

Módulo 1 - Leitura 2 - Avaliação Fisiológica do Paciente Com Câncer de Pulmão Sendo Considerado para Cirurgia Resseccional

CHEST Supplement

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES

**Diagnóstico e Manejo do Câncer de Pulmão,
3ª ed: Diretrizes de Prática Clínica Baseadas em Evidências da American College of Chest Physicians**

*Alessandro Brunelli, MD, FCCP; Anthony W. Kim, MD, FCCP; Kenneth I. Berger, MD, FCCP;
e Doreen J. Addrizzo-Harris, MD, FCCP*



Contexto

Esta seção das diretrizes tem como objetivo fornecer uma abordagem baseada em evidências para a avaliação fisiológica pré-operatória de um paciente considerado para ressecção cirúrgica do câncer de pulmão.

Métodos: As diretrizes atuais e a literatura médica aplicável a essa questão foram identificadas por meio de pesquisa informatizada e avaliadas usando métodos padronizados. As recomendações foram elaboradas usando a abordagem descrita pelo Comitê de Supervisão das Diretrizes.

Resultados: A avaliação fisiológica pré-operatória deve começar com uma avaliação cardiovascular e espirometria para medir o FEV1 e a capacidade de difusão para monóxido de carbono (DLCO). As funções pulmonares pós-operatórias previstas (PPO) devem ser calculadas. Se os valores de % PPO FEV1 e % PPO DLCO forem ambos superiores a 60%, o paciente é considerado de baixo risco para ressecção anatômica do pulmão, e nenhum teste adicional é indicado. Se o % PPO FEV1 ou % PPO DLCO estiverem entre 60% e 30% do previsto, um teste de exercício de baixa tecnologia deve ser realizado como teste de triagem. Se o desempenho no teste de exercício de baixa tecnologia for satisfatório (subida de escadas com altitude superior a 22 m ou distância percorrida no teste de caminhada do tipo "shuttle" superior a 400 m), os pacientes são considerados de baixo risco para ressecção anatômica. Um teste de exercício cardiopulmonar é indicado quando o % PPO FEV1 ou % PPO DLCO (ou ambos) forem inferiores a 30% ou quando o desempenho no teste de subida de escadas ou no teste de caminhada do tipo "shuttle" não for satisfatório. Um consumo de oxigênio de pico (O2pico) inferior a 10 mL/kg/min ou 35% do previsto indica alto risco de mortalidade e incapacidade a longo prazo para ressecção anatômica importante. Por outro lado, um O2pico superior a 20 mL/kg/min ou 75% do previsto indica baixo risco.

Conclusões: Uma cuidadosa avaliação fisiológica pré-operatória é útil para identificar pacientes com risco aumentado na ressecção padrão do câncer de pulmão e para permitir uma decisão informada pelo paciente sobre a abordagem terapêutica adequada para tratar seu câncer de pulmão. Essa avaliação de risco pré-operatório deve ser colocada no contexto de que a cirurgia para o câncer de pulmão em estágio inicial é o tratamento atualmente mais eficaz para esta doença.

CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e166S–e190S

Abreviações: ACCP 5 American College of Chest Physicians; CPET 5 teste de exercício cardiopulmonar; DLCO 5 capacidade de difusão para monóxido de carbono; ERS 5 European Respiratory Society; ESTS 5 European Society of Thoracic Surgeons; LVRS 5 cirurgia de redução de volume pulmonar; PICO 5 população, intervenção, grupo de comparação ou controle, resultado; % PPO 5 percentual previsto pós-

operatório; PPO 5 previsto pós-operatório; RCRI 5 índice de risco cardíaco revisado; STS 5 Society of Thoracic Surgeons; SWT 5 teste de caminhada tipo "shuttle"; ThRCRI 5 índice de risco cardíaco revisado torácico; VATS 5 cirurgia torácica assistida por vídeo; O2max 5 consumo máximo de oxigênio; O2pico 5 consumo de oxigênio de pico.

Resumo das Recomendações

2.6.1. Em pacientes com câncer de pulmão que são potenciais candidatos para ressecção cirúrgica curativa, é recomendado que sejam avaliados por uma equipe multidisciplinar, que inclui um cirurgião torácico especializado em câncer de pulmão, oncologista médico, oncologista radioterápico e pneumologista (Grau 1C).

2.6.2. Em pacientes idosos com câncer de pulmão que são potenciais candidatos para ressecção cirúrgica curativa, é recomendado que sejam completamente avaliados, independentemente da idade (Grau 1C).

2.6.3. Em pacientes com câncer de pulmão que estão sendo considerados para cirurgia e apresentam risco cardiovascular perioperatório aumentado, é recomendada uma avaliação cardiológica pré-operatória, com posterior manejo de acordo com as diretrizes cardiológicas existentes para cirurgias não cardíacas (Grau 1C).

3.1.1.1. Em pacientes com câncer de pulmão que estão sendo considerados para cirurgia, é recomendado que tanto o FEV1 quanto a capacidade de difusão para monóxido de carbono (DLCO) sejam medidos em todos os pacientes, e que tanto o FEV1 previsto pós-operatório (PPO) quanto o DLCO PPO sejam calculados (Grau 1B).

Manuscrito recebido em 24 de setembro de 2012; revisão aceita em 30 de novembro de 2012.

Afiliações: Da Divisão de Cirurgia Torácica (Dr. Brunelli), Ospedali Riuniti, Ancona, Itália; da Seção de Cirurgia Torácica (Dr. Kim), Escola de Medicina da Universidade de Yale, New Haven, CT; do Departamento de Medicina (Dr. Berger); e da Divisão de Medicina Pulmonar, Medicina de Cuidados Intensivos e Medicina do Sono (Dr. Addrizzo-Harris), Escola de Medicina da Universidade de Nova York, Nova York, NY.

Financiamento/Patrocinadores: O processo geral para o desenvolvimento dessas diretrizes, incluindo questões relacionadas ao financiamento e a conflitos de interesse, está descrito no artigo de metodologia. 1 O desenvolvimento destas diretrizes foi apoiado principalmente pelo American College of Chest Physicians. A conferência sobre diretrizes para câncer de pulmão foi

apoiada em parte por uma concessão da Lung Cancer Research Foundation. A publicação e disseminação das diretrizes foram apoiadas em parte por uma concessão educacional independente de 2009 da Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Grades de COI refletindo os conflitos de interesse que estavam em vigor na data da conferência e votação estão disponíveis nos materiais suplementares online.

Aviso Legal: As diretrizes do American College of Chest Physician têm o propósito de fornecer informações gerais apenas, não constituem aconselhamento médico e não substituem o atendimento médico profissional e o aconselhamento médico, que sempre devem ser buscados para qualquer condição médica. O aviso legal completo para estas diretrizes pode ser acessado em

<http://dx.doi.org/10.1378/chest.1435S1>

Correspondência para: Doreen J. Addrizzo-Harris, MD, FCCP, Tisch Hospital, Divisão de Medicina Pulmonar, Medicina de Cuidados Intensivos e Medicina do Sono, Escola de Medicina da Universidade de Nova York, 550 First Ave, Nova York, NY 10016; e-mail: Doreen.addrizzo@nyumc.org

*© 2013 American College of Chest Physicians. A reprodução deste artigo é proibida sem permissão por escrito do American College of Chest Physicians. Consulte online para mais detalhes.
DOI: 10.1378/chest.12-2395*

3.2.1.1. Em pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia, se tanto o FEV1 PPO quanto o DLCO PPO forem maiores que 60% do previsto, não são recomendados mais testes (Grau 1C).

Observação: Valores de ambos FEV1 PPO e DLCO PPO acima de 60% indicam baixo risco de morte perioperatória e complicações cardiopulmonares após ressecção, incluindo pneumonectomia.

3.2.1.2. Em pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia, se tanto o FEV1 PPO quanto o DLCO PPO forem menores que 60% do previsto e ambos estiverem acima de 30% do previsto, é recomendado realizar um teste de exercício de baixa tecnologia (subida de escada ou teste de caminhada do tipo "shuttle" [SWT]) (Grau 1C).

3.2.1.3. Em pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia, com um FEV1 PPO menor que 30% do previsto ou um DLCO PPO menor que 30% do previsto, é recomendado realizar um teste formal de exercício cardiopulmonar (CPET) com medição do consumo máximo

de oxigênio (O₂máx) (Grau 1B).

Observação: Um FEV1 PPO menor que 30% do previsto ou um DLCO PPO menor que 30% do previsto indicam um risco aumentado de morte perioperatória e complicações cardiopulmonares com ressecção anatômica do pulmão.

3.9.1. Em pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia que caminham menos de 25 "shuttles" (ou menos de 400 m) no SWT ou sobem menos de 22 m em um teste de subida de escada limitado pelos sintomas, é recomendado realizar um CPET formal com medição do O₂máx (Grau 1C).

Observação: Caminhar menos de 25 "shuttles" (ou menos de 400 m) no SWT ou subir menos de 22 m em um teste de subida de escada limitado pelos sintomas sugere um risco aumentado de morte perioperatória e complicações cardiopulmonares com ressecção anatômica do pulmão.

3.9.2. Em pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia e com um O₂máx inferior a 10 mL/kg/min ou menos de 35% do previsto, é recomendado aconselhá-los sobre cirurgia minimamente invasiva, ressecções sublobares ou opções de tratamento não operatório para o câncer de pulmão (Grau 1C).

Observação: Um O₂máx inferior a 10 mL/kg/min ou menos de 35% do previsto indica um alto risco de morte perioperatória e complicações cardiopulmonares com ressecção anatômica importante através de toracotomia.

Observação: Para valores de O₂máx na faixa de 10 a 15 mL/kg/min, é esperado um risco aumentado de mortalidade. No entanto, os dados são menos definitivos para tomar decisões nesse intervalo. Portanto, é importante considerar outros fatores, como FEV1 PPO e DLCO, bem como as comorbidades do paciente, ao tomar decisões baseadas apenas nesses valores.

6.1.1. Em pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia e que passam por terapia neoadjuvante, sugere-se que sejam realizados testes de função pulmonar repetidos com capacidade de difusão após a conclusão da terapia neoadjuvante (Grau 2C).

7.4.1. Em pacientes com câncer de pulmão em uma área de enfisema do lobo superior que são candidatos à cirurgia de redução de volume pulmonar (LVRS), sugere-se a realização de LVRS combinada com a ressecção do câncer de pulmão (Grau 2C).

7.4.2. Em todos os pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia que são fumantes ativos, é recomendado o tratamento da dependência de tabaco (Grau 1C).

Observação: A cessação do tabagismo está associada a benefícios de curto prazo no período perioperatório e a benefícios de sobrevivência a longo prazo (consulte também recomendações específicas no capítulo 6, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3).

7.4.3. Em pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia e considerados de alto risco (conforme definido pelo algoritmo funcional proposto, ou seja, FEV1 PPO ou DLCO PPO abaixo de 60% e O2máx abaixo de 10 mL/kg/min ou menos de 35%), é recomendada a reabilitação pulmonar pré-operatória ou pós-operatória (Grau 1C).

A cirurgia é a melhor opção para a cura em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial, mas muitos tumores potencialmente ressecáveis ocorrem, geralmente devido ao tabagismo, em indivíduos com função pulmonar anormal. Esses pacientes podem apresentar risco aumentado tanto para complicações perioperatórias imediatas quanto para incapacidade a longo prazo após a ressecção cirúrgica com intenção curativa de seu câncer de pulmão. O tabagismo também predispõe esses pacientes a outras condições comórbidas, especificamente doença cardiovascular aterosclerótica, o que aumenta ainda mais o risco perioperatório. Portanto, ao considerar se um paciente deve se submeter à ressecção cirúrgica com intenção curativa do câncer de pulmão, o possível risco perioperatório de curto prazo devido a doenças cardiorrespiratórias comórbidas e o risco de incapacidade pulmonar a longo prazo devem ser equilibrados em relação ao possível risco de redução na sobrevida se for escolhida uma estratégia de tratamento oncológico subótima.

A tarefa da avaliação fisiológica pré-operatória é identificar pacientes com risco aumentado tanto para complicações perioperatórias quanto para incapacidade a longo prazo após a ressecção cirúrgica do câncer de pulmão, utilizando os testes menos invasivos possíveis, e avaliar a magnitude desse risco. Essa avaliação permite aconselhar o paciente sobre opções de tratamento e riscos, de modo que uma decisão informada possa ser tomada. A identificação de pacientes em risco elevado pela avaliação fisiológica pré-operatória também fornece uma base para o desenvolvimento de intervenções para reduzir o risco de complicações perioperatórias e incapacidade pulmonar a longo prazo resultantes da ressecção cirúrgica com intenção curativa do câncer de pulmão.

1.0 Métodos

O objetivo deste artigo é atualizar recomendações anteriores sobre a avaliação fisiológica pré-operatória de pacientes com câncer de pulmão que estão sendo considerados para cirurgia com intenção curativa. 2,3 Um processo formal foi seguido. O editor do tópico e o comitê de redação elaboraram questões de evidência usando um formato de população, intervenção, grupo de comparação ou controle, resultado (PICO) sempre que possível. Essas questões PICO podem ser acessadas nos materiais suplementares online de cada artigo onde foram desenvolvidas. Os

resultados foram restritos àqueles que são importantes para o paciente, não apenas focados em pesquisa. Foram realizadas buscas por evidências clínicas relevantes, principalmente na forma de pesquisas originais ou revisões sistemáticas. As pesquisas originais incluíram todos os níveis de evidência (ensaios clínicos randomizados, bem como estudos observacionais), desde que tenham sido publicados em revistas revisadas por pares, que era o limite mínimo.

As questões PICO então informaram as estratégias de busca, que estão disponíveis mediante solicitação. O comitê de redação conduziu suas pesquisas bibliográficas no PubMed, Google Scholar e Scopus. As buscas não foram limitadas pela data de publicação; no entanto, a maioria abrangeu o período de 2005 até o presente. As referências da segunda edição das Diretrizes de Câncer de Pulmão do American College of Chest Physicians (ACCP) foram usadas para a maioria dos artigos escritos antes de 2005.

As recomendações foram desenvolvidas pelo comitê de redação, classificadas por um método padronizado (consulte o artigo de Lewis et al, 1 "Metodologia para Diretrizes de Câncer de Pulmão", nas Diretrizes de Câncer de Pulmão da ACCP), e foram revisadas por todos os membros do Painel de Câncer de Pulmão e da Rede de Oncologia Torácica antes da aprovação pelo Comitê de Supervisão das Diretrizes e pelo Conselho de Regentes da ACCP.

Embora inúmeras revisões tenham sido publicadas sobre a avaliação de risco pré-operatório de pacientes com câncer de pulmão que estão sendo considerados para ressecção cirúrgica com intenção curativa, 4-9 a maioria das diretrizes disponíveis sobre o manejo do câncer de pulmão de células não pequenas não aborda o processo de avaliação pré-operatória. 10-16 A British Thoracic Society, 17 a ACCP 3 e a European Respiratory Society (ERS) em conjunto com a European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) 18 forneceram duas diretrizes com recomendações específicas sobre as etapas necessárias para avaliar o risco pré-operatório. As recomendações dessas diretrizes seguem uma abordagem semelhante, baseando-se em testes fisiológicos para estimar o risco perioperatório e o efeito da ressecção na função pulmonar pós-operatória.

2.0 Questões Gerais Relacionadas ao Risco

2.1 Equipe Multidisciplinar

Pacientes com câncer de pulmão que são atendidos por um médico com experiência no tratamento dessa doença são mais propensos a obter confirmação histológica do câncer de pulmão e encaminhamento para tratamento potencialmente curativo. A avaliação por uma equipe multidisciplinar, que inclui um cirurgião torácico especializado em câncer de pulmão, um oncologista clínico, um oncologista radioterapeuta e um pneumologista, como é prática em muitos países atualmente, é importante na avaliação do risco e benefício da cirurgia com intenção curativa. A contribuição multidisciplinar é especialmente útil em pacientes que são candidatos

marginais à cirurgia, como base para discutir o procedimento cirúrgico proposto e as opções de tratamento com o paciente e a família apropriada ou representantes legais.

Dois dos oito estudos comparativos incluídos em uma revisão sistemática ²¹ relataram melhora na sobrevida em pacientes avaliados por uma equipe multidisciplinar (em pacientes inoperáveis e em pacientes idosos, respectivamente). ^{22,23} Embora os outros estudos não tenham encontrado diferença na sobrevida, três relataram taxas de ressecção aumentadas ^{24,25} e dois relataram taxas aumentadas de quimioterapia ou radioterapia. ^{22,23} Achados semelhantes foram observados nos dois relatórios observacionais mais recentes, que mostraram que a avaliação por uma equipe multidisciplinar estava associada a padrões de prática aprimorados (ou seja, diagnóstico patológico, recebimento de quimioterapia ou radioterapia, estadiamento completo, adesão às diretrizes e intervalo menor entre o diagnóstico e o tratamento). ^{26,27}

2.2 Limites de Risco

Ao apresentar a opção de terapia cirúrgica com intenção curativa a um paciente com câncer de pulmão, é importante reconhecer que a avaliação de risco é um processo complexo. Os riscos relacionados à ressecção cirúrgica padrão para o câncer de pulmão (lobectomia ou remoção de tecido pulmonar em maior quantidade) incluem morbidade e mortalidade perioperatórias e incapacidade funcional a longo prazo. As circunstâncias individuais do paciente aumentam ou diminuem os riscos da ressecção cirúrgica padrão. Neste guia, o efeito sobre a mortalidade perioperatória, morbidade, status funcional residual e qualidade de vida com a ressecção curativa do câncer de pulmão para várias anormalidades fisiológicas é extrapolado a partir de dados publicados. No entanto, a preferência do paciente quanto ao risco cirúrgico máximamente aceitável (por exemplo, a taxa de mortalidade acima da qual o paciente não aceitaria o procedimento) também deve ser explorada. Abordagens matemáticas, baseadas em técnicas de análise de decisão, têm sido úteis para descrever conceitualmente a interação entre o risco e a preferência do paciente, mas não são rotineiramente usadas no cuidado de pacientes individuais. ²⁸ O uso de cirurgia torácica minimamente invasiva e ressecções anatômicas sublobares (segmentectomia), sempre que tecnicamente e oncológicamente viáveis, deve ser considerado ao discutir o risco da cirurgia com o paciente. Na verdade, ambas as técnicas têm demonstrado reduzir substancialmente o risco perioperatório e o impacto fisiológico e fornecer resultados oncológicos comparáveis ou até superiores. O médico responsável também deve considerar e discutir alternativas de tratamento não cirúrgico, como radioterapia convencional, radioterapia estereotáxica e ablação por radiofrequência, se o risco da cirurgia for considerado inaceitavelmente alto tanto pelo cirurgião quanto pelo paciente.

