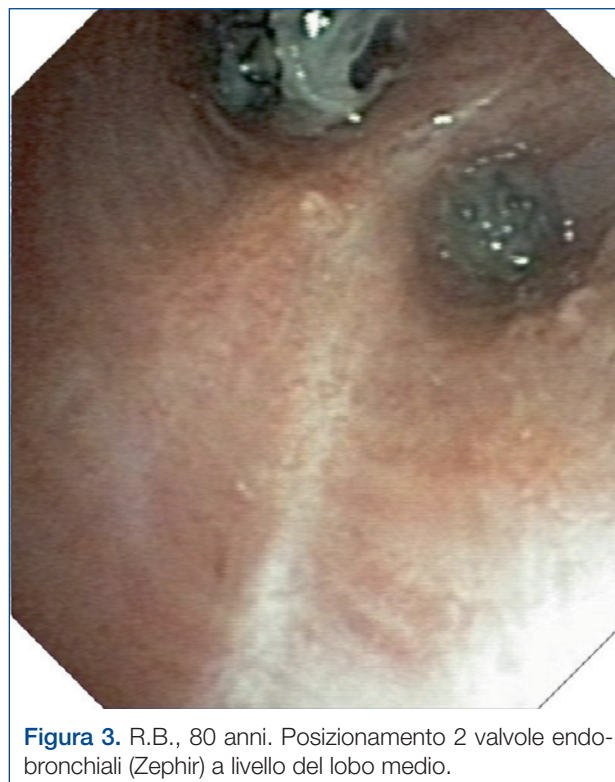


Figura 3. R.B., 80 anni. Posizionamento 2 valvole endobronchiali (Zephyr) a livello del lobo medio.

Trattamento endoscopico dell'asma grave

L'asma è tra le prime cinque malattie croniche nel mondo, insieme alla cardiopatia, all'ictus, al cancro e al diabete ³⁷, colpisce circa 300 milioni di persone in tutto il mondo, di cui 30 milioni in Europa. In Italia, la popolazione asmatica è il 4,5% della popolazione generale e la popolazione asmatica grave rappresenta circa il 18% del totale.

Mentre in generale la terapia farmacologica è efficace nel consentire un controllo della malattia, c'è un sottogruppo di pazienti, classificati come asmatici gravi, nei quali, nonostante l'assunzione della terapia farmacologica standard, persiste uno stato di notevole bronco-costrizione e un mancato controllo dei sintomi, frequenti riacutizzazioni e compromissione della qualità di vita ^{38 39}. In questo gruppo di pazienti, affetti da asma grave non controllato, può essere considerata una alternativa terapeutica innovativa, chiamata termoplastica bronchiale (TB).

La TB è una procedura non farmacologica minin-

Tabella III. Valvole e coils: svantaggi e vantaggi.

| | Valvole | Coils |
|---|----------------|--------------------|
| • Estensione dell'enfisema | Eterogeno | Eterogeno/Omogeneo |
| • Utilizzo in casi con parenchima distrutto > 75% | Testato | Controindicato |
| • Ventilazione collaterale | Controindicato | Non rilevante |
| • Integrità delle scissure | Prerequisito | Non rilevante |
| • Trattamento polmone | Unilaterale | Uni-bilaterale |
| • Collasso lobare completo | Richiesto | Non rilevante |

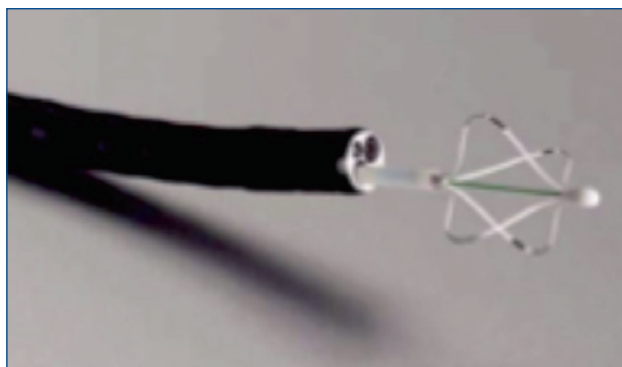


Figura 4. Catetere per TB.

vasiva eseguita mediante broncoscopia, attraverso l'erogazione di radio frequenze sulla parete bronchiale, in grado di ridurre del 30-50% il volume del muscolo liscio delle vie aeree, il cui volume risulta aumentato nei pazienti asmatici.

