

Evaluación preoperatoria y predictores de morbimortalidad en resección de cáncer de pulmón

ANDRÉS ROJAS G.^{1,3,4}, MARCELA OPAZO V.², MARCELA HERNÁNDEZ P.^{1,3},
PAULINA ÁVILA V.^{1,3}, DANIEL VILLALOBOS S.^{1,3}

Preoperative evaluation and predictors of mortality in lung cancer resection

Surgical resection of lung cancer, the only available curative option today, is strongly associated with mortality. The goal during the perioperative period is to identify and evaluate appropriate candidates for lung resection in a more careful way and reduce the immediate perioperative risk and posterior disability. This is a narrative review of perioperative risk assessment in lung cancer resection. Instruments designed to facilitate decision-making have been implemented in recent years but with contradictory results. Cardiovascular risk assessment should be the first step before a potential lung resection, considering that most of these patients are old, smokers and have atherosclerosis. Respiratory mechanics determined by postoperative forced expiratory volume in the first second (FEV₁), the evaluation of the alveolar-capillary membrane by diffusing capacity of carbon monoxide and cardiopulmonary function measuring the maximum O₂ consumption, will give clues about the patient's respiratory and cardiac response to stress. With these assessments, the patient and its attending team can reach a treatment decision balancing the perioperative risk, the chances of survival and the pulmonary long-term disability.

(Rev Med Chile 2015; 143: 759-766)

Key words: Anesthesia; Evaluation studies; Lung neoplasms; Pulmonary surgical procedures; Respiratory function tests.

Metodología

Revisión de tipo narrativa, utilizando motores de búsqueda MEDLINE/PUBMED, EMBASE, COCHRANE y LILACS. Estrategia de búsqueda cruzada usando términos libres en inglés y su respectiva traducción al español (preoperative evaluation, spirometry, lung cancer, pulmonary disease, pulmonary resection, mortality, complications), términos Mesh (pulmonary surgical procedures, evaluation studies, anesthesia), operadores booleanos (AND, OR y NOT) y revisión de citas de las mismas publicaciones utilizadas. Los filtros aplicados a los resultados encontrados fueron sin limitación de lenguaje, sin

sesgo de publicación y fecha de presentación entre el 1 de enero de 2005 al 31 de agosto de 2014. Se evaluaron en orden de preferencia, y según su disponibilidad, meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Destacar, sin embargo, lo difícil de realizar trabajos experimentales en este tipo de pacientes y patología, y dado ello el bajo número de artículos encontrados de este tipo, teniendo por lo mismo que utilizar principalmente trabajos de tipo descriptivos y opiniones de expertos.

Introducción

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por neoplasia en el mundo y segunda en

¹Servicio de Anestesia y Pabellón. Hospital Puerto Montt, Chile.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerto Montt, Chile.

³Universidad San Sebastián. Puerto Montt, 2014, Chile.

⁴Magíster en Epidemiología Clínica.

Recibido el 6 de enero de 2015, aceptado el 15 de abril de 2015.

Correspondencia a:

Andrés Rojas G.

Los Arrayanes 211, Puerto Varas, Chile.

Teléfonos: +56652232793 / +56993969041

andresirijillo@gmail.com

Chile después del cáncer gástrico¹. Otras patologías respiratorias asociadas a este cáncer, como la enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), ocupan el cuarto lugar entre las causas de mortalidad general².

Aunque no existen ensayos controlados y randomizados comparando opciones de tratamiento quirúrgicas versus no quirúrgicas, los análisis retrospectivos muestran que la cirugía es la mejor opción curativa disponible hoy en día en pacientes con cáncer de pulmón, sobre todo si ésta es realizada en estadios tempranos^{3,4}.

Dado lo anterior, la resección del parénquima pulmonar representa un desafío complejo para el equipo médico pues su ejecución o no tendrá una repercusión directa en la morbilidad postoperatoria inmediata del paciente, así como discapacidad a largo plazo.

La marcada presencia del tabaquismo entre estos pacientes, sumado a comorbilidades importantes como enfermedad cardiovascular aterosclerótica oclusiva (EAO), EPOC y *cor pulmonale*, entre otras, eleva aún más el riesgo perioperatorio y podría explicar las bajas tasas de resección pulmonar actuales (20-30%)^{5,6}.