2.3 Idade

A prevalência do câncer de pulmão aumenta com a idade. Na América do Norte, estima-se que a prevalência do câncer de pulmão aumente de 14 por 100.000 habitantes aos 40 anos para 477

por 100.000 habitantes aos 70 anos para homens. Para mulheres, aumenta de 16 por 100.000 habitantes aos 40 anos para 342 por 100.000 habitantes aos 70 anos. Aproximadamente 30% a 35% dos candidatos à ressecção pulmonar para câncer de pulmão têm mais de 70 anos, conforme relatado nos bancos de dados mais recentes da cirurgia torácica geral da Sociedade de Cirurgiões Torácicos (STS) e da Sociedade Europeia de Cirurgiões Torácicos (ESTS). Embora a idade tenha sido tradicionalmente considerada um fator de risco, as diretrizes mais recentes enfatizam que a idade por si só não é uma contraindicação à cirurgia. O aumento do risco cirúrgico, que pode ser observado em pacientes idosos, provavelmente é uma função das comorbidades subjacentes. Nesse sentido, as diretrizes da ERS-ESTS recomendam que a aptidão cardiopulmonar de pacientes idosos com câncer de pulmão seja totalmente avaliada, sem preconceitos em relação à idade. Uma recomendação semelhante foi proposta pela Força-Tarefa de Idosos da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer e pelo Grupo de Câncer de Pulmão, e pela Sociedade Internacional de Oncologia Geriátrica em um parecer de especialistas conjunto. Eles aconselharam que a cirurgia nos estágios iniciais da doença não seja descartada apenas com base na idade cronológica.

Fatores como o estágio do tumor, a expectativa de vida do paciente, o estado funcional e a presença de comorbidades subjacentes devem ser levados em consideração no processo de tomada de decisão cirúrgica. A seleção cuidadosa de pacientes com avaliação pré-operatória é obrigatória e pode melhorar significativamente os resultados. Evidências 30-40 mostraram que, para pacientes com mais de 80 anos, a mortalidade média relatada varia entre 0% e 9%; no entanto, deve-se ter em mente que na maioria das séries a operação mais frequente foi a lobectomia ou ressecções sublobares. Pacientes muito idosos têm taxas reduzidas de ressecção 40-42 e são submetidos com mais frequência a ressecções sublobares em vez de lobectomia. A sobrevida relativa a longo prazo de pacientes muito idosos parece ser comparável à de pacientes mais jovens em alguns estudos, 34,40,42, mas não em outros, nos quais a sobrevida em pacientes com mais de 80 anos foi mais curta do que em pacientes mais jovens. 41,43,44 Em geral, a sobrevida de 5 anos relatada em pacientes muito idosos varia. Em pacientes com câncer de pulmão no estágio I após ressecção pulmonar, a sobrevida de 5 anos varia entre 50% e 60%. 35,36,38,41,42,45-47

Risco Cardiovascular

Pacientes com câncer de pulmão são predispostos à doença cardiovascular aterosclerótica devido ao tabagismo, e a prevalência de doença arterial coronariana subjacente é de cerca de 11% a 17%. 48,49 O risco de complicações cardíacas pós-operatórias graves, incluindo isquemia miocárdica, edema pulmonar, fibrilação ventricular ou parada cardíaca primária, bloqueio cardíaco completo e morte relacionada a problemas cardíacos, 50 é de cerca de 2% a 3% após a ressecção pulmonar. 48,49 Como consequência, uma avaliação pré-operatória de risco cardiovascular deve ser realizada. As diretrizes recomendam o uso de escores de risco cardíaco

como uma ferramenta de triagem para selecionar pacientes que precisam de testes cardiológicos pré-operatórios especializados antes de prosseguir com o procedimento cirúrgico. A American Heart Association/American College of Cardiology 51 e as diretrizes da European Society of Cardiology/European Society of Anesthesiology 52 recomendam o índice de risco cardíaco revisado (RCRI) 50 como a ferramenta de pontuação de risco preferida para avaliar o risco cardíaco em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos não cardíacos. Da mesma forma, a força-tarefa conjunta ERS/ESTS sobre aptidão para tratamento radical de pacientes com câncer de pulmão 18 endossou essas recomendações e propôs um algoritmo cardiológico que incorpora esse sistema de pontuação como instrumento preliminar de triagem.

No entanto, o RCRI foi originalmente derivado de uma população cirúrgica mista, incluindo apenas uma minoria de pacientes submetidos à cirurgia torácica. Por esse motivo, esse sistema de pontuação foi recalibrado em uma população de ressecção pulmonar, 48 e o escore recalibrado (definido como índice de risco cardíaco torácico [ThRCRI]) foi validado em populações externas, mostrando boa capacidade de discriminação. 48,53 Ao usar o algoritmo cardiológico como etapa preliminar na avaliação funcional do candidato à ressecção pulmonar, parece aconselhável substituir o RCRI tradicional pelo ThRCRI mais específico e recentemente revisado (Figura 1). Em resumo, pacientes com ThRCRI > 1,5 ou qualquer condição cardíaca que exija medicação ou uma condição cardíaca recém-suspeita ou tolerância limitada ao exercício (incapacidade de subir dois lances de escada) devem ser encaminhados para uma consulta cardiológica. Testes não invasivos e tratamentos, de acordo com as diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology 51,54, devem ser indicados para esses pacientes (Figura 1). Por outro lado, intervenções cardíacas agressivas devem ser reservadas apenas para pacientes que necessitam delas, independentemente da cirurgia, mas intervenções específicas para cirurgia têm benefício limitado. Por exemplo, a revascularização coronária profilática não demonstrou reduzir o risco. 55,56 Além disso, o

No entanto, a necessidade de terapia antiplaquetária agressiva, que é recomendada por aproximadamente 6 semanas após angioplastia coronária e/ou implante de stent de metal nu e por mais de 1 ano após um stent farmacológico, pode representar um grande desafio cirúrgico, 57 embora evidências tenham mostrado que pacientes que estão recebendo clopidogrel e que têm um stent coronariano colocado podem passar com segurança por cirurgia torácica geral sem aumento do risco de sangramento e com redução do risco de infarto do miocárdio perioperatório em comparação com os pacientes de controle submetidos à cirurgia sem terapia antiplaquetária. 58

Os bloqueadores beta são comumente usados para reduzir o infarto do miocárdio perioperatório. 59,60 No entanto, um ensaio clínico randomizado demonstrou que os regimes de bloqueadores beta comumente usados aumentam o risco de acidente vascular cerebral, presumivelmente devido à bradicardia e hipotensão, e podem aumentar a mortalidade global. 61 Portanto, não recomendamos o início de uma nova terapia com bloqueadores beta perioperatórios em pacientes com doença cardíaca isquêmica, mas favorecemos a continuação dos bloqueadores

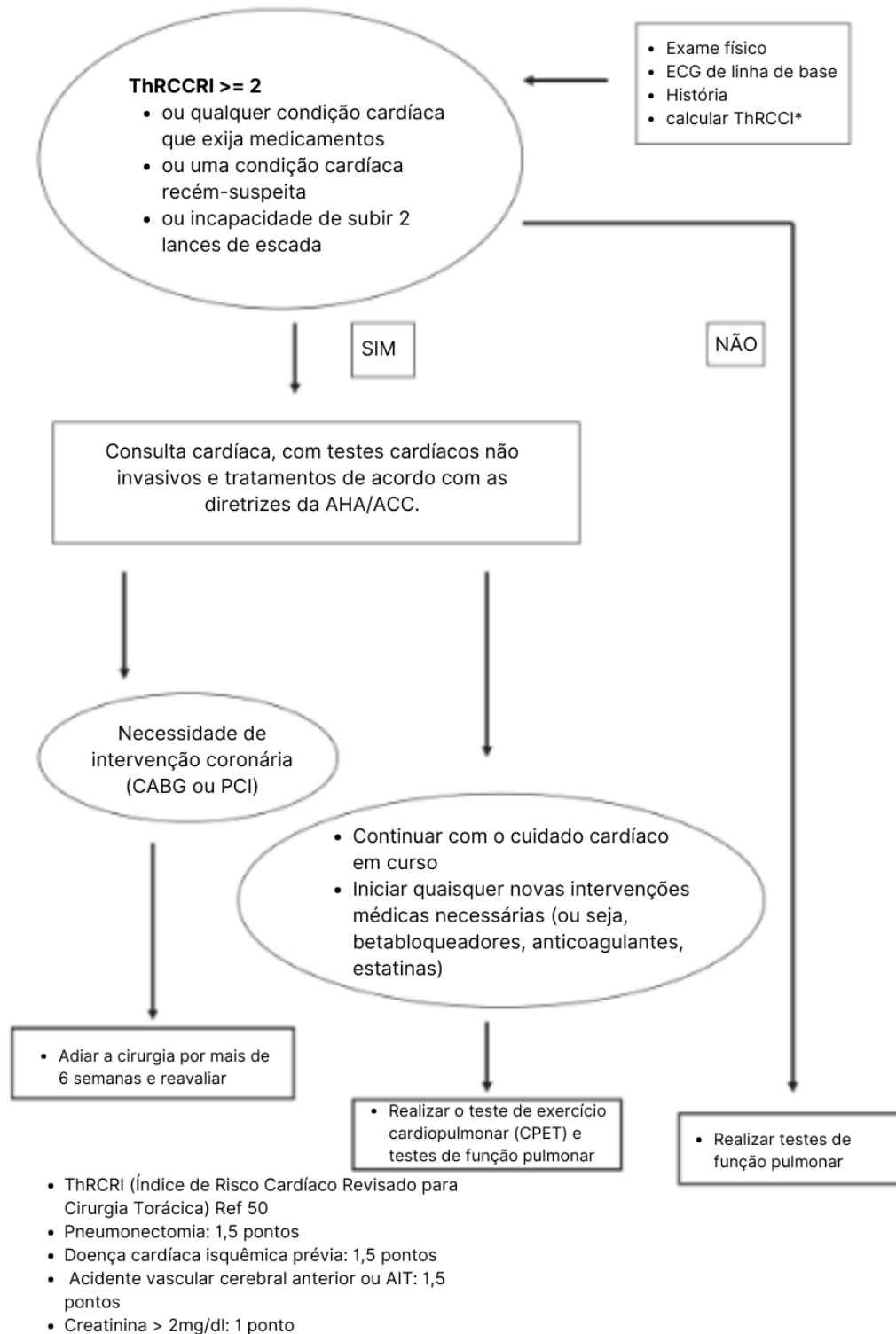
beta em pacientes que já os estão tomando. Os bloqueadores beta podem ser benéficos como nova terapia apenas em pacientes com risco muito elevado, nos quais seus benefícios cardioprotetores podem superar os efeitos bradicárdicos e hipotensivos. 62

O teste de exercício cardiopulmonar (CPET) tem sido proposto como uma ferramenta útil para detectar tanto a isquemia miocárdica induzida por exercício quanto a isquemia miocárdica oculta, com uma acurácia diagnóstica semelhante à de um estudo de perfusão miocárdica tomográfica computadorizada de fóton único 63-65 e superior ao teste de estresse ECG padrão. 66 Várias variáveis obtidas durante o CPET, incluindo o consumo de oxigênio em relação à frequência cardíaca e à taxa de trabalho, fornecem padrões consistentes e quantitativos de respostas fisiológicas anormais ao exercício graduado quando a disfunção do ventrículo esquerdo é causada pela isquemia miocárdica. Por esse motivo, o CPET pode ser proposto como um teste não invasivo para detectar e quantificar defeitos de perfusão miocárdica em pacientes com risco aumentado de doença arterial coronariana. Na verdade, além de fornecer informações sobre a presença e gravidade da isquemia miocárdica, ele fornecerá dados sobre o consumo máximo de oxigênio (O_2 pico), um parâmetro que tem sido associado ao resultado pós-operatório (veja o parágrafo sobre CPET). Portanto, recomendamos a encaminhamento de pacientes com histórico cardíaco positivo e risco cardíaco aumentado para um CPET para definir melhor a reserva coronariana e a função cardíaca (Figura 1).

Experiência Cirúrgica

As diretrizes europeias sobre aptidão para tratamento radical 18 recomendam que o tratamento cirúrgico de pacientes com câncer de pulmão seja realizado em centros especializados por cirurgiões torácicos qualificados, porque a especialização demonstrou ter um impacto positivo na ressecabilidade, na mortalidade pós-operatória e na qualidade da assistência. A experiência cirúrgica é fundamental para o sucesso do tratamento cirúrgico de pacientes com câncer de pulmão, e cirurgiões torácicos especializados têm maior probabilidade de atingir melhores resultados. Portanto, é aconselhável que os pacientes com câncer de pulmão busquem centros especializados com equipes experientes em cirurgia torácica quando considerarem a cirurgia como opção de tratamento. Essa abordagem pode contribuir para melhores resultados cirúrgicos e uma recuperação mais suave pós-operatória.

*Figura 1. [Seções 2.4, 3.0, 4.0] Algoritmo cardíaco de avaliação fisiológica. *ThRCRI. 48 Pneumonectomia: 1,5 pontos; doença cardíaca isquêmica prévia: 1,5 pontos; acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquêmico transitório: 1,5 pontos; creatinina > 2 mg/dL: 1 ponto. ACC 5 American College of Cardiology; AHA 5 American Heart Association; CABG 5 cirurgia de revascularização do miocárdio; CPET 5 teste de exercício cardiopulmonar; PCI 5 intervenção coronária percutânea. Modificado e reproduzido com permissão da European Respiratory Society. Eur Respir J . Julho de 2009 34: 17-41. doi:10.1183/09031936.00184308.*



e sobrevida a longo prazo. Na verdade, com exceção de um relatório, 67 a maioria dos autores encontrou taxas de mortalidade reduzidas (quando ajustadas para fatores de risco concomitantes) quando pacientes com câncer de pulmão foram

submetidos a cirurgia realizada por cirurgiões torácicos certificados e especializados, comparada com cirurgiões gerais. 68-71 Alguns autores relataram, além da redução da mortalidade operatória, uma sobrevivência mais longa 71 e taxas de ressecção aumentadas 67 em pacientes com câncer de pulmão tratados em hospitais com cirurgiões torácicos especializados.

Muitos estudos sobre a associação entre o volume de procedimentos hospitalares e os resultados foram publicados.

A maioria dos estudos relatou uma influência favorável do alto volume cirúrgico sobre a mortalidade operatória 72-80; no entanto, essa associação não foi confirmada por outros. 81-85

Outros estudos encontraram uma melhor sobrevivência a longo prazo associada a hospitais ou cirurgiões de alto volume. 74,78,80,86-88

Alguns estudos mostraram que o volume do cirurgião estava mais fortemente associado à mortalidade do que o volume do hospital 89, mas outros não confirmaram esse resultado 76,77

e encontraram que o volume do hospital, em vez do volume individual do cirurgião, estava mais ligado ao resultado.

Para ressecção pulmonar, o volume do cirurgião foi encontrado estar fortemente correlacionado com o volume hospitalar (ou seja, alto cirurgiões de volume tendem a operar em hospitais de alto volume). 76,77 Dados os limites de volume variável

que foram usados na literatura (ou seja, a definição de alto volume varia de 20 a mais de 90 casos/ano), é difícil identificar um volume cirúrgico mínimo para cirurgiões individuais ou centros. Com base nos dados da literatura e em uma opinião de consenso de especialistas, as diretrizes ERS-ESTS aconselharam que as ressecções pulmonares fossem realizadas em centros com um volume cirúrgico mínimo de 20 a 25 ressecções anatômicas importantes por ano. 18

2.6 Recomendações

2.6.1. Em pacientes com câncer de pulmão que são potenciais candidatos para ressecção cirúrgica curativa, recomenda-se que eles sejam avaliados por uma equipe multidisciplinar, que inclui um cirurgião torácico especializado em câncer de pulmão, oncologista médico, oncologista de radiação e pneumologista (Grau 1C).

2.6.2. Em pacientes idosos com câncer de pulmão que são potenciais candidatos para ressecção cirúrgica curativa,

recomenda-se que eles sejam totalmente avaliados, independentemente da idade (Grau 1C).

2.6.3. Em pacientes com câncer de pulmão sendo considerados para cirurgia que apresentam risco cardiovascular perioperatório aumentado, é recomendada uma avaliação cardiológica pré-operatória, com gerenciamento adicional de acordo com as diretrizes cardiológicas existentes para cirurgia não cardíaca (Grau 1C).

3.0 Risco de Morbidade e Mortalidade Perioperatória

As taxas de morbidade e mortalidade após a ressecção pulmonar diminuíram ao longo do tempo. 79,90 As taxas atuais de mortalidade relatadas nos bancos de dados de cirurgia torácica geral da STS ou ESTS estão em torno de 1,6% a 2,3% após lobectomia e 3,7% a 6,7% após pneumonectomia. Esses números são um pouco mais baixos do que os relatados anteriormente. 79 Técnicas cirúrgicas mais recentes ou refinadas, como o uso de toracotomia que poupa músculos e preserva o nervo intercostal, 91 toracoscopia assistida por vídeo, 92,93 e ressecção pulmonar assistida por robô, 94 certamente contribuíram para minimizar os riscos pós-operatórios de morbidade e reduções na função pulmonar. Por exemplo, uma análise de casos pareados por escore de propensão com base nos dados presentes no banco de dados de cirurgia torácica geral da STS mostrou uma incidência significativamente menor de complicações e um tempo de internação mais curto (4 dias vs. 6 dias, P , 0,0001) em comparação com a lobectomia aberta. 92 No entanto, mesmo com modernas técnicas anestésicas, cirúrgicas e de cuidados pós-operatórios, o risco de morbidade perioperatória e mortalidade após lobectomia ou pneumonectomia ainda é apreciável. A abordagem para estimar esses riscos a partir de doenças cardiopulmonares subjacentes

baseia-se em uma avaliação fisiológica pré-operatória (veja Figura 1).