Nel gruppo di pazienti affetti da asma grave non controllato, può essere considerata una alternativa terapeutica innovativa, la termoplastica bronchiale (TB).

Alcuni pazienti, affetti da asma grave, spesso manifestano una broncostrizione eccessiva delle vie aeree, parte integrante di un attacco d'asma. La riduzione del muscolo liscio, dunque, contribuisce a ridurre la capacità di costrizione delle vie aeree e di conseguenza riduce la frequenza e la gravità dei sintomi dell'asma⁴⁰.

Il sistema di TB è composto da due componenti:

1. Il catetere per TB (Figura 4) dispositivo monouso disegnato per essere condotto attraverso il canale di lavoro di un broncoscopio standard.
2. Il controller per TB progettato per generare energia

a radiofrequenza secondo un set di parametri e algoritmi di controllo. Questo consente di generare, con la corretta intensità e durata, l'energia termica sufficiente a ridurre la massa di muscolo liscio, limitando l'impatto a lungo termine sui tessuti circostanti.

Il trattamento di TB viene eseguito durante una procedura broncoscopica attraverso l'impiego di un broncoscopio flessibile – può essere impiegato da solo o con l'ausilio di un broncoscopio rigido. Il catetere del sistema giunge nelle vie aeree da trattare attraverso il canale operativo del broncoscopio.

Il basket di elettrodi, posizionato sulla punta del catetere, è in grado di allargarsi fino ad entrare a contatto con le pareti della via aerea target. Al fine di scaldare le pareti del muscolo liscio, il basket espanso genera energia termica controllata per un massimo di 10 secondi. È necessario procedere sistematicamente nella zona da trattare muovendosi dalle vie aeree più distali a quelle più prossimali erogando una serie di applicazioni contigue di energia termica (5 mm di lunghezza ognuna) per trattare tutto il tratto delle vie aeree accessibili con il broncoscopio (Figura 5).

Tutta la seduta di trattamento, che può durare circa un'ora, è condotta su un paziente tenuto in uno stadio di moderata sedazione o in anestesia generale (secondo sensibilità di medico e paziente).

Un trattamento di termoplastica bronchiale prevede in genere tre sedute, distanziate tra loro di almeno tre settimane^{40 41}.

Nel periodo immediatamente successivo alla TB il paziente potrebbe risentire di un atteso incremento e peggioramento dei sintomi respiratori. Questi eventi si possono manifestare entro un giorno dal trattamento e normalmente si risolvono con cure standard entro pochi giorni, come confermato dagli studi e dalla pratica clinica⁴³.

I pazienti idonei al trattamento devono soddisfare i seguenti criteri:

- diagnosi di asma confermata da spirometria, test

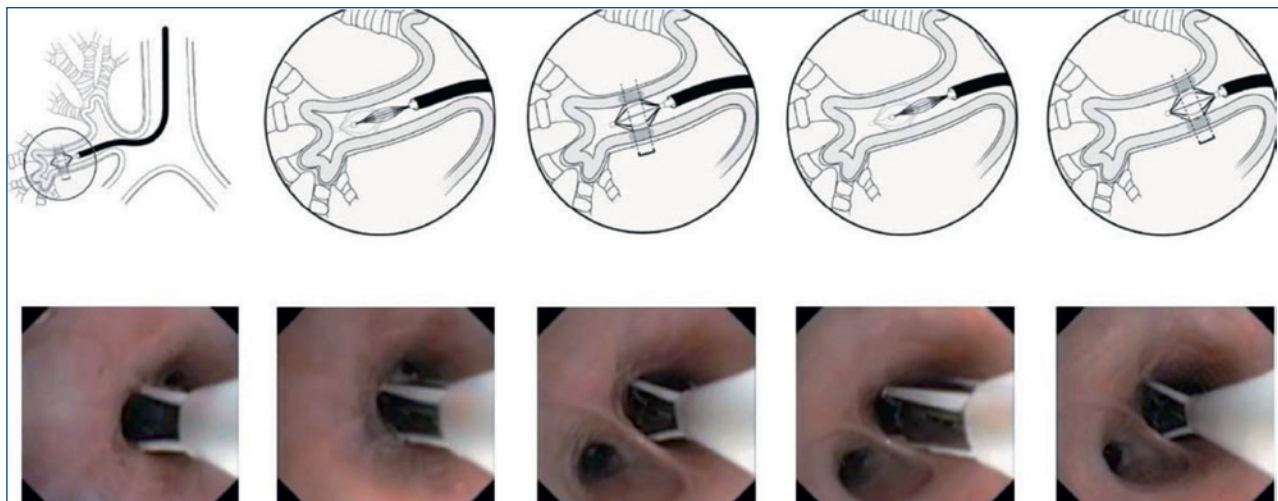


Figura 5. Fasi di attivazione della TB con catetere Alair.

di broncodilazione, test di iperreattività bronchiale, alta variabilità del PEF o FEV₁ nel tempo;

- asma severo/moderato e scarsamente controllato, nonostante un livello di trattamento step 4 secondo linee Guida GINA¹;
- aderenza alla terapia medica;
- completa valutazione e trattamento delle comorbidità o fattori aggravanti dell'asma.

Controindicazioni alla procedura sono rappresentate da persistente grave ostruzione bronchiale (FEV₁ < 50% del teorico) e altre malattie o condizioni gravi.

Check list per la selezione del paziente candidato alla termoplastica bronchiale:

- età compresa tra 18 e 65 anni;
- asma non controllato e/o frequenti esacerbazioni (> 2 anno);
- paziente in terapia con corticosteroidi per via inalatoria associato a uno o più farmaci (LABA, antileucotrieni, teofillina);
- asma bronchiale confermato da test funzionali;
- buona aderenza alla terapia;
- assenza di pacemaker, defibrillatori interni o altri dispositivi elettrici impiantabili.

Dopo trattamento di termoplastica non sono stati riscontrati eventi gravi, quali pneumotorace, intubazione, ventilazione meccanica, aritmie, morte. C'è tuttavia la possibilità di riacutizzazione asmatica e di temporaneo peggioramento dei sintomi dopo la procedura.

Ad oggi, sono stati condotti un totale di cinque studi clinici in diversi Paesi con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della TB; quattro di questi studi sono stati condotti su pazienti con asma moderato/severo, tre sono stati randomizzati e controllati⁴⁰⁻⁴⁴.

In conclusione, il trattamento di TB ha un eccellente profilo di sicurezza nel lungo termine dimostrato attraverso un follow-up a 5 anni⁴⁴. A due anni dal trattamento è stato dimostrato un persistente beneficio degli effetti della terapia evidenziato dalla riduzione del numero di esacerbazioni (meno 32%), accessi in PS (meno 84%) e giorni di lavoro/scuola persi (riduzione del 66%), nessun peggioramento del FEV₁⁴⁴.

Bibliografia

- 1 Jameson JL, Longo DL. *Precision medicine-personalized, problematic, and promising*. N Engl J Med 2015;372:2229-34.
- 2 Strong MS, Jako GJ, Polanyi T, Wallace RA. *Laser surgery in the aerodigestive tract*. Am J Surg 1973;126:529-33.
- 3 Minnich DJ, Bryant AS, Dooley A, Cerfolio RJ. *Photodynamic laser therapy for lesions in the airway*. Ann Thorac Surg 2010;89:1744-8.
- 4 III consensus conference. *Protocolli operativi in Pneumologia interventistica*. Bologna 2006.
- 5 Dutau H, Toutblanc B, Lamb C, et al. *Use of the Dumon Y-stent in the management of malignant disease involving the carina: a retrospective review of 86 patients*. Chest 2004;126:951-8.
- 6 Saito Y, Minami K, Kobayashi M, et al. *New tubular bioabsorbable knitted airway stent: biocompatibility and mechanical strength*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:161-7.