La edad, por su parte, no representa hoy en día una contraindicación para la resección pulmonar, considerando que un tercio de los pacientes sometidos a esta intervención son mayores de 70 años⁷. Estos pacientes pueden ser evaluados y tratados con los mismos algoritmos terapéuticos de aquellos más jóvenes.

Es así como nuestro objetivo consiste en identificar y medir de manera correcta y oportuna a los candidatos a resección pulmonar que presenten los mayores riesgos asociados, intentando implementar en ellos intervenciones que reduzcan el

riesgo perioperatorio inmediato y la discapacidad a largo plazo.

Dicha evaluación permitirá que tanto el paciente como el equipo tratante tomen una conducta terapéutica con conocimiento de causa, sopesando el riesgo perioperatorio de corto plazo y la discapacidad pulmonar de largo plazo versus el riesgo de reducir la supervivencia del paciente si se elige una estrategia de tratamiento subóptima o mal planificada^{7,8,9}.

Morbimortalidad perioperatoria

La extensión de la resección pulmonar está fuertemente asociada con mortalidad, considerando que para una neumonectomía es 2 a 3 veces más elevada que una lobectomía (7% versus 2,3%)^{10,11}.

Resultados contradictorios existen respecto a la mortalidad en ancianos¹²; sin embargo, las guías recomiendan una selección cuidadosa de los candidatos a resección pulmonar mayores de 75-80 años^{7,8,9}.

Se han diseñado instrumentos para facilitar la toma de decisiones en estos casos pero con resultados dispares. Desde el año 2007 el *Thoracscore* se ha presentado como una herramienta válida que permitiría predecir el riesgo de muerte con una precisión bastante aceptable para la práctica clínica. Su diseño se basó en un estudio prospectivo con una muestra de 15.183 pacientes entre los que se registró 2,2% de mortalidad total medida mediante nueve variables elegidas como las más representativas para dicho objetivo: edad (< 55, 55-65, > 65 años), sexo, ASA (≤ 2 , ≥ 3), capacidad funcional según ECOG o Zubrod (≤ 2 , ≥ 3) (Tabla 1), escala de severidad de disnea de la *Medical*

Tabla 1. Escala de medición de capacidad funcional en pacientes oncológicos de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o Zubrod

Grado	Descripción
ECOG 0	Asintomático. Realiza trabajo y actividades diarias normalmente
ECOG 1	Síntomas impiden realizar trabajos arduos, sólo puede desempeñar actividades diarias cotidianas y trabajo ligero
ECOG 2	Síntomas impiden realizar cualquier trabajo. Permanece en cama < 50% del día pudiendo satisfacer sus necesidades por sí solo
ECOG 3	Síntomas impiden realizar cualquier trabajo. Permanece en cama > 50% del día no pudiendo satisfacer sus necesidades por sí solo
ECOG 4	Postrado en cama 100% del día. Dependencia total para realización de actividades de la vida diaria
ECOG 5	Paciente fallecido

Tabla 2. Escala de evaluación de la severidad de disnea de la Medical Research Council (MRC)

Grado	Descripción
MRC 0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
MRC 1	Disnea al andar apurado o al subir una cuesta poco pronunciada
MRC 2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
MRC 3	Tener que parar a descansar al andar unos 100 mts o a los pocos minutos de andar en llano
MRC 4	Disnea impide salir de casa o aparece con actividades como cambiarse de ropa

Research Council Scale ($\leq 2, \geq 3$) (Tabla 2), prioridad de cirugía (electiva, urgencia), extensión de la resección (neumonectomía, otras), diagnóstico (maligno, benigno) y número de comorbilidades (fumador, neoplasia, EPOC, hipertensión arterial o HTA, cardiopatía, diabetes mellitus o DM, EAO, obesidad y/o alcoholismo)¹³. Esta herramienta se encuentra disponible gratuitamente para consulta.

Otra variable de importancia es la experiencia del/los cirujano(s) participante(s), así como el volumen de procedimientos realizado por el hospital en cuestión, lo cual tiene un impacto directo en la mortalidad perioperatoria y la sobrevida a largo plazo¹⁴.

Por otra parte, las complicaciones postoperatorias alcanzan hasta 40% correspondiendo las principales a arritmias supraventriculares, complicaciones respiratorias (neumonía, enfisema), hemorragia, infección de herida operatoria, quilotórax y daño del nervio laríngeo recurrente¹⁵.