3.1 Espirometria e Capacidade de Difusão

A espirometria, e em particular o valor do FEV1 e o valor do FEV1 previsto no pós-operatório (PPO FEV1), tradicionalmente representam o principal teste na avaliação funcional de candidatos a cirurgia de câncer de pulmão. Um FEV1 reduzido ou PPO FEV1 tem sido associado a taxas aumentadas de morbidade e mortalidade respiratória. 95-101 Berry et al. 95 mostraram que o FEV1 era um preditor independente de complicações respiratórias. Pacientes com um FEV1 pré-operatório inferior a 30% tiveram uma incidência de morbidade respiratória tão alta quanto 43%, enquanto aqueles com um FEV1 superior a 60% tiveram uma taxa de morbidade de 12%. Ferguson et al. 97 usaram análise de classificação e regressão de árvores e descobriram que o FEV1 era um preditor independente de morbidade pulmonar (OR, 1,1 para cada 10% de queda no FEV1) e complicações cardiovasculares (OR, 1,13 para cada 10% de queda no FEV1). Usando análise de característica operacional do receptor, Licker et al. 99 confirmaram que o melhor valor de corte de FEV1 para prever complicações respiratórias era de 60%.

Apesar dessas descobertas, as diretrizes 18 questionaram seus papéis fundamentais na seleção de pacientes para a cirurgia. Essa conclusão foi baseada em uma série de estudos que mostraram um papel limitado desses parâmetros na previsão de complicações em pacientes com DPOC, 102,103 provavelmente devido ao chamado "efeito de redução de volume lobar". Em pacientes com câncer de pulmão e DPOC moderada a grave, a ressecção do parênquima mais afetado pode determinar uma melhora na mecânica respiratória e na retração elástica. Vários estudos mostraram uma perda mínima ou até mesmo uma melhora em função respiratória 3 a 6 meses após a lobectomia nesses pacientes. 104-111 Uma descoberta muito importante é que o efeito de redução de volume lobar ocorre imediatamente após a cirurgia, 112 demonstrando que o impacto da operação em pacientes com DPOC é menor do que o esperado em pacientes sem DPOC.

O interesse na capacidade de difusão para monóxido de carbono (DLCO) como um marcador útil de risco operatório foi estimulado por Ferguson et al, 113 que relacionaram a DLCO pré-operatória com a morbidade e mortalidade pós-ressecção em 237 pacientes. Os pacientes foram selecionados para cirurgia com base na avaliação clínica e na espirometria, mas não na DLCO, que também foi medida. Eles descobriram que a DLCO não corrigida pré-operatória expressa como percentagem prevista tinha uma correlação maior com as mortes pós-operatórias do que o FEV1 expresso como percentagem prevista ou qualquer outro fator testado. Neste estudo, uma DLCO <60% prevista foi associada a uma mortalidade de 25% e uma morbidade pulmonar de 40%. Essa descoberta foi posteriormente confirmada por outros autores. 95,97,114-116 Semelhante ao PPO FEV1, uma DLCO prevista reduzida foi mostrada estar fortemente associada ao risco de complicações pulmonares e mortalidade após a ressecção pulmonar. 117,118

Diretrizes anteriores recomendavam a medição da DLCO em pacientes com evidência de doença pulmonar parenquimatosa difusa em estudos radiográficos, dispneia ao esforço ou FEV1 reduzido. No entanto, algumas contribuições mostraram que a correlação entre FEV1 e DLCO é consistentemente fraca 119,120 e que uma DLCO prevista reduzida é um preditor de complicações cardiopulmonares e mortalidade mesmo em pacientes com FEV1 de outro modo normal. 119,120 Mais de 40% dos pacientes com FEV1 > 80% podem ter uma DLCO < 80% e 7% deles podem ter uma DLCO prevista < 40%. 119 Como consequência, as diretrizes recomendam a medição sistemática da DLCO em candidatos à ressecção pulmonar, independentemente do valor do FEV1. 18

Além da morbidade e mortalidade pós-operatórias, o valor da DLCO tem sido associado à sobrevida a longo prazo 121,122 e à qualidade de vida residual. 123 Liptay et al 121 mostraram que uma DLCO <40% estava associada a um risco aumentado de morte tardia por causas diferentes do câncer. Ferguson et al 122 mostraram que um valor de DLCO <60% tinha um risco relativo de 1,35 para morte.

Portanto, recomendamos medir sistematicamente a DLCO em todos os candidatos a ressecção pulmonar, independentemente do nível pré-operatório do FEV1, porque pelo menos 40% deles podem ter uma DLCO anormal, mesmo com um FEV1 normal, e a DLCO prevista foi demonstrada ser um preditor válido de morbidade importante, mesmo em pacientes sem limitação do fluxo aéreo. A maioria dos estudos que analisaram o papel da DLCO na estratificação de risco considerou a medição não corrigida da DLCO. Qualquer forma de correção/ajuste (ou seja, concentração de hemoglobina ou ventilação alveolar) deve ser relatada em análises futuras. A medição da DLCO deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas conjuntas da ERS (Sociedade Respiratória Europeia) e da American Thoracic Society (Sociedade Torácica Americana). 124

3.1.1 Recomendação

3.1.1.1. Em pacientes com câncer de pulmão considerados para cirurgia, é recomendado que tanto o FEV 1 quanto o D LCO sejam medidos em todos os pacientes e que tanto o PPO FEV 1 quanto o PPO D LCO sejam calculados (Grau 1B).

3.2 Função Pulmonar Pós-Operatória

Vários critérios devem ser atendidos antes de usar a avaliação da função pulmonar para prever os resultados clínicos pós-operatórios. Primeiro, a qualidade do desempenho do paciente e a reprodutibilidade do teste devem ser ótimas e devem estar de acordo com os padrões. 124,125 Uma vez que o desempenho seja adequado, atenção específica deve ser direcionada para compreender a causa dos resultados anormais. Por exemplo, uma redução no FEV 1 devido à fraqueza pode estar associada a um resultado clínico pós-operatório diferente em comparação com um paciente com DPOC, apesar do fluxo de ar idêntico.

Além disso, a presença de uma lesão endobrônquica obstrutiva pode produzir anormalidades nos testes de linha de base que podem ser esperadas para melhorar após a cirurgia. Infelizmente, existem dados limitados que abordam essas e outras questões semelhantes e, portanto, o restante desta seção é direcionado especificamente para a avaliação de indivíduos com DPOC subjacente.

O risco de complicações cirúrgicas foi relacionado à função pulmonar pós-operatória (PPO). Fórmulas separadas são usadas para estimar a função pulmonar PPO para pacientes submetidos a pneumonectomia versus lobectomia. Os valores de PPO podem ser convertidos em percentagem prevista usando equações padrão. Para fins ilustrativos, as fórmulas a seguir são usadas para estimar o PPO FEV 1; as mesmas equações podem ser usadas para estimar o PPO D LCO.

Pneumonectomia: o método de perfusão é usado com a seguinte fórmula: $PPO\ FEV\ 1 = FEV\ 1\ pré-operatório \times (1 - \text{fração da perfusão total para o pulmão ressecado})$.

O FEV 1 pré-operatório é considerado como o melhor valor medido após o uso de broncodilatador. Uma cintilografia quantitativa de perfusão com radionuclídeos é realizada para medir a fração da perfusão total para o pulmão ressecado. Normas para a cintilografia de perfusão foram publicadas pelo Colégio Americano de Radiologia (disponível em http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Pulmonary_Scintigraphy.pdf).

Por favor, deixe-me saber se você deseja continuar com mais informações sobre este tópico.

**Pneumectomia: o método anatômico é usado com a seguinte fórmula:
 $PPO\ FEV\ 1 = 5\ FEV\ 1\ pré-operatório \times \frac{3}{(1 + 2 \times y/z)}$**

O FEV 1 pré-operatório é considerado como o melhor valor medido após a administração de broncodilatador. O número de segmentos funcionais ou não obstruídos a serem removidos é representado por "y" e o número total de segmentos funcionais é representado por "z". O número total de segmentos para ambos os pulmões é 19 (10 no pulmão direito [três na parte superior, dois no meio, cinco na parte inferior] e nove no pulmão esquerdo [cinco na parte superior e quatro na parte inferior]).

Em um estudo com mais de 1.400 pacientes submetidos a ressecção pulmonar, Alam et al. demonstraram que a razão de chances (OR) para o desenvolvimento de complicações respiratórias pós-operatórias aumenta à medida que o PPO FEV 1 e o PPO D LCO diminuem (um aumento de 10% no risco de complicações para cada decremento de 5% na função pulmonar do PPO). Portanto, diretrizes anteriores recomendaram a estimativa da função pulmonar do PPO para todos os pacientes com FEV 1 anormal (<80% previsto) que estão sendo considerados para ressecção cirúrgica. Historicamente, o risco cirúrgico tem sido considerado aceitável para pacientes com PPO FEV 1 e PPO D LCO > 40% previsto. Para pacientes que não atendem a esses critérios, as recomendações incluíam a avaliação da capacidade de exercício como um

método adicional de estratificação de risco pré-operatório ou consideração de terapias alternativas e/ou limitadas.

No entanto, embora muitos dados estabeleçam um PPO FEV 1 > 40% como um critério para pacientes que provavelmente terão um bom desempenho, como os pacientes abaixo desse limiar se sairão é menos bem estabelecido. Múltiplas observações sugerem que pacientes que não atendem a esses critérios ainda podem passar pela cirurgia com um resultado clínico aceitável em séries que incluem ressecções sublobares. Vários estudos demonstraram que baixos valores de morbidade (cerca de 15%-25%) e mortalidade (cerca de 1%-15%) podem ser obtidos, mesmo em pacientes com redução grave do fluxo aéreo; a média do FEV 1 pré-operatório nesses estudos varia de 26% a 45% previsto. Note que esses valores para o FEV 1 pré-operatório frequentemente estavam abaixo do limiar recomendado para a função pulmonar pós-operatória, destacando que a cirurgia pode ser realizada com segurança em pacientes selecionados com função pulmonar marcadamente anormal no baseline. As técnicas cirúrgicas usadas nesses estudos variaram e incluíram ressecções limitadas de cunha ou segmento, uma combinação de ressecção com redução do volume pulmonar e abordagens tanto abertas quanto toracoscópicas assistidas por vídeo.

A sobrevida a longo prazo foi analisada em pacientes com limitação grave do fluxo aéreo submetidos a ressecção cirúrgica de tumores pulmonares. Martin-Ucar et al. avaliaram a sobrevida de 5 anos em pacientes com câncer de pulmão no lobo superior em estágio I.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave subjacente e um PPO FEV 1 \leq 40% (média de 34%) previsto, a taxa de sobrevida foi de 35% após lobectomia. Embora isso tenha sido menor do que os 65% de sobrevivência observados em um grupo de comparação com melhor função pulmonar (PPO FEV 1 > 40; média de 61%), a sobrevida ainda foi melhor do que o esperado se a ressecção não tivesse sido realizada. Além disso, Lau et al. relataram resultados favoráveis em pacientes com DPOC grave quando a ressecção foi realizada por meio da cirurgia torácica assistida por vídeo (VATS). Neste estudo, melhorias também foram observadas na mortalidade hospitalar (8% vs. 14%) e na sobrevida a longo prazo (sobrevida de 5 anos, 48% vs. 18%) com VATS em comparação com a toracotomia.

Os resultados clínicos favoráveis obtidos em alguns pacientes com função pulmonar marcadamente anormal têm várias explicações potenciais. Melhorias na técnica cirúrgica e a introdução da VATS podem estar associadas a resultados pós-operatórios benéficos. Endoh et al. demonstraram que a queda pós-operatória na função pulmonar é menor em pacientes submetidos à VATS em comparação com aqueles tratados com uma abordagem cirúrgica aberta. Da mesma forma, a melhoria na gestão perioperatória e adaptação da terapia a pacientes individuais pode produzir benefícios no resultado clínico. Um benefício adicional pode ser obtido por meio da realização de ressecções limitadas. Em um estudo de Linden et al., a análise de cortes congelados durante a cirurgia permitiu ressecções em cunha em 65% dos pacientes. Embora a ressecção limitada tenha resultado em um resultado favorável a curto prazo, esses

benefícios devem ser considerados após a avaliação do risco de recorrência local. Por fim, a ressecção pulmonar está associada a um efeito de "redução do volume pulmonar". Pacientes com DPOC subjacente podem apresentar uma redução menor no FEV 1 no pós-operatório do que indivíduos com espirometria normal. Além disso, foi demonstrada uma relação inversa entre a queda pós-operatória no FEV 1 e a gravidade da obstrução do fluxo aéreo no pré-operatório. Por fim, pacientes com DPOC podem apresentar melhora no FEV 1 pós-operatório, apesar da ressecção pulmonar.

Alguns avanços podem melhorar a capacidade do PPO de função pulmonar para prever complicações pós-operatórias. Vários estudos avaliaram o uso do PPO D lco especificamente em pacientes com FEV 1 normal no pré-operatório. A justificativa para esses estudos baseia-se nos diferentes componentes da função respiratória avaliados por esses testes (mecânica pulmonar avaliada pela espirometria versus troca gasosa avaliada pela difusão) e na fraca correlação observada entre FEV 1 e D lco. Esses estudos identificaram que a avaliação da capacidade de difusão e o cálculo do PPO D lco foram preditivos de morbidade pós-operatória e complicações respiratórias, mesmo na presença de fluxo aéreo normal. Não foi demonstrada relação entre mortalidade e PPO D lco.

Uma vez que as equações atuais para prever a função pulmonar pós-operatória são válidas apenas de 1 a 3 meses após a cirurgia, a atenção se voltou para a mudança na função pulmonar observada no período pós-operatório imediato. Varela et al. demonstraram que o melhor preditor de morbidade e mortalidade cirúrgicas foi o FEV 1 medido no primeiro dia pós-operatório, em vez do PPO FEV 1. Esses resultados foram estendidos por estudos que se concentraram na evolução da função pulmonar durante o período pós-operatório imediato, quando ocorrem complicações respiratórias. Os dados demonstram que a função pulmonar durante esse período é significativamente menor do que os valores correspondentes do PPO. No primeiro dia pós-operatório, o FEV 1 foi apenas 71% do valor do PPO. O FEV 1 aumentou progressivamente durante a primeira semana e no sétimo dia, o FEV 1 atingiu 93% do valor do PPO. Com base nesses resultados, Brunelli et al. publicaram métodos para estimar o FEV 1 no primeiro dia pós-operatório e na alta hospitalar. Embora os valores estimados correspondessem de perto aos dados observados, vários limites desses estudos afetam sua aplicabilidade no momento atual. Esses estudos avaliaram apenas pacientes que passaram por uma rigorosa avaliação de triagem para determinar o risco cirúrgico, e a relação com os resultados clínicos não foi analisada.

Apesar dessas considerações, esses estudos destacam as limitações associadas aos modelos preditivos atuais.

As considerações mencionadas sugerem que os algoritmos existentes para avaliação pulmonar pré-operatória podem ser estendidos para oferecer cirurgia potencialmente curativa a pacientes com anormalidades mais graves na função pulmonar no pré-operatório. Vários estudos demonstraram resultados pós-operatórios aceitáveis em pacientes com uma função pulmonar PPO tão baixa quanto 30% do previsto. Puente-Maestú et al. compararam a morbidade e

mortalidade agudas, bem como a sobrevida de 2 anos, em indivíduos com um PPO FEV 1 e PPO Dlco de 30% do previsto. Neste estudo, a avaliação pré-operatória incluiu estimativas do consumo de oxigênio PPO (VO₂) durante o exercício, além de estimativas do PPO FEV 1 e Dlco. A cirurgia foi realizada em indivíduos com função pulmonar PPO inferior a 40% do previsto, desde que o consumo de oxigênio PPO estimado durante o exercício excedesse 10 mL/kg/min. A mortalidade cirúrgica foi de 6%, apesar da inclusão de indivíduos com graves anormalidades na função pulmonar.

Além disso, os dados demonstraram uma sobrevida de 2 anos melhor em indivíduos tratados com ressecção cirúrgica (66%) em comparação com aqueles que recusaram a cirurgia ou foram considerados inadequados para a cirurgia (19%). Importante, embora a sobrevida tenha sido menor em indivíduos com a função pulmonar PPO mais anormal (entre 30% e 40% do previsto) em comparação com indivíduos mais saudáveis (sobrevida de 57% versus 71%), a diferença não foi estatisticamente significativa e superou em muito como abordagem alternativa, vários grupos têm utilizado testes de tecnologia mais simples, como o teste de subida de escada. Pacientes que foram capazes de subir mais de 12 metros durante o teste de subida de escada foram submetidos à cirurgia. A morbidade e mortalidade cirúrgica utilizando esse valor de corte durante o teste de subida de escada foram comparáveis aos dados obtidos com o CPET completo. No geral, esses estudos sugerem que a cirurgia de ressecção pulmonar curativa pode ser realizada em pacientes com função pulmonar PPO tão baixa quanto 30% do previsto, desde que o paciente demonstre uma capacidade de exercício aceitável.

3.2.1 Recomendações

3.2.1.1. Em pacientes com câncer de pulmão considerados para cirurgia, se tanto o PPO FEV 1 quanto o PPO D LCO estiverem acima de 60% do previsto, nenhum outro teste é recomendado (Grau 1C).

Observação: Valores acima de 60% para ambos PPO FEV 1 e PPO D LCO indicam baixo risco de mortalidade perioperatória e complicações cardiopulmonares após a ressecção, incluindo a pneumonectomia.

3.2.1.2. Em pacientes com câncer de pulmão considerados para cirurgia, se o PPO FEV 1 ou o PPO D LCO forem inferiores a 60% do previsto e ambos estiverem acima de 30% do previsto, é recomendado a realização de um teste de exercício de baixa tecnologia (subida de escadas ou teste de caminhada de seis minutos) (Grau 1C).