- 7 Novotny L, Crha M, Rauser P, et al. *Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model*. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:437-44.
- 8 Serio P, Fainardi V, Leone R, et al. *Tracheobronchial obstruction: follow-up study of 100 children treated with airway stenting*. J Cardiothorac Surg 2014;45:100-9.
- 9 Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. *Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients*. Chest 1996;110:1536-42.
- 10 Seaman JC, Musani AI. *Endobronchial ablative therapies*. Clin Chest Med 2013;34:417-25.
- 11 Han CC, Parasetyo D, Wright GM. *Endobronchial palliation using Nd:YAG laser is associated with improved survival when combined with multimodal adjuvant treatments*. J Thorac Oncol 2007;2:59-64.
- 12 World Health Organisation. *Burden of COPD*. www.who.int/respiratory/copd/burden/en/ (last accessed on 9 September 2014).
- 13 Celli BR, Cote CG, Marin MJ, et al. *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
- 14 Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. *Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema*. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:1319-29.
- 15 Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. *Novel endoscopic approaches to treating chronic obstructive pulmonary disease and emphysema*. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:609-15.
- 16 Aljuri N, Freitag L. *Validation and pilot clinical study of a new bronchoscopic method to measure collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction*. J Appl Physiol 2009;106:774-83.
- 17 Fessler HE. *Collateral damage assessment for endobronchial lung volume reduction*. J Appl Physiol 2009;106:755-6.
- 18 Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. *Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema*. Lancet 2003;361:931-3.
- 19 Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, et al. *The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study*. Chest 2003;124:1073-80.
- 20 Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al., for the VENT Study Research Group. *A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema*. N Engl J Med 2010;363:1233-44.
- 21 Herth FJ, Noppen M, Valipor A, et al. International VENT Study Group. *Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort*. Eur Respir J 2012;39:1334-42.
- 22 Klooster K, ten Hacken N, Hartman J, et al. *Endobronchial valve treatment versus standard medical care in patients with emphysema without interlobar collateral ventilation (the STELVIO trial)*. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:A6312.
- 23 Gompelmann D, Herth JF, Heussel CP, et al. *Pneumothorax nach endoskopischer Ventiltherapie*. Pneumologie 2014;68(S1):V454.
- 24 Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A, et al. *Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe Spigot*. J Bronchol 2003;10:264-7.
- 25 Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. *Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study*. Ther Adv Respir Dis 2010;4:225-31.
- 26 Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al. *Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema*. Chest 2012;142:574-82.

- ²⁷ Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. *Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial*. *Lancet Respir Med* 2013;1:233-40.
- ²⁸ Deslee G, Klooster K, Hetzel M. *Lung volume reduction coil treatment for patient with severe emphysema: a European multicentre trial*. *Thorax* 2014;69:980-6.
- ²⁹ Konyogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D. *Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral complete fissures: a six month follow-up*. *Respiration* 2014;88:52-60.
- ³⁰ Gompelmann D, Eberhardt R, Ernst A, et al. *The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation in patients with emphysema*. *Respiration* 2013;86:324-31.
- ³¹ Snell GI, Hopkins P, Westall G, et al. *A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy*. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1993-8.
- ³² Snell G, Herth FJ, Hopkins P, et al. *Bronchoscopic thermal vapor ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema*. *Eur Respir J* 2012;39:1326-33.
- ³³ Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, et al. *Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema*. *Respiration* 2012;83:400-6.
- ³⁴ Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, et al. *Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:771-8.
- ³⁵ Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, et al. *Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:791-8.
- ³⁶ Herth F, Gompelmann D, Stanzel F, et al. *Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AerisSeal®)*. *Respiration* 2011;82:36-45.
- ³⁷ Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- ³⁸ Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. *Asthma severity and medical resource utilization*. *Eur Respir J* 2004;23:723-9.
- ³⁹ Menzella F, Facciolo N, Piro R, et al. *Clinical and pharmacoeconomic aspects of omalizumab: a 4-year follow-up*. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:87-95.
- ⁴⁰ Cox PG, Miller J, Mitzner W, et al. *Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations*. *Eur Resp J* 2004;24:659-3.
- ⁴¹ Cox G, Miller JD, McWilliams A, et al. *Bronchial thermoplasty for asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
- ⁴² Cox G, Miller J, Goodwin S, et al. *Long-term follow-up of bronchial thermoplasty for asthma: safety results at 5 years*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:A567.
- ⁴³ Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. *Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial*. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
- ⁴⁴ Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. *Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial*. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.