3.2.1.3. Em pacientes com câncer de pulmão considerados para cirurgia, com um PPO FEV 1 inferior a 30% do previsto ou um PPO D LCO inferior a 30% do previsto, é recomendada a realização de um CPET formal com a medição do consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\max}$) (Grau

1B).

Observação: Tanto um PPO FEV 1 inferior a 30% do previsto quanto um PPO D LCO inferior a 30% do previsto indicam um risco aumentado de mortalidade perioperatória e complicações cardiopulmonares com a ressecção pulmonar anatômica.

3.3 Teste de Exercício Cardiopulmonar

O CPET formal é uma técnica sofisticada de avaliação fisiológica que inclui o registro do eletrocardiograma de exercício, a resposta da frequência cardíaca ao exercício, a ventilação por minuto e a captação de oxigênio por minuto. O consumo máximo de oxigênio ($\text{o}_2 \text{ max}$) é medido a partir deste tipo de teste de exercício e tem sido recomendado por diretrizes anteriores como o próximo passo no processo de avaliação de risco pré-operatório em pacientes com função pulmonar comprometida.

As diretrizes europeias enfatizaram o papel do CPET na avaliação funcional pré-operatória. O CPET foi recomendado em todos os pacientes com um valor de FEV 1 ou D LCO inferior a 80% do previsto. Pacientes com um $\text{o}_2 \text{ max}$ acima de 20 mL/kg/min ou 75% do previsto podem passar com segurança pela ressecção planejada (incluindo a pneumonectomia) sem a necessidade de mais testes. Apenas naqueles pacientes com um $\text{o}_2 \text{ max}$ abaixo de 20 mL/kg/min deve-se levar em consideração as funções pulmonares divididas (% PPO FEV 1 e % PPO D LCO) para a estratificação de risco. Um valor de $\text{o}_2 \text{ max}$ abaixo de 10 mL/kg/min ou 35% do previsto é geralmente considerado uma contraindicação para ressecções anatômicas maiores. O risco de mortalidade pós-operatória pode geralmente ser estratificado pelo $\text{o}_2 \text{ max}$. Em várias séries de casos, pacientes com $\text{o}_2 \text{ max}$ abaixo de 10 mL/kg/min tiveram um risco muito alto de morte pós-operatória. No entanto, essa suposição é baseada em um total de apenas 27 pacientes em quatro estudos com uma taxa de mortalidade geral de 26%. Uma meta-análise confirmou o papel do $\text{o}_2 \text{ max}$ em discriminar pacientes com risco de complicações cardiorrespiratórias pós-operatórias.

Um estudo de Loewen e colegas representa a maior série publicada de candidatos à ressecção pulmonar avaliados com CPET. Os pacientes complicados tiveram um $\text{o}_2 \text{ max}$ significativamente menor em comparação com os pacientes não complicados, confirmando achados anteriores. A maioria dos estudos publicados até agora concorda geralmente que um valor de $\text{o}_2 \text{ max}$ entre 10 e 15 mL/kg/min ou entre 35% e 75% dos valores previstos indica um risco aumentado de morte perioperatória em comparação com valores mais altos de $\text{o}_2 \text{ max}$. Por outro lado, valores acima de 20 mL/kg/min têm sido relatados como seguros para qualquer tipo de ressecção, incluindo a pneumonectomia. O $\text{o}_2 \text{ max}$ tem sido mostrado como útil na avaliação adicional do risco de complicações em pacientes com função pulmonar limítrofe. Recentemente, Brunelli e colegas publicaram uma série que incluiu 200 ressecções pulmonares anatômicas maiores com avaliação completa de CPET antes da cirurgia. Pacientes com $\text{o}_2 \text{ max}$ acima de 20 mL/kg/min não tiveram mortalidade e apenas uma taxa de morbidade de 7%. Importante, um valor de $\text{o}_2 \text{ max}$ abaixo de 12 mL/kg/min foi associado a uma taxa de mortalidade de 13%.

Bolliger e colegas foram os primeiros a demonstrar que o o_2 max expresso como porcentagem do valor previsto teve uma capacidade discriminatória melhor do que quando expresso em valores absolutos. A probabilidade de desenvolver complicações em pacientes com um o_2 max acima de 75% do previsto foi de apenas 10%, em comparação com uma probabilidade de 90% em aqueles com o_2 max abaixo de 40% do previsto. Assim como com o PPO FEV 1 e PPO D LCO, uma estimativa segmentar de o_2 max foi proposta por Bolliger e colegas. Eles descobriram que um valor de o_2 max PPO abaixo de 10 mL/kg/min (ou 35% do previsto) foi o único parâmetro capaz de identificar todos os três pacientes que morreram em um subgrupo de 25 pacientes com risco aumentado de complicações.

Além do o_2 max, o CPET pode fornecer várias outras medidas diretas e indiretas que podem contribuir para a estratificação de risco pré-operatório. Vários autores publicaram artigos sobre esses parâmetros derivados (ou seja, inclinação de eficiência, pulso de oxigênio, relação ventilação minuto/produção de CO_2), que se mostraram preditivos de complicações cardíacas e pulmonares. Um uso mais amplo do CPET é justificado pelo seu papel em detectar precocemente doença arterial coronariana, pela associação entre o o_2 max e complicações pós-operatórias e pela possibilidade de usar parâmetros ergométricos adicionais para refinar a análise do sistema de transporte de oxigênio.

3.4 Pressões na Artéria Pulmonar e Capacidade de Difusão

As medições da pressão arterial pulmonar durante o exercício não se mostraram úteis na previsão de quais pacientes desenvolverão complicações perioperatórias. A medição da capacidade de difusão durante o exercício pode ser um melhor preditor de risco perioperatório do que o o_2 max, mas é uma técnica tecnicamente exigente e não amplamente disponível.

3.5 Testes de Subir Escadas e Caminhar

A subida de escadas tem sido usada historicamente como um substituto do CPET. A subida de escadas é uma forma econômica e amplamente aplicável de exercício. É simples e rápida, requer poucos recursos humanos e equipamentos. O teste de subida de escadas parece ser uma forma de exercício mais estressante e envolve uma massa muscular maior do que o ciclismo, proporcionando valores mais altos de o_2 max. O teste é extremamente motivador para os pacientes, que são estimulados a alcançar um objetivo visível representado pelo próximo lance de escadas. Essa abordagem se mostrou correlacionada com a função pulmonar; subir três lances de escadas indica um FEV 1 acima de 1,7 L e cinco lances de escadas um FEV 1 acima de 2 L. Vários grupos mostraram que a capacidade de subir mais de 12-14 metros de escadas, o que equivale a aproximadamente três lances de escadas, identifica eficazmente pacientes com baixo risco de complicações pós-operatórias geralmente após lobectomia, mesmo que esses pacientes possam não ter tido uma % PPO FEV 1 ou % PPO D lco acima de 40%. Brunelli e

colegas relataram sua experiência preliminar em 160 candidatos a ressecção pulmonar. A altitude alcançada durante um teste de subida de escadas pré-operatório permaneceu como o único preditor independente de complicações cardiorrespiratórias após análise de regressão logística. Em particular, apenas 6,5% dos indivíduos que subiram mais de 14 metros, em comparação com 50% daqueles que subiram menos de 12 metros, tiveram complicações cardiorrespiratórias graves. Ampliamos essa série e relatamos uma série de 640 ressecções pulmonares anatômicas importantes (lobectomia e pneumonectomia). Em comparação com pacientes que subiram mais de 22 metros, aqueles que não conseguiram subir 12 metros tiveram uma incidência de complicações cardiorrespiratórias e mortalidade 2,5 e 13 vezes maiores, respectivamente. A taxa de mortalidade neste grupo de baixo desempenho (subindo menos de 12 metros) foi de 13%. Em um grupo de pacientes com PPO FEV 1 acima de 40% ou PPO D lco acima de 40% ou ambos, nenhuma morte foi observada entre aqueles que subiram mais de 22 metros, enquanto a mortalidade foi de 20% entre os pacientes que não conseguiram subir 12 metros.

Foi encontrada uma alta correlação entre a altitude alcançada e o O_2 pico medido durante o teste ($r = 0,7$). O limite de 22 metros teve um valor preditivo positivo de 86% para prever um O_2 pico de 15 mL/kg/min. No entanto, existem limitações para a utilidade da subida de escadas. Ela não foi realizada de maneira padronizada. A duração da subida de escadas, velocidade de subida, número de degraus por lance, altura de cada degrau e critérios para interromper o teste variaram de estudo para estudo. Na tentativa de fornecer um método de padronização, Koegelenberg e colegas propuseram o uso da velocidade de subida, além da altitude; no entanto, outros não encontraram esse parâmetro como preditivo de complicações. Pacientes com comorbidades (como doenças musculoesqueléticas, anormalidades neurológicas, insuficiência vascular periférica e outras) podem ser incapazes de realizar o teste. Brunelli e colegas descobriram que pacientes incapazes de realizar a subida de escadas devido a comorbidades tinham um risco quatro vezes maior de mortalidade pós-operatória em comparação com aqueles capazes de realizar o teste (16% vs. 4%).

Outros testes substitutos para o CPET são o teste de caminhada de vaivém (SWT) e a caminhada de 6 minutos, mas os dados sobre o valor desses testes na previsão do O_2 pico são limitados. O SWT requer que os pacientes caminhem de um lado para outro entre dois marcadores com 10 metros de distância. A velocidade de caminhada é controlada por um sinal de áudio e a velocidade de caminhada aumenta a cada minuto de forma graduada. O teste termina quando o paciente fica sem fôlego para manter a velocidade requerida. Em um estudo, a incapacidade de completar 25 idas e vindas em duas ocasiões sugeriu um O_2 pico abaixo de 10 mL/kg/min. No entanto, outras investigações não conseguiram encontrar uma associação entre a distância percorrida no teste de caminhada de vaivém e complicações pós-operatórias. No entanto, a distância percorrida no SWT não é tão significativamente correlacionado com o O_2 pico ($r = 0,67$). Todos os pacientes que andaram mais de 400 metros no SWT tinham um O_2 pico medido no CPET acima de 15 mL/kg/min. Por outro lado, nove dos 17 pacientes que caminharam menos de 250 metros tinham um O_2 pico acima de 15 mL/kg/min, indicando que o SWT tende a

subestimar a capacidade de exercício na faixa inferior em comparação com o O_2 pico medido com o CPET.

Em um artigo mais recente, Benzo e Sciurba encontraram uma alta correlação entre cada nível do SWT e o consumo de oxigênio medido durante o teste. O limite de 25 idas e vindas teve um valor preditivo positivo de 90% para prever um O_2 pico acima de 15 mL/kg/min. Quanto à caminhada de 6 minutos, os pacientes são instruídos a caminhar o máximo possível no tempo alocado. O descanso durante o teste é permitido. A interpretação da distância percorrida em 6 minutos atualmente não é bem padronizada, e os poucos estudos que avaliaram esse teste em candidatos à ressecção pulmonar relataram resultados conflitantes. As diretrizes europeias não recomendam o uso deste teste para a avaliação funcional de pacientes considerados para cirurgia pulmonar.

3.6 Desaturação de Oxigênio no Exercício

O SWT e o teste de caminhada de 6 minutos podem ser mais eficazes do que o CPET na identificação de pacientes que desaturam durante o exercício. No entanto, o valor dessa observação não está claro. A desaturação superior a 4% durante o exercício tem sido relatada como indicativa de um aumento do risco de complicações perioperatórias. No entanto, um estudo do Reino Unido relatou taxas semelhantes de complicações perioperatórias para pacientes que desaturaram mais de 4% em um SWT e aqueles que não o fizeram. Resultados não unívocos também foram relatados ao usar outras formas de exercício. Três estudos utilizaram a subida de escadas como teste de exercício e descobriram que a desaturação de oxigênio durante o exercício estava associada a um aumento do risco de complicações, como insuficiência respiratória pós-operatória, necessidade de internação em UTI, internação hospitalar prolongada, necessidade de oxigênio em casa e mortalidade. Por outro lado, Varela e colegas não encontraram uma associação entre a desaturação de oxigênio abaixo de 90% durante a cicloergometria incremental padronizada e a morbidade cardiopulmonar pós-operatória.

3.7 Escores Compostos

Os pesquisadores propuseram o uso de escores compostos para prever complicações perioperatórias. O grupo de Epstein desenvolveu o índice multifatorial de risco cardiopulmonar, um escore empiricamente derivado com base em pontos atribuídos para risco cardíaco e pulmonar. Foi mostrada uma forte associação entre este escore e complicações pós-operatórias em um grupo de 42 pacientes. Birim e colegas descobriram que pacientes com mais de 8 pontos em um escore de risco respiratório tinham maior morbidade perioperatória. O escore de risco respiratório foi desenvolvido a partir de um conjunto de seis fatores independentes: idade, sexo, contagem total de linfócitos no sangue periférico, capacidade de difusão de monóxido de carbono, FEV 1 e status do câncer no momento do diagnóstico. Por outro lado, não foram

encontradas correlações significativas entre o escore de risco respiratório e outros critérios de avaliação da aptidão para a cirurgia pulmonar, como PPO FEV 1, PPO D lco e distância percorrida no SWT. Portanto, embora esses escores compostos tenham mostrado alguma utilidade na avaliação de risco, eles não substituem a necessidade de avaliação individualizada e rigorosa da aptidão de um paciente para a cirurgia pulmonar.

Além dos escores compostos, alguns estudos desenvolveram escores específicos para prever complicações perioperatórias em pacientes submetidos à ressecção pulmonar devido ao câncer de pulmão. Melendez e colegas utilizaram análises de regressão para desenvolver o "quotiente preditivo de complicações respiratórias", que se baseia no % PPO FEV 1, % PPO D lco e na oxigenação. Este escore também foi eficaz na identificação de pacientes com risco aumentado de complicações perioperatórias. Brunelli e colaboradores adaptaram o "escore de gravidade fisiológica e operatória para a enumeração de mortalidade e morbidade", um escore originalmente usado para questões de cirurgia geral, para avaliar problemas pós-ressecção pulmonar. Eles sugeriram que este escore poderia ser um método útil para comparar as taxas de complicações entre diferentes instituições. Ferguson e Durkin desenvolveram um escore simples com base no FEV 1, D lco e idade do paciente, que parece se comparar favoravelmente com outros sistemas de pontuação e é fácil de administrar. Dados de organizações nacionais ou internacionais foram usados para desenvolver modelos de risco mais confiáveis. A ESTS propôs um modelo para mortalidade intra-hospitalar (ESOS) que incorpora dois fatores: idade e PPO FEV 1. Da mesma forma, a STS gerou um modelo de risco para prever mortalidade e morbidade importante. Por fim, a Sociedade Francesa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular publicou o "Thoracore", um índice multifatorial para prever a mortalidade após cirurgia torácica. Embora úteis para estratificação de risco e comparação em grupos específicos de pacientes, os sistemas de pontuação geralmente carecem de precisão adequada para atribuir riscos específicos a pacientes individuais. Conforme sugerido por diretrizes anteriores, a cautela deve ser usada na seleção de pacientes individuais.

3.8 Tensões dos Gases Sanguíneos Arteriais

Historicamente, a hipercapnia ($\text{Pa co}_2 > 45 \text{ mm Hg}$) foi citada como um critério de exclusão para a ressecção pulmonar. Essa recomendação foi feita com base na associação da hipercapnia com uma função ventilatória deficiente. No entanto, os poucos estudos que abordam essa questão sugerem que a hipercapnia pré-operatória não é um fator de risco independente para aumento das complicações perioperatórias. Alguns estudos mostraram que a hipercapnia estava associada a dificuldades respiratórias pós-operatórias graves em alguns pacientes, mas não houve óbitos, apesar de um $\text{Pa co}_2 > 45 \text{ mm Hg}$. Outros estudos relataram que pacientes com hipercapnia pré-operatória não tiveram um aumento nas complicações perioperatórias durante a cirurgia de câncer de pulmão. Da mesma forma, a hipoxemia pré-operatória, definida como uma

saturação arterial de oxigênio < 90%, tem sido associada a um aumento no risco de complicações pós-operatórias.

3.9 Recomendações:

3.9.1. Em pacientes com câncer de pulmão considerados para cirurgia que conseguem caminhar mais de 25 "shuttles" (ou mais de 400 metros) no teste de caminhada de ida e volta, ou que conseguem subir mais de 22 metros no teste de subida de escadas com limitação de sintomas, é recomendada a realização de um CPET formal com a medição do consumo máximo de oxigênio (O₂ máx) (Grau 1C).

Observação: Caminhar mais de 25 "shuttles" (ou mais de 400 metros) no teste de caminhada de ida e volta, ou subir mais de 22 metros no teste de subida de escadas com limitação de sintomas, sugere um risco aumentado de mortalidade perioperatória e complicações cardiopulmonares com a ressecção anatômica do pulmão.

3.9.2. Em pacientes com câncer de pulmão considerados para cirurgia e com um O₂ máx inferior a 10 mL/kg/min ou inferior a 35% do previsto, é recomendado que eles sejam aconselhados sobre a cirurgia minimamente invasiva, ressecções sublobares ou opções de tratamento não cirúrgico para o câncer de pulmão (Grau 1C).

Observação: Um O₂ máx inferior a 10 mL/kg/min ou inferior a 35% do previsto indica um alto risco de mortalidade perioperatória e complicações cardiopulmonares com a ressecção pulmonar anatômica importante por meio de toracotomia.

Observação: Para valores de O₂ máx na faixa de 10 a 15 mL/kg/min, espera-se um aumento no risco de mortalidade. No entanto, os dados são menos definitivos para tomar decisões com base apenas nesses valores, sem levar em consideração outros fatores como PPO FEV 1 e D LCO, bem como comorbidades do paciente.

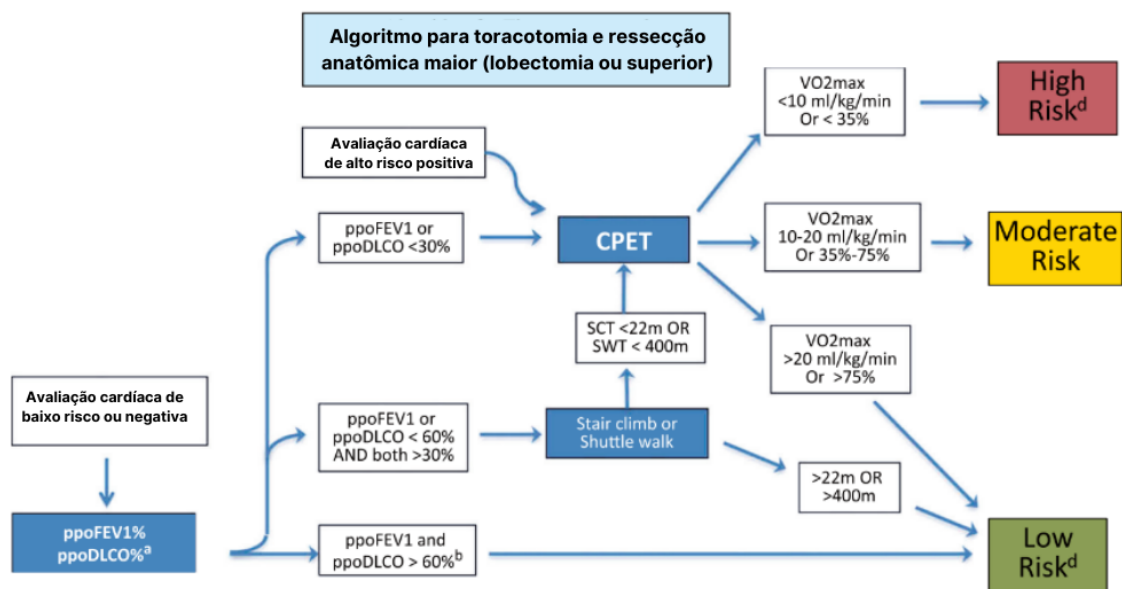
4.0 Algoritmo de Funcionamento

Desenvolvemos um algoritmo funcional com base na melhor evidência científica disponível e na opinião de consenso de especialistas (Figura 2). Os pacientes devem passar por uma avaliação cardíaca preliminar (Figura 1). Se o paciente for considerado de alto risco cardíaco, ele ou ela deve ser tratado de acordo com as diretrizes da American Heart Association / American College of Cardiology e reavaliado posteriormente. Se a avaliação cardíaca do paciente for negativa ou positiva com baixo risco, ele ou ela pode prosseguir com a avaliação da função pulmonar e o cálculo das funções pulmonares previstas (PPO). O FEV 1 e o D lco devem ser medidos em todos os pacientes, e os valores de PPO devem ser calculados. Pacientes com tanto PPO FEV 1 quanto PPO D lco acima de 60% são considerados de baixo risco para a cirurgia. Pacientes com

PPO FEV 1 ou PPO DLCO entre 30% e 60% devem realizar um teste de exercício de baixa tecnologia como teste de triagem. Se o desempenho no teste de exercício de baixa tecnologia for satisfatório, os pacientes são considerados de risco moderado. A CPET é indicada se

Figura 2. [Seção 4.0] Algoritmo de Avaliação Fisiológica para Ressecção. (a) Para candidatos à pneumonectomia, sugerimos o uso de cintilografia pulmonar (Q scan) para calcular os valores previstos pós-operatórios de FEV1 ou DLCO (valores PPO 5 valores pré-operatórios $3 [1 - \text{fração da perfusão total para o pulmão ressecado}]$), onde os valores pré-operatórios são obtidos como os melhores valores medidos após broncodilatação. Para pacientes submetidos à lobectomia, é indicada a contagem segmentar para calcular os valores previstos pós-operatórios de FEV1 ou DLCO (valores PPO 5 valores pré-operatórios $3 [1 - y/z]$), onde os valores pré-operatórios são obtidos como o melhor valor medido após broncodilatação e o número de segmentos funcionais ou não obstruídos a serem removidos é y, e o número total de segmentos funcionais é z. (b) Foram escolhidos valores de corte de ppoFEV1 ou ppoDLCO de 60% dos valores previstos com base em evidências indiretas e opinião consensual de especialistas. (c) Para pacientes com uma avaliação cardíaca de alto risco positiva e considerados estáveis para prosseguir com a cirurgia, sugerimos a realização de testes de função pulmonar e teste de exercício cardiopulmonar para uma definição mais precisa do risco. (d) Definição de risco: Baixo risco: O risco esperado de mortalidade é inferior a 1%. Grandes ressecções anatômicas podem ser realizadas com segurança neste grupo. Risco moderado: As taxas de morbidade e mortalidade podem variar de acordo com os valores das funções pulmonares divididas, tolerância ao exercício e extensão da ressecção. Os riscos e benefícios da operação devem ser discutidos detalhadamente com o paciente. Alto risco: O risco de mortalidade após grandes ressecções anatômicas padrão pode ser superior a 10%. É esperado um risco considerável de morbidade cardiopulmonar grave e perda funcional residual. Os pacientes devem ser aconselhados sobre opções cirúrgicas alternativas (ressecções menores ou cirurgia minimamente invasiva) ou opções não cirúrgicas.

*ppoDLCO 5 capacidade de difusão prevista pós-operatória para monóxido de carbono;
ppoDLCO% 5 capacidade de difusão prevista em percentagem pós-operatória para monóxido de carbono; ppoFEV1 5 FEV1 previsto pós-operatório; ppoFEV1% 5 FEV1 previsto em percentagem pós-operatório; SCT 5 teste de subida de escada; SWT 5 teste de caminhada de vaivém;
VO2max 5 consumo máximo de oxigênio. Consulte a legenda da Figura 1 para a expansão de outras abreviaturas.*



Riscos reais afetados pelos parâmetros definidos aqui e:

- Fatores do paciente: comorbidades, idade.
- Aspectos estruturais: centro (volume, especialização).
- Fatores de processo: Gestão de complicações.
- Acesso cirúrgico: Toracotomia vs. minimamente invasiva.

Quando o PPO FEV 1 ou o PPO D lco estão abaixo de 30% ou quando o desempenho no teste de subida de escadas ou no SWT não é satisfatório (ou seja, altura alcançada no teste de subida de escadas inferior a 22 m ou uma distância de caminhada no teste do ônibus espacial inferior a

400 m), isso indica um alto risco para ressecção anatômica maior através de toracotomia. Por outro lado, um pico de O_2 superior a 20 mL/kg/min ou 75% previsto indica um baixo risco. Para garantir a confiabilidade.

Para garantir a confiabilidade dos resultados, uma CPET deve ser realizada de acordo com as recomendações publicadas pela declaração da American Thoracic Society/ACCP sobre CPET. Alguns pacientes não conseguem realizar algum ou todos os tipos de testes de exercício devido a comorbidades incapacitantes. Esses pacientes podem ter um risco aumentado de mortalidade após ressecções anatômicas maiores. Eles devem ser avaliados cuidadosamente com base nas opções disponíveis. Pacientes que apresentam parâmetros cardíacos e pulmonares inadequados devem ser considerados como pacientes de alto risco.

5.0 Risco de Efeitos Pulmonares de Longo Prazo Após a Ressecção

Uma limitação significativa para abordar os potenciais efeitos debilitantes de longo prazo das ressecções pulmonares é que os estudos que fornecem medidas objetivas, como testes de função pulmonar ou capacidade de exercício, geralmente não vão além de 6 meses. Portanto, qualquer sequelas debilitantes além desse período realmente permanecem pouco estudadas. Com essa limitação em mente, algumas observações gerais podem ser feitas. Após a ressecção pulmonar, a função pulmonar diminuirá inicialmente. Após a toracotomia, o FEV1 parece atingir o ponto mais baixo imediatamente após a cirurgia. Investigadores pioneiros nesse campo sugeriram que um FEV1 pós-operatório de 0,8 L era proibitivo para a ressecção, dada a incidência inaceitável de hipercapnia e incapacidade pulmonar. No entanto, em última análise, os fatores que contribuem para a incapacidade pulmonar de longo prazo, seja individualmente ou em conjunto, permanecem em grande parte desconhecidos. Isso torna em grande parte especulativa a previsão de quem exatamente sofrerá incapacidade pulmonar de longo prazo após uma lobectomia ou pneumonectomia. Alguns dados existem sobre a função pulmonar comprometida após uma lobectomia ou uma pneumonectomia, mas extrapolar esses dados para uma verdadeira incapacidade pulmonar de longo prazo não é possível com os dados existentes.

Para uma lobectomia, aos 6 meses após a cirurgia, o FEV1 se recupera parcialmente, de forma que há um déficit em relação ao FEV1 pré-operatório entre 9% e 11%. Em um estudo prospectivo, Brunelli e colaboradores demonstraram que a recuperação do FEV1 e do Dlco pré-operatórios para os níveis descritos nos relatos anteriores aos 6 meses é alcançável em 3 meses após a lobectomia. A capacidade de exercício, medida pelo consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), também diminuirá após a ressecção pulmonar, e para a lobectomia, essa diminuição foi observada entre 0% e 13%. O sintoma limitante mais comum em estudos de exercício pós-operatório tem sido o desconforto nas pernas, em vez de dispneia. Bolliger e colaboradores

descobriram que o exercício era limitado pela fadiga dos músculos das pernas em 53% dos pacientes antes da cirurgia, e essa observação permaneceu após a lobectomia.

Para a pneumonectomia, a recuperação do FEV1 aos 6 meses é consideravelmente menor e varia entre 34% e 41%. Em um estudo prospectivo de Brunelli e colaboradores, a recuperação do déficit no FEV1 foi de 66% do valor pré-operatório, enquanto a recuperação do Dlco foi de 80% em relação à linha de base. Essa observação discrepante em relação aos pacientes submetidos à lobectomia pode ter sido devida a uma porcentagem relativamente pequena de pacientes submetidos à pneumonectomia incluídos em seu estudo.

Após a pneumonectomia, e semelhante ao observado em outros testes de função pulmonar, o déficit no VO2 máximo não é restaurado aos valores pré-operatórios e permanece entre 20% e 28%. Ao contrário do que ocorre na lobectomia, após a pneumonectomia, há uma mudança para a dispneia como o fator limitante (61% dos pacientes aos 3 meses e 50% aos 6 meses após a ressecção), em vez da fadiga dos músculos das pernas.

Infelizmente, há poucos dados que descrevem as mudanças na qualidade de vida após a ressecção pulmonar com intenção curativa. Entre os pacientes com DPOC, o estado pulmonar pré-operatório parece impactar a qualidade de vida no período perioperatório agudo, uma vez que a ventilação mecânica e a necessidade de traqueostomia ocorrem com maior frequência do que naqueles sem DPOC. Uma pesquisa transversal examinou sintomas respiratórios e qualidade de vida em 142 sobreviventes de longo prazo com câncer de pulmão de células não pequenas. A maioria desses pacientes (74%) havia passado por uma lobectomia, com 12% submetidos a uma pneumonectomia e 11% a uma ressecção em cunha. O sintoma respiratório pós-operatório mais comumente relatado foi a dispneia, mas a tosse e a sibilância também foram frequentemente descritas.

Lamentavelmente, a falta de dados de acompanhamento de longo prazo e estudos específicos sobre a qualidade de vida após a ressecção pulmonar limita nossa compreensão das consequências a longo prazo desses procedimentos. Se você tiver mais perguntas ou precisar de informações adicionais, sinta-se à vontade para perguntar.

6.0 Risco de Deficiência Pulmonar de Longo Prazo com Terapia Neoadjuvante

Os riscos associados à terapia neoadjuvante que resultam em deficiência pulmonar de longo prazo ainda não são bem compreendidos. Além disso, as evidências existentes relacionadas aos efeitos pulmonares negativos de longo prazo da quimioterapia neoadjuvante com e sem radioterapia são limitadas.

A capacidade de difusão parece ser o teste de função pulmonar mais afetado pelo uso de quimioterapia neoadjuvante. Um ensaio clínico randomizado prospectivo avaliou o efeito da terapia neoadjuvante nesse aspecto, mas o efeito a longo prazo na deficiência pulmonar não foi apresentado. Diferentes regimes de quimioterapia neoadjuvante com gemcitabina foram associados a uma diminuição média na DCO (capacidade de difusão do monóxido de carbono) ajustada para hemoglobina de 8%. De fato, 27% dos 87 pacientes originais atenderam aos critérios para toxicidade pulmonar, e 11% dos pacientes apresentaram uma DCO pós-neoadjuvante inferior a 40%. No entanto, no final, dos 15% dos pacientes considerados com uma redução significativa em sua DCO, nenhum foi impedido de se submeter à ressecção cirúrgica. Outros estudos retrospectivos demonstraram resultados semelhantes nos quais a terapia neoadjuvante teve impacto negativo na capacidade de difusão, entre outros testes de função pulmonar. Em resumo, embora todos esses estudos tenham demonstrado que há um efeito prejudicial nos testes de função pulmonar após a terapia neoadjuvante, apenas evidências limitadas estão disponíveis sobre os efeitos a longo prazo da deficiência pulmonar.

A compreensão completa dos riscos de deficiência pulmonar a longo prazo após terapia neoadjuvante requer mais pesquisas e estudos que avaliem os resultados em um período mais extenso após o tratamento. Isso é particularmente importante à medida que as terapias neoadjuvantes se tornam mais comuns no tratamento do câncer de pulmão, para que os médicos e pacientes possam tomar decisões informadas sobre o tratamento com base nos benefícios e riscos potenciais.

Existem poucos dados sobre o impacto dessas alterações na função pulmonar a longo prazo. Margaritora et al. descreveram um aumento significativo na DCO (capacidade de difusão do monóxido de carbono) no período de 1 ano após a terapia quimiorradioterápica neoadjuvante. Como outros estudos demonstraram uma diminuição na capacidade de difusão logo após o término da terapia neoadjuvante e cirurgia, um aumento na DCO sugere que a recuperação do parênquima danificado pode estar ocorrendo no período mais longo. Embora a DCO tenha sido associada ao desenvolvimento de morbidade e mortalidade pós-operatórias após terapia neoadjuvante e cirurgia, nenhum fator definitivo que preveja a deficiência pulmonar a longo prazo foi firmemente identificado. Um estudo demonstrou que doses de radioterapia acima de 45 Gy foram preditivas de morbidade pós-operatória, mas não foram descritos fatores associados a sequelas a longo prazo. Em última análise, prever a deficiência pulmonar a longo prazo continua sendo uma questão não resolvida e uma área para estudo adicional.

6.1 Recomendação

6.1.1. Em pacientes com câncer de pulmão que estão sendo considerados para cirurgia e que passaram por terapia neoadjuvante, sugere-se que sejam realizados novos testes de função pulmonar com capacidade de difusão após a conclusão da terapia neoadjuvante (Grau 2C).

7.0 Métodos para Reduzir os Riscos Perioperatórios e a Incapacidade Pulmonar de Longo Prazo

7.1 Cirurgia de Redução de Volume Pulmonar

A cirurgia de redução de volume pulmonar (CRVP) para pacientes com enfisema grave mostrou, em um grande ensaio clínico randomizado prospectivo, proporcionar uma vantagem em sobrevivência em pacientes selecionados com enfisema predominantemente de lobo superior e baixa capacidade de exercício. 214 Experiências anedóticas mostraram que, ocasionalmente, o tecido pulmonar removido durante a CRVP pode conter cânceres de pulmão não diagnosticados. 215,216 Pacientes elegíveis para CRVP que também têm câncer de pulmão representam um subconjunto único de indivíduos. Se os critérios tradicionais forem usados para determinar a adequação para ressecção, a maioria dos candidatos à CRVP com câncer de pulmão não seria considerada aceitável para proceder com a ressecção. No entanto, várias séries de casos sugerem que pacientes com função pulmonar extremamente comprometida podem tolerar a combinação de CRVP e ressecção do câncer de pulmão com uma taxa de mortalidade aceitável e resultados pós-operatórios surpreendentemente bons. 106,217-225 Outros também descreveram ressecções cirúrgicas com intenção curativa em pacientes com CRVP e encontraram melhorias significativas e duradouras no FEV1. 224,225

Em termos de sobrevivência a médio e longo prazo, resultados encorajadores foram observados entre os pacientes submetidos a CRVP e ressecções de câncer de pulmão. Um estudo de caso-controle prospectivo descobriu que pacientes com enfisema heterogêneo do lobo superior que foram submetidos a lobectomia superior para câncer de pulmão conhecido em estágios I e II tiveram uma sobrevivência geral respeitável, mas menor em comparação com aqueles pacientes submetidos a ressecções de CRVP convencionais (57 meses vs. 88 meses, $P = 0,06$). Por outro lado, Nakajima et al relataram que pacientes com DPOC grave submetidos a ressecções com intenção curativa para seus cânceres de pulmão tiveram uma pior sobrevivência de 5 anos (24% vs. 59%, $P < 0,0001$) em relação aos pacientes submetidos a CRVP mais diretas. No entanto, este estudo estava enviesado devido a diferenças basais pré-operatórias no status de tabagismo, testes de função pulmonar e grau de DPOC que favoreciam a população de CRVP.

Embora as indicações para a combinação de CRVP e ressecção de câncer de pulmão ainda estejam em evolução, os candidatos mais promissores parecem ser pacientes que têm um câncer no lobo superior afetado pelo enfisema e que, de outra forma, atenderiam aos critérios para CRVP (ou seja, D lco e FEV 1 $> 20\%$ do previsto). Embora alguns tenham sugerido uma abordagem mais agressiva, o entusiasmo em recrutar pacientes com pulmão relativamente preservado deve ser temperado pelo fato de que as conclusões sobre as diferenças nos

resultados a longo prazo entre a CRVP isolada e a CRVP com pacientes com câncer de pulmão podem ter comparado diferentes populações no início.

7.2 Cessa  o do Tabagismo

Estudos retrospectivos demonstraram que o momento da cessat  o do tabaco antes da cirurgia, em geral, tem um impacto mínimo nas complica  es pulmonares p  s-operatórias. A combina  o de cessat  o do tabagismo e cirurgia de câncer de pulmão não está associada a diferenças nos testes de função pulmonar no pós-operatório. Outro estudo retrospectivo com 288 pacientes consecutivos submetidos a cirurgia pulmonar sugeriu que a abstinência de fumar de pelo menos 4 semanas pode estar associada a complica  es respiratórias perioperatórias reduzidas. Uma análise de quase 8.000 pacientes do banco de dados STS demonstrou que a mortalidade perioperatória entre fumantes atuais e ex-fumantes em compara  o com não fumantes    significativamente maior (1,5% vs. 0,3%, $P = 0,001$). De fato, uma tendência geral para a diminui  o da mortalidade perioperatória foi associada ao tempo de cessat  o antes da cirurgia. Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos entre ex-fumantes e fumantes atuais. Cumulativamente, a cessat  o da dependência de tabaco parece ser vantajosa na redu  o dos resultados a curto prazo associados às ressec  es de câncer de pulmão.

No que diz respeito    sobrevivência a longo prazo, as taxas de sobrevivência de 5 e 10 anos foram encontradas como piores para o estágio I do câncer de pulmão.

Câncer entre fumantes atuais comparados com ex-fumantes e não fumantes. São necessários 232 ensaios controlados prospectivos para definir de forma mais clara o efeito que a cessat  o do tabagismo pr  -operatório pode ter na redu  o de problemas perioperatórios. Já existem dados que demonstram que isso está associado a uma melhor qualidade de vida e eficácia de custos. Apesar da quantidade limitada de dados que atualmente existe, a cessat  o do tabagismo deve ser incentivada no momento do diagnóstico de câncer de pulmão, porque dados iniciais sugerem que os resultados perioperatórios e a sobrevivência a longo prazo são melhores quando comparados com aqueles que não cessaram o uso de tabaco. Além disso, pode haver uma redu  o no desenvolvimento de tumores metacr  nicos (ver artigos de Leone et al. 234 tratamento de tabaco e de Colt et al. 235 seguimento e vigilância nas Diretrizes de Câncer de Pulmão da ACCP).

7.3 Reabilita  o Pulmonar

Até o momento, não existem dados robustos para recomendar o uso rotineiro de reabilita  o pulmonar pr  -operatória para pacientes com câncer de pulmão. No entanto, há um crescente corpo de evidências que sugere que o condicionamento pr  -operatório pode ser vantajoso. No Ensaio Nacional de Tratamento de Enfisema, todos os pacientes passaram por reabilita  o pulmonar antes da randomiza  o para tratamento médico ou LVRS. A reabilita  o pulmonar proporcionou benefícios importantes na dispneia, qualidade de vida e capacidade de exercício.

Weinstein et al. 237 demonstraram que um regime pré-operatório era inversamente proporcional ao tempo de internação dos pacientes. Bobbio et al. 238 demonstraram que seu programa de reabilitação pulmonar pré-operatória resultou em um aumento no consumo máximo de oxigênio no limiar anaeróbico e que houve um aumento na carga de trabalho. Outros dados, no entanto, não são tão favoráveis, mostrando que o desempenho cardiopulmonar não é significativamente alterado. 239

Em última análise, a ausência de dados de ensaios controlados randomizados sobre reabilitação pulmonar pré-operatória permite apenas a sugestão de que será benéfica para os pacientes submetidos a ela. No cenário pós-operatório, estão surgindo informações de que a iniciativa de um regime hospitalar após uma ressecção pulmonar é imediatamente benéfica para os pacientes. Esses programas hospitalares têm sido associados a melhorias no desempenho do exercício, sintomas e testes de função pulmonar (FEV1). 240,241 Ganhos secundários, na forma de melhora na força dos quadríceps, sem melhorias nas medidas objetivas de desempenho físico, foram encontrados em programas de reabilitação pulmonar. 242 Melhorias no desempenho do exercício sem melhorias objetivas nos testes de função pulmonar também foram observadas com a reabilitação pulmonar pós-operatória. 243 Mesmo na ausência de um programa formalizado de reabilitação, por si só, a ambulação planejada dentro de 4 horas após uma ressecção tem sido associada a uma melhoria na oxigenação e requisitos menores de oxigênio externo. 244

Embora os dados sobre reabilitação pulmonar sejam difíceis de quantificar ou padronizar, o que está disponível parece confirmar a intuição de que a reabilitação pulmonar após a cirurgia de câncer de pulmão é benéfica para os pacientes, embora em formas diferentes.

7.4 Recomendações

7.4.1. Para pacientes com câncer de pulmão em uma área de enfisema no lobo superior que são candidatos a uma Redução de Volume Pulmonar (LVRS), sugere-se a combinação de LVRS e ressecção do câncer de pulmão (Grau 2C).

7.4.2. Para todos os pacientes com câncer de pulmão considerados para cirurgia que estão ativamente fumando, é recomendado o tratamento da dependência do tabaco (Grau 1C).

Observação: A cessação do tabagismo está associada a benefícios de curto prazo no período perioperatório e a benefícios de sobrevivência a longo prazo (consulte também recomendações específicas no capítulo 6, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3).

7.4.3. Para pacientes com câncer de pulmão considerados para cirurgia e considerados de alto risco (conforme definido pelo algoritmo funcional proposto, ou seja, PPO FEV 1 ou PPO D LCO , 60% e O2máx , 10 mL/kg/min ou , 35%), é recomendada a reabilitação pulmonar pré ou pós-operatória (Grau 1C).

8.0 Resumo

Pacientes com câncer de pulmão frequentemente apresentam doença parenquimatosa difusa e/ou obstrução das vias aéreas concomitantes e doença cardiovascular aterosclerótica como consequência de seu hábito de fumar. Essas doenças podem colocar esses pacientes em maior risco de complicações perioperatórias, incluindo morte e incapacidade pulmonar a longo prazo após a ressecção do câncer de pulmão. Uma avaliação fisiológica pré-operatória cuidadosa é útil para identificar aqueles pacientes com risco aumentado durante a ressecção padrão do câncer de pulmão e permitir uma decisão informada pelo paciente sobre a abordagem terapêutica adequada para tratar seu câncer de pulmão. Essa avaliação de risco pré-operatório deve ser considerada no contexto de que a cirurgia para câncer de pulmão em estágio inicial é o tratamento atualmente mais eficaz disponível para essa doença.

Agradecimentos

Author contributions: Dr Brunelli had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis

pulmonary

Dr Brunelli: contributed to the review of the final draft and formatting of the original algorithms and as a panelist.

Dr Kim: contributed to the article as a panelist.

Dr Berger: contributed to the article as a panelist.

Dr Addrizzo-Harris: contributed to the article as the topic editor .

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to CHEST that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article .

Role of Sponsors: The American College of Chest Physicians was solely responsible for the development of these guidelines. The remaining supporters played no role in the development process. External supporting organizations cannot recommend panelists or topics, nor are they allowed prepublication access to the manuscripts and recommendations. Further details on the Conflict of Interest Policy are available online at <http://>

chestnet.org.

Endorsements: This guideline is endorsed by the European Society of Thoracic Surgeons, Oncology Nursing Society, American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology, and the Society of Thoracic Surgeons.

References

- 1 . Lewis SZ , Diekemper R , Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 ; 143 (5)(suppl):41S-50S.
- 2 . Beckles MA , Spiro SG , Colice GL , Rudd RM ; American College of Chest Physicians . The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery . Chest . 2003 ; 123 (suppl 1): 105S - 114S .
- 3 . Colice GL , Shafazand S , Griffin JP , Keenan R , Bolliger CT ; American College of Chest Physicians . Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition) . Chest . 2007 ; 132 (suppl 3): 161S - 177S .
- 4 . Burke JR , Duarte IG , Thourani VH , Miller JI Jr . Preoperative risk assessment for marginal patients requiring pulmonary resection . Ann Thorac Surg . 2003 ; 76 (5): 1767 - 1773 .
- 5 . Ferguson MK . Preoperative assessment of pulmonary risk . Chest . 1999 ; 115 (suppl 5): 58S - 63S .
- 6 . Reilly JJ Jr . Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy . Chest . 1999 ; 116 (suppl 6): 474S - 476S .
- 7 . Bolliger CT , Perruchoud AP . Functional evaluation of the lung resection candidate. Eur Respir J. 1998 ;11(1):198-212.
- 8 . Bolliger CT , Koegelenberg CF , Kendal R . Preoperative assessment for lung cancer surgery . Curr Opin Pulm Med . 2005 ; 11 (4): 301 - 306 .
- 9 . Datta D , Lahiri B . Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery . Chest . 2003 ; 123 (6): 2096 - 2103 .
- 10 . Felip E , Stahel RA , Pavlidis N . ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up

- of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2005 ; 16(suppl 1):i28-29.
- 11 . Depierre A , Lagrange JL , Theobald S , et al ; FNCLCC . Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with non-small-cell lung carcinoma (2000) . Br J Cancer . 2003 ; 89 (suppl 1): S35 - S49 .
- 12 . Lowe G , Twaddle S . The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): an update . Scott Med J . 2005 ; 50 (2): 51 - 52 .
- 13 . Wood E . The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . J Med Libr Assoc . 2004 ; 92 (3): 382 - 383
- 14 . National Cancer Institute . Non-small cell lung cancer (PDQ): Treatment. National Cancer Institute website. <http://www.cancer.gov> . Accessed May 2005 .
- 15 . Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) ; Advisory Committee on Collaboration with Industry in Medical Education of the European School of Oncology (ESO) ; Vienna Medical Association . Consensus on medical treatment of non-small cell lung cancer . Lung Cancer . 2002 ; 38 (suppl 3): S3 - S7 .
- 16 . Baldwin DR , White B , Schmidt-Hansen M , Champion AR , Melder AM . Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of lung cancer: summary of updated NICE guidance . BMJ . 2011 ; 342:d2110 .
- 17 . Lim E , Baldwin D , Beckles M , et al . Guidelines on the radical management of patients with lung cancer . Thorax . 2010 ; 65 (suppl 3): iii1 - 27 .
- 18 . Brunelli A , Charloux A , Bolliger CT , et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009 ;34(1):17-41.
- 19 . Muers MF , Haward RA . Management of lung cancer . Thorax . 1996 ; 51 (6): 557 - 560 .
- 20 . Brown JS , Eraut D , Trask C , Davison AG . Age and the

- treatment of lung cancer . Thorax . 1996 ; 51 (6): 564 - 568 .
- 21 . Coory M , Gkolia P , Yang IA , Bowman RV , Fong KM .
Systematic review of multidisciplinary teams in the management of lung cancer . Lung Cancer . 2008 ; 60 (1): 14 - 21 .
- 22 . Price A KG , Gregor A , Ironside J , Little F. The impact of multidisciplinary teams and site specialisation on the use of radiotherapy in elderly people with non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiotherapy and Oncology. 2002 ;64(suppl 1): S80,
- 23 . Forrest LM , McMillan DC , McArdle CS , Dunlop DJ .
An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer . Br J Cancer . 2005 ; 93 (9): 977 - 978 .
- 24 . Bowen EF , Anderson JR , Roddie ME . Improving surgical resection rates in lung cancer without a two stop service . Thorax . 2003 ; 58 (4): 368 .
- 25 . Davison AG , Eraut CD , Haque AS , et al . Telemedicine for multidisciplinary lung cancer meetings . J Telemed Telecare . 2004 ; 10 (3): 140 - 143 .
- 26 . Boxer MM , Vinod SK , Shafi q J , Duggan KJ . Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer? Cancer . 2011 ; 117 (22): 5112 - 5120 .
- 27 . Freeman RK , Van Woerkom JM , Vyverberg A , Ascoti AJ .
The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2010 ;38(1):1-5.
- 28 . Dowie J , Wildman M . Choosing the surgical mortality threshold for high risk patients with stage Ia non-small cell lung cancer: insights from decision analysis . Thorax . 2002 ; 57 (1): 7 - 10 .
- 29 . Pallis AG , Gridelli C , van Meerbeeck JP , et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. Ann Oncol. 2010 ;21(4):692-706.

- 30 . Brock MV , Kim MP , Hooker CM , et al . Pulmonary resection in octogenarians with stage I nonsmall cell lung cancer: a 22-year experience . *Ann Thorac Surg* . 2004 ; 77 (1): 271 - 277 .
- 31 . Port JL , Kent M , Korst RJ , et al . Surgical resection for lung cancer in the octogenarian . *Chest* . 2004 ; 126 (3): 733 - 738 .
- 32 . Allen MS , Darling GE , Pechet TT , et al ; ACOSOG Z0030 Study Group . Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial . *Ann Thorac Surg* . 2006 ; 81 (3): 1013 - 1019 .
- 33 . Berry MF , Onaitis MW , Tong BC , Harpole DH , D'Amico TA . A model for morbidity after lung resection in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 ;39(6):989-994.
- 34 . Cerfolio RJ , Bryant AS . Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study . *Ann Thorac Surg* . 2006 ; 82 (2): 424 - 429 . , discussion 429-430.
- 35 . Fanucchi O , Ambroggi MC , Dini P , et al . Surgical treatment of non-small cell lung cancer in octogenarians . *Interact Cardiovasc Thorac Surg* . 2011 ; 12 (5): 749 - 753 .
- 36 . Igai H , Takahashi M , Ohata K , et al . Surgical treatment for non-small cell lung cancer in octogenarians—the usefulness of video-assisted thoracic surgery . *Interact Cardiovasc Thorac Surg* . 2009 ; 9 (2): 274 - 277 .
- 37 . Matsuoka H , Okada M , Sakamoto T , Tsubota N. Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 ;28(3):380-383.
- 38 . Mun M , Kohno T . Video-assisted thoracic surgery for clinical stage I lung cancer in octogenarians . *Ann Thorac Surg* . 2008 ; 85 (2): 406 - 411 .
- 39 . Rivera C , Dahan M , Bernard A , Falcoz PE , Thomas P . Surgical treatment of lung cancer in the octogenarians: results of a nationwide audit. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 ;

39(6):981-986.

40 . Sawada S , Komori E , Nogami N , et al . Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition . Chest . 2005 ; 128 (3): 1557 - 1563 .

41 . Brokx HA , Visser O , Postmus PE , Paul MA . Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based series of 124 patients. J Thorac Oncol. 2007 ;2(11):1013-1017.

42 . Dillman RO , Zusman DR , McClure SE . Surgical resection and long-term survival for octogenarians who undergo surgery for non-small-cell lung cancer . Clin Lung Cancer . 2009 ; 10 (2): 130 - 134 .

43 . Finlayson E , Fan Z , Birkmeyer JD . Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study . J Am Coll Surg . 2007 ; 205 (6): 729 - 734 .

44 . Owonikoko TK , Ragin CC , Belani CP , et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol. 2007 ;25(35): 5570-5577.

45 . Dhand R . Aerosol therapy during mechanical ventilation: getting ready for prime time . Am J Respir Crit Care Med . 2003 ; 168 (10): 1148 - 1149 .

46 . Voltolini L , Rapisetta C , Ligabue T , Luzzi L , Scala V , Gotti G . Short- and long-term results of lung resection for cancer in octogenarians . Asian Cardiovasc Thorac Ann . 2009 ; 17 (2): 147 - 152 .

47 . Dominguez-Ventura A , Allen MS , Cassivi SD , Nichols FC III , Deschamps C , Pairolero PC . Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection . Ann Thorac Surg . 2006 ; 82 (4): 1175 - 1179 .

48 . Brunelli A , Varela G , Salati M , et al . Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates . Ann Thorac Surg . 2010 ; 90 (1): 199 - 203 .

49 . Brunelli A , Cassivi SD , Fibla J , et al . External validation of

the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection . Ann Thorac Surg . 2011 ; 92 (2): 445 - 448 .

50 . Lee TH , Marcantonio ER , Mangione CM , et al . Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery . Circulation . 1999 ; 100 (10): 1043 - 1049 .

51 . Fleisher LA , Beckman JA , Brown KA , et al ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) ; American Society of Echocardiography ; American Society of Nuclear Cardiology ; Heart Rhythm Society ; Society of Cardiovascular Anesthesiologists ; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions ; Society for Vascular Medicine and Biology ; Society for Vascular Surgery . ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery . Circulation . 2007 ; 116 (17): e418 - e499 .

52 . Poldermans D , Bax JJ , Boersma E , et al ; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery ; European Society of Cardiology (ESC) . Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery . Eur Heart J . 2009 ; 30 (22): 2769 - 2812 .

53 . Ferguson MK , Celauro AD , Vigneswaran WT . Validation

of a modified scoring system for cardiovascular risk associated with major lung resection. Eur J Cardiothorac Surg.

2012 ;41(3):598-602.

54 . Eagle KA , Berger PB , Calkins H , et al ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Non cardiac Surgery) . ACC/AHA guideline update for perioperative

cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive

summary a report of the American College of Cardiol-

ogy/American Heart Association Task Force on Practice

Guide lines (Committee to Update the 1996 Guidelines on

Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac

Surgery) . Circulation . 2002 ; 105 (10): 1257 - 1267 .

55 . McFalls EO , Ward HB , Moritz TE , et al . Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery .

N Engl J Med . 2004 ; 351 (27): 2795 - 2804 .

56 . Poldermans D , Schouten O , Vidakovic R , et al ; DECREASE Study Group . A clinical randomized trial to evaluate the

safety of a noninvasive approach in high-risk patients under-

going major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study .

J Am Coll Cardiol . 2007 ; 49 (17): 1763 - 1769 .

57 . Douketis JD , Berger PB , Dunn AS , et al ; American College

of Chest Physicians . The perioperative management of anti-

thrombotic therapy: American College of Chest Physicians

evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) .

Chest . 2008 ; 133 (suppl 6): 299S - 339S .

58 . Cerfolio RJ , Minnich DJ , Bryant AS . General thoracic surgery is safe in patients taking clopidogrel (Plavix) . J Thorac

Cardiovasc Surg . 2010 ; 140 (5): 970 - 976 .

59 . Brady AR , Gibbs JS , Greenhalgh RM , Powell JT , Sydes MR ; POBBLE trial investigators. Perioperative beta-blockade

(POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular sur-

gery: results of a randomized double-blind controlled trial .

J Vasc Surg . 2005 ; 41 (4): 602 - 609 .

- 60 . Yang H , Raymer K , Butler R , Parlow J , Roberts R . The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial . *Am Heart J* . 2006 ; 152 (5): 983 - 990 .
- 61 . Devereaux PJ , Yang H , Yusuf S , et al ; POISE Study Group . Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial . *Lancet* . 2008 ; 371 (9627): 1839 - 1847 .
- 62 . Poldermans D , Boersma E , Bax JJ , et al ; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group . The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery . *N Engl J Med* . 1999 ; 341 (24): 1789 - 1794 .
- 63 . Pinkstaff S , Peberdy MA , Kontos MC , Fabiato A , Finucane S , Arena R . Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency slope to identify myocardial perfusion defects in men undergoing myocardial ischemic evaluation . *Am J Cardiol* . 2010 ; 106 (11): 1534 - 1539 .
- 64 . Chaudhry S , Arena R , Wasserman K , et al . Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing . *Am J Cardiol* . 2009 ; 103 (5): 615 - 619 .
- 65 . Chaudhry S , Arena RA , Hansen JE , et al . The utility of cardiopulmonary exercise testing to detect and track early-stage ischemic heart disease . *Mayo Clin Proc* . 2010 ; 85 (10): 928 - 932 .
- 66 . Belardinelli R , Lacalaprice F , Carle F , et al . Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing . *Eur Heart J* . 2003 ; 24 (14): 1304 - 1313 .
- 67 . Martin-Ucar AE , Waller DA , Atkins JL , Swinson D , O'Byrne KJ , Peake MD . The beneficial effects of specialist thoracic surgery on the resection rate for non-small-cell lung cancer . *Lung Cancer* . 2004 ; 46 (2): 227 - 232 .
- 68 . Silvestri GA , Handy J , Lackland D , Corley E , Reed CE . Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery . *Chest* . 1998 ; 114 (3): 675 - 680 .
- 69 . Schipper PH , Diggs BS , Ungerleider RM , Welke KF . The

influence of surgeon specialty on outcomes in general thoracic surgery: a national sample 1996 to 2005. *Ann Thorac Surg*. 2009 ;88(5):1566-1572.

70 . Goodney PP , Lucas FL , Stukel TA , Birkmeyer JD . Surgeon specialty and operative mortality with lung resection . *Ann Surg* . 2005 ; 241 (1): 179 - 184 .

71 . Farjah F , Flum DR , Varghese TK Jr , Symons RG , Wood DE . Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer . *Ann Thorac Surg* . 2009 ; 87 (4): 995 - 1004 .

72 . Romano PS , Mark DH . Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection . *Chest* . 1992 ; 101 (5): 1332 - 1337 .

73 . Finlayson EV , Goodney PP , Birkmeyer JD . Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study . *Arch Surg* . 2003 ; 138 (7): 721 - 725 .

74 . Bach PB , Cramer LD , Schrag D , Downey RJ , Gelfand SE , Begg CB . The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer . *N Engl J Med* . 2001 ; 345 (3): 181 - 188 .

75 . Birkmeyer JD , Siewers AE , Finlayson EV , et al . Hospital volume and surgical mortality in the United States . *N Engl J Med* . 2002 ; 346 (15): 1128 - 1137 .

76 . Birkmeyer JD , Stukel TA , Siewers AE , Goodney PP , Wennberg DE , Lucas FL . Surgeon volume and operative mortality in the United States . *N Engl J Med* . 2003 ; 349 (22): 2117 - 2127 .

77 . Hannan EL , Radzyner M , Rubin D , Dougherty J , Brennan MF . The influence of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy

78 . Cheung MC , Hamilton K , Sherman R , et al . Impact of teaching facility status and high-volume centers on outcomes for lung cancer resection: an examination of 13,469 surgical patients . *Ann Surg Oncol* . 2009 ; 16 (1): 3 - 13 .

79 . Little AG , Rusch VW , Bonner JA , et al . Patterns of surgical care of lung cancer patients . *Ann Thorac Surg* . 2005 ; 80 (6): 2051 - 2056 .

80 . Bilimoria KY , Bentrem DJ , Feinglass JM , et al . Directing

surgical quality improvement initiatives: comparison of peri-operative mortality and long-term survival for cancer surgery. *J Clin Oncol*. 2008 ;26(28):4626-4633.

81 . Begg CB , Cramer LD , Hoskins WJ , Brennan MF . Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery . *JAMA* . 1998 ; 280 (20): 1747 - 1751 .

82 . Urbach DR , Bell CM , Austin PC . Differences in operative mortality between high- and low-volume hospitals in Ontario for 5 major surgical procedures: estimating the number of lives potentially saved through regionalization. *CMAJ*. 2003 ;168(11):1409-1414.

83 . Freixinet JL , Julia-Serda G , Rodriguez PM , et al. Hospital volume: operative morbidity, mortality and survival in thoracotomy for lung cancer. A Spanish multicenter study of 2994 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 ;29(1):20-25.

84 . Wouters MW , Siesling S , Jansen-Landheer ML , et al. Variation in treatment and outcome in patients with non-small cell lung cancer by region, hospital type and volume in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol*. 2010 ;36(suppl 1):S83-92.

85 . Treasure T , Utley M , Bailey A . Assessment of whether in-hospital mortality for lobectomy is a useful standard for the quality of lung cancer surgery: retrospective study . *BMJ* . 2003 ; 327 (7406): 73 - 75 .

86 . Simunovic M , Rempel E , Theriault ME , et al. Influence of hospital characteristics on operative death and survival of patients after major cancer surgery in Ontario. *Can J Surg*. 2006 ;49(4):251-258.

87 . Finlayson EV , Birkmeyer JD . Effects of hospital volume on life expectancy after selected cancer operations in older adults: a decision analysis . *J Am Coll Surg* . 2003 ; 196 (3): 410 - 417 .

88 . Birkmeyer JD , Sun Y , Wong SL , Stukel TA . Hospital volume and late survival after cancer surgery . *Ann Surg* . 2007 ; 245 (5): 777 - 783 .

89 . Lien YC , Huang MT , Lin HC . Association between surgeon and hospital volume and in-hospital fatalities after lung cancer resections: the experience of an Asian country . *Ann Thorac Surg* . 2007 ; 83 (5): 1837 - 1843 .

- 90 . Damhuis RAM , Schütte PR . Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer . Eur Respir J . 1996 ; 9 (1): 7 - 10 .
- 91 . Cerfolio RJ , Bryant AS , Patel B , Bartolucci AA . Intercostal muscle fl ap reduces the pain of thoracotomy: a prospective randomized trial . J Thorac Cardiovasc Surg . 2005 ; 130 (4): 987 - 993 .
- 92 . Paul S , Altorki NK , Sheng S , et al . Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database . J Thorac Cardiovasc Surg . 2010 ; 139 (2): 366 - 378 .
- 93 . Swanson SJ , Herndon JE II , D'Amico TA , et al . Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802—a prospective, multi-institution feasibility study . J Clin Oncol . 2007 ; 25 (31): 4993 - 4997 .
- 94 . Melfi FM , Mussi A . Robotically assisted lobectomy: learning curve and complications . Thorac Surg Clin . 2008 ; 18 (3): 289 - 295 , vi-vii.
- 95 . Berry MF , Villamizar-Ortiz NR , Tong BC , et al . Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy . Ann Thorac Surg . 2010 ; 89 (4): 1044 - 1051 .
- 96 . Iwasaki A , Shirakusa T , Enatsu S , Maekawa S , Yoshida Y , Yoshinaga Y . Surgical treatment for lung cancer with COPD based on the global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) . Thorac Cardiovasc Surg . 2005 ; 53 (3): 162 - 167 .
- 97 . Ferguson MK , Siddique J , Karrison T . Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques . Eur J Cardiothorac Surg . 2008 ; 34 (5): 1085 - 1089 .
- 98 . Koizumi KHS , Haraguchi S , Hirata T , et al . Surgical treatment for lung cancer patients with poor pulmonary function . Ann Thorac Cardiovasc Surg . 2005 ; 11 (2): 87 - 92 .
- 99 . Licker MJ , Widikker I , Robert J , et al . Operative mortality

and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends . *Ann Thorac Surg* . 2006 ; 81 (5): 1830 - 1837 .

100 . Magdeleinat P , Seguin A , Alifano M , Boubia S , Regnard JF . Early and long-term results of lung resection for non-small-cell lung cancer in patients with severe ventilatory impairment . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2005 ; 27 (6): 1099 - 1105 .

101 . Garzon JC , Ng CSH , Sihoe ADL , et al . Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function . *Ann Thorac Surg* . 2006 ; 81 (6): 1996 - 2003 .

102 . Brunelli A , Al Refai M , Monteverde M , Sabbatini A , Xiumé F , Fianchini A . Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation . *Ann Thorac Surg* . 2002 ; 74 (4): 999 - 1003 .

103 . Linden PA , Bueno R , Colson YL , et al . Lung resection in patients with preoperative FEV1 , 35% predicted . *Chest* . 2005 ; 127 (6): 1984 - 1990 .

104 . Sekine Y , Iwata T , Chiyo M , et al . Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease . *Ann Thorac Surg* . 2003 ; 76 (2): 356 - 361 .

105 . Brunelli A , Xiumé F , Refai M , et al . Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis . *Chest* . 2007 ; 131 (1): 141 - 147 .

106 . Edwards JG , Duthie DJR , Waller DA . Lobar volume reduction surgery: a method of increasing the lung cancer resection rate in patients with emphysema . *Thorax* . 2001 ; 56 (10): 791 - 795 .

107 . Carretta A , Zannini P , Puglisi A , et al . Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous patients . *Eur J Cardiothorac Surg* . 1999 ; 15 (5): 602 - 607 .

108 . Korst RJ , Ginsberg RJ , Ailawadi M , et al . Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD . *Ann Thorac Surg* . 1998 ; 66 (3): 898 - 902 .

109 . Santambrogio L , Nosotti M , Baisi A , Ronzoni G , Bellaviti N ,

Rosso L . Pulmonary lobectomy for lung cancer: a prospective study to compare patients with forced expiratory volume in 1 s more or less than 80% of predicted . Eur J Cardiothorac Surg . 2001 ; 20 (4): 684 - 687 .

110 . Baldi S , Ruffi ni E , Harari S , et al . Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study . J Thorac Cardiovasc Surg . 2005 ; 130 (6): 1616 - 1622 .

111 . Brunelli A , Refai M , Salati M , Xiumé F , Sabbatini A . Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different post-operative periods . Ann Thorac Surg . 2007 ; 83 (3): 1134 - 1139 .

112 . Brunelli A , Sabbatini A , Xiume'F , et al . A model to predict the decline of the forced expiratory volume in one second and the carbon monoxide lung diffusion capacity early after major lung resection. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2005 ;4(1):61-65.

113 . Ferguson MK , Little L , Rizzo L , et al . Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection . J Thorac Cardiovasc Surg . 1988 ; 96 (6): 894 - 900 .

114 . Markos J , Mullan BP , Hillman DR , et al . Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection . Am Rev Respir Dis . 1989 ; 139 (4): 902 - 910 .

115 . Cerfolio RJ , Bryant AS . Different diffusing capacity of the lung for carbon monoxide as predictors of respiratory morbidity . Ann Thorac Surg . 2009 ; 88 (2): 405 - 410 .

116 . Pierce RJ , Copland JM , Sharpe K , Barter CE . Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality . Am J Respir Crit Care Med . 1994 ; 150 (4): 947 - 955 .

117 . Ferguson MK , Reeder LB , Mick R . Optimizing selection of patients for major lung resection . J Thorac Cardiovasc Surg . 1995 ; 109 (2): 275 - 281 .

118 . Santini M , Fiorello A , Vicidomini G , Di Crescenzo VG , Laperuta P . Role of diffusing capacity in predicting complications after lung resection for cancer . Thorac Cardiovasc

Surg . 2007 ; 55 (6): 391 - 394 .

119 . Brunelli A , Refai MA , Salati M , Sabbatini A , Morgan-Hughes NJ , Rocco G . Carbon monoxide lung diffusion

capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection . Eur J Cardiothorac Surg . 2006 ; 29 (4): 567 - 570 .

120 . Ferguson MK , Vigneswaran WT . Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease . Ann Thorac Surg . 2008 ; 85 (4): 1158 - 1164 .

121 . Liptay MJ , Basu S , Hoaglin MC , et al . Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer . J Surg Oncol . 2009 ; 100 (8): 703 - 707 .

122 . Ferguson M , Dignam JJ , Siddique J , Vidneswaran WT , Celauro AD . Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer . Eur J Cardiothorac Surg . 2012 ; 41 (5): e81 - e86 .

123 . Handy JR Jr , Asaph JW , Skokan L , et al . What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery . Chest . 2002 ; 122 (1): 21 - 30 .

124 . Macintyre N , Crapo RO , Viegi G , et al . Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2005 ;26(4):720-735.

125 . Miller MR , Hankinson J , Brusasco V , et al ; ATS/ERS Task Force . Standardisation of spirometry . Eur Respir J . 2005 ; 26 (2): 319 - 338 .

126 . Bolliger CT , Gückel C , Engel H , et al . Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy . Respiration . 2002 ; 69 (6): 482 - 489 .

127 . Alam N , Park BJ , Wilton A , et al . Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection . Ann Thorac Surg . 2007 ; 84 (4): 1085 - 1091 .

128 . Martin-Ucar AE , Fareed KR , Nakas A , Vaughan P , Edwards JG , Waller DA . Is the initial feasibility of lobectomy for stage I non-small cell lung cancer in severe heterogeneous

emphysema justified by long-term survival? *Thorax* . 2007 ; 62 (7): 577 - 580 .

129 . Lau KKW , Martin-Ucar AE , Nakas A , Waller DA . Lung cancer surgery in the breathless patient—the benefits of avoiding the gold standard . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2010 ; 38 (1): 6 - 13 .

130 . Endoh H , Tanaka S , Yajima T , et al . Pulmonary function after pulmonary resection by posterior thoracotomy, anterior thoracotomy or video-assisted surgery . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2010 ; 37 (5): 1209 - 1214 .

131 . Bobbio A , Chetta A , Carbognani P , et al . Changes in pulmonary function test and cardio-pulmonary exercise capacity in COPD patients after lobar pulmonary resection . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2005 ; 28 (5): 754 - 758 .

132 . Kushibe K , Takahama M , Tojo T , Kawaguchi T , Kimura M , Taniguchi S . Assessment of pulmonary function after lobectomy for lung cancer—upper lobectomy might have the same effect as lung volume reduction surgery . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2006 ; 29 (6): 886 - 890 .

133 . Varela G , Brunelli A , Rocco G , Jiménez MF , Salati M , Gatani T . Evidence of lower alteration of expiratory volume in patients with airflow limitation in the immediate period after lobectomy . *Ann Thorac Surg* . 2007 ; 84 (2): 417 - 422 .

134 . Luzzi L , Tenconi S , Voltolini L , et al . Long-term respiratory functional results after pneumonectomy . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2008 ; 34 (1): 164 - 168 .

135 . Varela G , Brunelli A , Rocco G , et al . Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2006 ; 30 (4): 644 - 648 .

136 . Varela G , Brunelli A , Rocco G , et al . Measured FEV1 in the first postoperative day, and not ppoFEV1, is the best predictor of cardio-respiratory morbidity after lung resection . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2007 ; 31 (3): 518 - 521 .

137 . Brunelli A , Varela G , Rocco G , et al . A model to predict the

immediate postoperative FEV1 following major lung resections. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 ;32(5):783-786.

138 . Puente-Maestú L , Villar F , González-Casurrán G , et al . Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV 1 and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide , 40% . Chest . 2011 ; 139 (6) : 1430 - 1438 .

139 . Brunelli A , Refai M , Xiumé F , et al . Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection . Ann Thorac Surg . 2008 ; 86 (1) : 240 - 247 .

140 . Holden DA , Rice TW , Stelmach K , Meeker DP . Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection . Chest . 1992 ; 102 (6) : 1774 - 1779 .

141 . Bechara D , Wetstein L . Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection . Ann Thorac Surg . 1987 ; 44 (4) : 344 - 349 .

142 . Olsen GN , Weiman DS , Bolton JWR , et al . Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection . Chest . 1989 ; 95 (2) : 267 - 273 .

143 . Benzo R , Kelley GA , Recchi L , Hofman A , Sciurba F . Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis . Respir Med . 2007 ; 101 (8) : 1790 - 1797 .

144 . Loewen GM , Watson D , Kohman L , et al ; Cancer and Leukemia Group B . Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238 . J Thorac Oncol . 2007 ; 2 (7) : 619 - 625 .

145 . Bayram AS , Candan T , Gebitekin C . Preoperative maximal exercise oxygen consumption test predicts postoperative pulmonary morbidity following major lung resection . Respiriology . 2007 ; 12 (4) : 505 - 510 .

- 146 . Torchio R , Guglielmo M , Giardino R , et al . Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2010 ; 38 (1): 14 - 19 .
- 147 . Bobbio A , Chetta A , Internullo E , et al . Exercise capacity assessment in patients undergoing lung resection . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2009 ; 35 (3): 419 - 422 .
- 148 . Brunelli A , Belardinelli R , Refai M , et al . Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection . *Chest* . 2009 ; 135 (5): 1260 - 1267 .
- 149 . Walsh GL , Morice RC , Putnam JB Jr , et al . Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption . *Ann Thorac Surg* . 1994 ; 58 (3): 704 - 710 .
- 150 . Wang J , Olak J , Ultmann RE , Ferguson MK . Assessment of pulmonary complications after lung resection . *Ann Thorac Surg* . 1999 ; 67 (5): 1444 - 1447 .
- 151 . Bolliger CT , Jordan P , Solèr M , et al . Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates . *Am J Respir Crit Care Med* . 1995 ; 151 (5): 1472 - 1480 .
- 152 . Win T , Jackson A , Sharples L , et al . Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome . *Chest* . 2005 ; 127 (4): 1159 - 1165 .
- 153 . Smith TP , Kinasewitz GT , Tucker WY , Spillers WP , George RB . Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity . *Am Rev Respir Dis* . 1984 ; 129 (5): 730 - 734 .
- 154 . Birim O , Kappetein AP , Goorden T , van Klaveren RJ , Bogers AJJC . Proper treatment selection may improve survival in patients with clinical early-stage nonsmall cell lung cancer . *Ann Thorac Surg* . 2005 ; 80 (3): 1021 - 1026 .
- 155 . Brutsche MH , Spiliopoulos A , Bolliger CT , Licker M , Frey JG , Tschoop JM . Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer . *Eur Respir J* . 2000 ; 15 (5): 828 - 832 .

- 156 . Kozower BD , Sheng SB , O'Brien SM , et al . STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection . *Ann Thorac Surg* . 2010 ; 90 (3): 875 - 881 .
- 157 . Win T , Jackson A , Groves AM , Sharples LD , Charman SC , Laroche CM . Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer . *Thorax* . 2006 ; 61 (1): 57 - 60 .
- 158 . Epstein SK , Faling LJ , Daly BDT , Celli BR . Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index . *Chest* . 1993 ; 104 (3): 694 - 700 .
- 159 . Richter Larsen K , Svendsen UG , Milman N , Brenøe J , Petersen BN . Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma . *Eur Respir J* . 1997 ; 10 (7): 1559 - 1565 .
- 160 . Morice RC , Peters EJ , Ryan MB , Putnam JB , Ali MK , Roth JA . Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection . *Chest* . 1992 ; 101 (2): 356 - 361 .
- 161 . Bolliger CT , Wyser C , Roser H , Solèr M , Perruchoud AP . Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications . *Chest* . 1995 ; 108 (2): 341 - 348 .
- 162 . Kasikcioglu E , Toker A , Tanju S , et al . Oxygen uptake kinetics during cardiopulmonary exercise testing and postoperative complications in patients with lung cancer . *Lung Cancer* . 2009 ; 66 (1): 85 - 88 .
- 163 . Saumon G . Pump and circumstances . *Am J Respir Crit Care Med* . 2003 ; 168 (12): 1408 - 1409 .
- 164 . Brunelli A , Belardinelli R , Pompili C , et al . Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection . *Ann Thorac Surg* . 2012 ; 93 (6): 1802 - 1806
- 165 . Ribas J , Díaz O , Barberà JA , et al . Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection .

- Eur Respir J . 1998 ; 12 (6): 1429 - 1435 .
- 166 . Bolliger CT , Solèr M , Stulz P , et al . Evaluation of high-risk lung resection candidates: pulmonary haemodynamics versus exercise testing. A series of five patients . Respiration . 1994 ; 61 (4): 181 - 186 .
- 167 . Wang JS , Abboud RT , Evans KG , Finley RJ , Graham BL . Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection . Am J Respir Crit Care Med . 2000 ; 162 (4 Pt 1): 1435 - 1444 .
- 168 . Vidal Melo MF , Barazanji K , Winga E , Johnson RL . Estimate of pulmonary diffusing capacity for oxygen during exercise in humans from routine O(2) and CO(2) measurements . Clin Physiol Funct Imaging . 2004 ; 24 (1): 46 - 57 .
- 169 . Swinburn CR , Wakefi eld JM , Jones PW . Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive lung disease . Thorax . 1985 ; 40 (8): 581 - 586 .
- 170 . Pollock M , Roa J , Benditt J , Celli B . Estimation of ventilatory reserve by stair climbing. A study in patients with chronic airflow obstruction . Chest . 1993 ; 104 (5): 1378 - 1383 .
- 171 . Bolton JWR , Weiman DS , Haynes JL , Hornung CA , Olsen GN , Almond CH . Stair climbing as an indicator of pulmonary function . Chest . 1987 ; 92 (5): 783 - 788 .
- 172 . Brunelli A , Al Refai M , Monteverde M , Borri A , Salati M , Fianchini A . Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection . Chest . 2002 ; 121 (4): 1106 - 1110 .
- 173 . Olsen GN , Bolton JWR , Weiman DS , Hornung CA . Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. Two years' experience . Chest . 1991 ; 99 (3): 587 - 590 .
- 174 . Brunelli A , Xiumé F , Refai M , et al . Peak oxygen consumption measured during the stair-climbing test in lung resection candidates . Respiration . 2010 ; 80 (3): 207 - 211 .
- 175 . Koegelenberg CFN , Diacon AH , Irani S , Bolliger CT . Stair

climbing in the functional assessment of lung resection candidates . *Respiration* . 2008 ; 75 (4): 374 - 379 .

176 . Toker A , Ziyade S , Bayrak Y , et al . Prediction of cardio pulmonary morbidity after resection for lung cancer: stair climbing test complications after lung cancer surgery . *Thorac Cardiovasc Surg* . 2007 ; 55 (4): 253 - 256 .

177 . Brunelli A , Sabbatini A , Xiume' F , et al . Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2005 ; 27 (3): 367 - 372 .

178 . Brunelli A , Monteverde M , Al Refai M , Fianchini A . Stair climbing test as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly . *Ann Thorac Surg* . 2004 ; 77 (1): 266 - 270 .

179 . Solway S , Brooks D , Lacasse Y , Thomas S . A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain . *Chest* . 2001 ; 119 (1): 256 - 270 .

180 . Singh SJ , Morgan MDL , Scott S , Walters D , Hardman AE . Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction . *Thorax* . 1992 ; 47 (12): 1019 - 1024 .

181 . Win T , Jackson A , Groves AM , et al . Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome . *Eur J Cardiothorac Surg* . 2004 ; 26 (6): 1216 - 1219 .

182 . Benzo RP , Sciurba FC . Oxygen consumption, shuttle walking test and the evaluation of lung resection . *Respiration* . 2010 ; 80 (1): 19 - 23 .

183 . Crapo RO , Casaburi R , Coates AL , et al ; ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories . ATS statement: guidelines for the six-minute walk test . *Am J Respir Crit Care Med* . 2002 ; 166 (1): 111 - 117 .

184 . Brunelli APC , Pompili C , Salati M . Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates . *Monaldi Arch Chest Dis* . 2010 ; 73 (2): 72 - 78 .

185 . Turner SE , Eastwood PR , Cecins NM , Hillman DR , Jenkins

- SC . Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests . Chest . 2004 ; 126 (3): 766 - 773 .
- 186 . Ninan M , Sommers KE , Landreneau RJ , et al . Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome . Ann Thorac Surg . 1997 ; 64 (2): 328 - 332 .
- 187 . Rao V , Todd TRJ , Kuus A , Buth KJ , Pearson FG . Exercise oximetry versus spirometry in the assessment of risk prior to lung resection . Ann Thorac Surg . 1995 ; 60 (3): 603 - 608 .
- 188 . Brunelli A , Refai M , Xiumé F , et al . Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections . Eur J Cardiothorac Surg . 2008 ; 31 (1): 77 - 82 .
- 189 . Varela G , Cordovilla R , Jiménez MF , Novoa N . Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection . Eur J Cardiothorac Surg . 2001 ; 19 (3): 351 - 354 .
- 190 . Melendez JA , Barrera R . Predictive respiratory complication quotient predicts pulmonary complications in thoracic surgical patients [published correction appears in Ann Thorac Surg . 1998;6(6):2164] . Ann Thorac Surg . 1998 ; 66 (1): 224 - 240 .
- 191 . Brunelli A , Fianchini A , Gesuita R , Carle F . POSSUM scoring system as an instrument of audit in lung resection surgery. Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity . Ann Thorac Surg . 1999 ; 67 (2): 329 - 331 .
- 192 . Ferguson MK , Durkin AE . A comparison of three scoring systems for predicting complications after major lung resection . Eur J Cardiothorac Surg . 2003 ; 23 (1): 35 - 42 .
- 193 . Berrisford R , Brunelli A , Rocco G , Treasure T , Utlely M ; Audit and guidelines committee of the European Society of Thoracic Surgeons ; European Association of Cardiothoracic Surgeons . The European Thoracic Surgery Data base project: modelling the risk of in-hospital death following lung resection . Eur J Cardiothorac Surg . 2005 ; 28 (2):

306 - 311 .

194 . Falcoz PE , Conti M , Brouchet L , et al . The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery . J Thorac Cardiovasc Surg . 2007 ; 133 (2): 325 - 332 .

195 . Celli BR . What is the value of preoperative pulmonary function testing? Med Clin North Am . 1993 ; 77 (2): 309 - 325 .

196 . Zibrak JD , O'Donnell CR , Marton K . Indications for pulmonary function testing . Ann Intern Med . 1990 ; 112 (10):

763 - 771 .

197 . Tisi GM . Preoperative evaluation of pulmonary function. Validity, indications, and benefits . Am Rev Respir Dis . 1979 ; 119 (2): 293 - 310 .

198 . Stein M , Koota GM , Simon M , Frank HA . Pulmonary evaluation of surgical patients . JAMA . 1962 ; 181 (9): 765 - 770 .

199 . Kearney DJ , Lee TH , Reilly JJ , DeCamp MM , Sugarbaker DJ . Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function . Chest . 1994 ; 105 (3): 753 - 759 .

200 . Harpole DH , Liptay MJ , DeCamp MM Jr , Mentzer SJ , Swanson SJ , Sugarbaker DJ . Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias . Ann Thorac Surg . 1996 ; 61 (3): 977 - 982 .

201 . Brooks D , Solway S , Gibbons WJ . ATS statement on six-minute walk test . Am J Respir Crit Care Med . 2003 ; 167 (9): 1287 .

202 . Olsen GN , Block AJ , Tobias JA . Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning . Chest . 1974 ; 66 (1): 13 - 16 .

203 . Nezu K , Kushibe K , Tojo T , Takahama M , Kitamura S . Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer . Chest . 1998 ; 113 (6): 1511 - 1516 .

204 . Bolliger CT , Jordan P , Solèr M , et al . Pulmonary function and exercise capacity after lung resection . Eur Respir J . 1996 ; 9 (3): 415 - 421 .

205 . Pelletier C , Lapointe L , LeBlanc P . Effects of lung resection on pulmonary function and exercise capacity . Thorax .

- 1990 ; 45 (7): 497 - 502 .
- 206 . Ali MK , Ewer MS , Atallah MR , et al . Regional and overall pulmonary function changes in lung cancer. Correlations with tumor stage, extent of pulmonary resection, and patient survival . J Thorac Cardiovasc Surg . 1983 ; 86 (1): 1 - 8 .
- 207 . Sarna L , Evangelista L , Tashkin D , et al . Impact of respiratory symptoms and pulmonary function on quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer . Chest . 2004 ; 125 (2): 439 - 445 .
- 208 . Rivera MP , Detterbeck FC , Socinski MA , et al . Impact of preoperative chemotherapy on pulmonary function tests in resectable early-stage non-small cell lung cancer . Chest . 2009 ; 135 (6): 1588 - 1595 .
- 209 . Leo F , Solli P , Spaggiari L , et al . Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? Ann Thorac Surg . 2004 ; 77 (1): 260 - 265 .
- 210 . Takeda S , Funakoshi Y , Kadota Y , et al . Fall in diffusing capacity associated with induction therapy for lung cancer: a predictor of postoperative complication? Ann Thorac Surg . 2006 ; 82 (1): 232 - 236 .
- 211 . Margaritora S , Cesario A , Cusumano G , et al . Is pulmonary function damaged by neoadjuvant lung cancer therapy? A comprehensive serial time-trend analysis of pulmonary function after induction radiochemotherapy plus surgery . J Thorac Cardiovasc Surg . 2010 ; 139 (6): 1457 - 1463 .
- 212 . Cerfolio RJ , Talati A , Bryant AS . Changes in pulmonary function tests after neoadjuvant therapy predict postoperative complications . Ann Thorac Surg . 2009 ; 88 (3): 930 - 935 .
- 213 . Fujita S , Katakami N , Takahashi Y , et al . Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer . Eur J Cardiothorac Surg . 2006 ; 29 (6): 896 - 901 .
- 214 . Fishman A , Martinez F , Naunheim K , et al ; National Emphysema Treatment Trial Research Group . A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema . N Engl J Med . 2003 ; 348 (21): 2059 - 2073 .

- 215 . Duarte IG , Gal AA , Mansour KA , Lee RB , Miller JI .
Pathologic findings in lung volume reduction surgery . Chest .
1998 ; 113 (3): 660 - 664 .
- 216 . Keller CA , Naunheim KS , Osterloh J , Espiritu J , McDonald
JW , Ramos RR . Histopathologic diagnosis made in lung tis-
sue resected from patients with severe emphysema under-
going lung volume reduction surgery . Chest . 1997 ; 111 (4):
941 - 947 .
- 217 . McKenna RJ Jr , Fischel RJ , Brenner M , Gelb AF . Combined
operations for lung volume reduction surgery and lung can-
cer . Chest . 1996 ; 110 (4): 885 - 888 .
- 218 . Vaughan P , Oey I , Nakas A , Martin-Ucar A , Edwards J ,
Waller D . Is there a role for therapeutic lobectomy for
emphysema? Eur J Cardiothorac Surg . 2007 ; 31 (3): 486 - 490 .
- 219 . DeMeester SR , Patterson GA , Sundaresan RS , Cooper JD .
Lobectomy combined with volume reduction for patients
with lung cancer and advanced emphysema . J Thorac
Cardiovasc Surg . 1998 ; 115 (3): 681 - 688
- 220 . Ojo TC , Martinez F , Paine R III , et al . Lung volume reduc-
tion surgery alters management of pulmonary nodules in
patients with severe COPD . Chest . 1997 ; 112 (6): 1494 - 1500 .
- 221 . DeRose JJ Jr , Argenziano M , El-Amir N , et al . Lung reduc-
tion operation and resection of pulmonary nodules in patients
with severe emphysema . Ann Thorac Surg . 1998 ; 65 (2):
314 - 318 .
- 222 . Rozenshtein A , White CS , Austin JHM , Romney BM ,
Protopapas Z , Krasna MJ . Incidental lung carcinoma
detected at CT in patients selected for lung volume reduction
surgery to treat severe pulmonary emphysema . Radiology .
1998 ; 207 (2): 487 - 490 .
- 223 . Allen GM . DeRose JJ Jr . Pulmonary nodule resection during
lung volume reduction surgery . AORN . 1997 ; 66 (5): 808 -
810 ,812,814.
- 224 . Choong CK , Meyers BF , Battafarano RJ , et al . Lung can-
cer resection combined with lung volume reduction in

patients with severe emphysema . J Thorac Cardiovasc Surg . 2004 ; 127 (5): 1323 - 1331 .

225 . Pompeo E , De Dominicis E , Ambrogi V , Mineo D , Elia S , Mineo TC . Quality of life after tailored combined surgery for stage I non-small-cell lung cancer and severe emphysema . Ann Thorac Surg . 2003 ; 76 (6): 1821 - 1827 .

226 . Nakajima T , Sekine Y , Yamada Y , et al . Long-term surgical outcome in patients with lung cancer and coexisting severe COPD . Thorac Cardiovasc Surg . 2009 ; 57 (6): 339 - 342 .

227 . Mentzer SJ , Swanson SJ . Treatment of patients with lung cancer and severe emphysema . Chest . 1999 ; 116 (suppl 6): 477S - 479S .

228 . Barrera R , Shi WJ , Amar D , et al . Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy . Chest . 2005 ; 127 (6): 1977 - 1983 .

229 . Groth SS , Whitson BA , Kuskowski MA , Holmstrom AM , Rubins JB , Kelly RF . Impact of preoperative smoking status on postoperative complication rates and pulmonary function test results 1-year following pulmonary resection for non-small cell lung cancer . Lung Cancer . 2009 ; 64 (3): 352 - 357 .

230 . Nakagawa M , Tanaka H , Tsukuma H , Kishi Y . Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery . Chest . 2001 ; 120 (3): 705 - 710 .

231 . Mason DP , Subramanian S , Nowicki ER , et al . Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study . Ann Thorac Surg . 2009 ; 88 (2): 362 - 370 .

232 . Nakamura H , Haruki T , Adachi Y , Fujioka S , Miwa K , Taniguchi Y . Smoking affects prognosis after lung cancer surgery . Surg Today . 2008 ; 38 (3): 227 - 231 .

233 . Slatore CG , Au DH , Hollingworth W . Cost-effectiveness of a smoking cessation program implemented at the time of surgery for lung cancer . J Thorac Oncol . 2009 ; 4 (4): 499 - 504 .

234 . Leone FT , Evers-Casey S , Toll BA , Vachani A . Treatment of tobacco use in lung cancer: diagnosis and management of

lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest . 2013 ; 143 (5)(suppl):e61S-e77S.

235 . Colt HG , Murgu SD , Korst RJ , Slatore CG , Unger M , Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient after curative-intent therapy: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest . 2013 ; 143 (5)(suppl):e437S-e454S.

236 . Ries AL , Make BJ , Lee SM , et al ; National Emphysema Treatment Trial Research Group . The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial . Chest . 2005 ; 128 (6): 3799 - 3809 .

237 . Weinstein H , Bates AT , Spaltro BE , Thaler HT , Steingart RM . Influence of preoperative exercise capacity on length of stay after thoracic cancer surgery . Ann Thorac Surg . 2007 ; 84 (1): 197 - 202 .

238 . Bobbio A , Chetta A , Ampollini L , et al . Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer . Eur J Cardiothorac Surg . 2008 ; 33 (1): 95 - 98 .

239 . Jones LW , Eves ND , Peterson BL , et al . Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients: a pilot study . Cancer . 2008 ; 113 (12): 3430 - 3439 .

240 . Cesario A , Ferri L , Galetta D , et al . Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer . Lung Cancer . 2007 ; 57 (2): 175 - 180 .

241 . Riesenbergh H , Lübke AS . In-patient rehabilitation of lung cancer patients—a prospective study . Support Care Cancer . 2010 ; 18 (7): 877 - 882 .

242 . Arbane G , Tropman D , Jackson D , Garrod R . Evaluation of an early exercise intervention after thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC), effects on quality of life, muscle strength and exercise tolerance: randomised controlled trial . Lung Cancer . 2011 ; 71 (2): 229 - 234 .

- 243 . Spruit MA , Janssen PP , Willemsen SCP , Hochstenbag MMH , Wouters EFM . Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study . Lung Cancer . 2006 ; 52 (2): 257 - 260 .
- 244 . Kaneda H , Saito Y , Okamoto M , Maniwa T , Minami K , Imamura H . Early postoperative mobilization with walking at 4 hours after lobectomy in lung cancer patients . Gen Thorac Cardiovasc Surg . 2007 ; 55 (12): 493 - 498 .