Evaluación del riesgo quirúrgico

Así como en cualquier otro tipo de cirugía no cardíaca, la evaluación del riesgo cardiovascular debe ser el primer paso a evaluar para considerar una potencial resección pulmonar^{7,8,9}. Tomando en cuenta que la mayoría de estos pacientes son (o fueron) fumadores, presentan otras comorbilidades como EAO y representan una población de alto riesgo.

Con respecto a los medicamentos de uso habitual (betabloqueadores, antiagregantes plaquetarios, estatinas, antihipertensivos), éstos deben mantenerse o iniciarse^{7,8,9}.

Eventos cardiovasculares postoperatorios son descritos en 2-3% de los pacientes. El *Thoracic*

Revised Cardiac Risk Index (ThRCRI) es un instrumento validado que permite categorizar pacientes e incluye cuatro parámetros: neumonectomía (1,5 puntos), cardiopatía coronaria previa (1,5 puntos), antecedente previo de accidente vascular encefálico (AVE) o crisis isquémica transitoria (CIT) (1,5 puntos) y creatinina ≥ 2 mg/dL (1 punto). Aquellos con $> 1,5$ puntos, diagnóstico reciente de condición cardíaca activa (infarto agudo al miocardio o IAM ≤ 1 mes, angina inestable, estenosis aórtica severa y/o arritmias severas) o capacidad funcional MET ≤ 4 (no es capaz de hacer aseo ligero en su hogar o bien subir 1 piso de escaleras), deben recibir una evaluación cardiológica con preguntas claras y siempre y cuando permitan cambiar conducta¹⁶. Al respecto, destacar que la revascularización coronaria debe considerarse sólo si existe una indicación absoluta e independientemente de la resección pulmonar⁹, debiendo limitar su uso "profiláctico" pues no se ha asociado con resultados positivos a corto o largo plazo¹⁷.

Tres son los pilares básicos que constituyen la evaluación preoperatoria del paciente con cáncer pulmonar potencialmente curable mediante resección pulmonar.

Evaluación de la mecánica respiratoria

De los diversos test existentes para evaluar mecánica respiratoria, el más estudiado para determinar la aparición de complicaciones respiratorias tras la resección pulmonar es el Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo post operatorio ($VEF_1\%pop$)²², el cual se calcula así: $VEF_1\%pop = VEF_1\% \text{ preoperatorio} \times (1 - \% \text{ pulmón funcional removido}/100)$. Usualmente el pulmón derecho contribuye con más de 50% del VEF_1 (Figura 1).

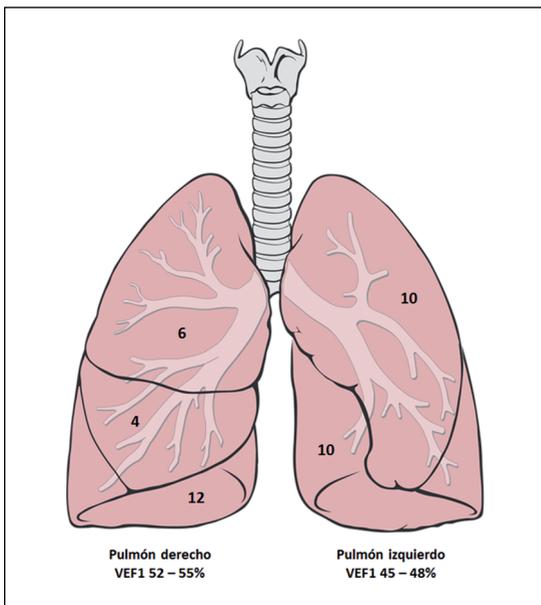


Figura 1. División de lóbulos pulmonares y su relación con el aporte al VEF₁. VEF₁: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

Por ejemplo, si se realiza una neumonectomía izquierda (que incluye 10 subsegmentos de cada lóbulo), nos encontramos entonces con una remoción de 48% de pulmón funcional ($20/42 = 48\%$, luego $48/100 = 0,48$), y si consideramos un VEF₁% preoperatorio de 70%, nos encontraremos al reemplazar la fórmula [$70\% \times (1 - 0,48)$] con un paciente que tendrá 36% estimado de VEF₁%pop.

Aquellos pacientes con un valor $> 40\%$ en el post operatorio es poco probable que presenten complicaciones y por ende podrían ser extubados de inmediato, mientras que aquellos con valores

inferiores quizás deban permanecer en ventilación mecánica o bien podrán ser extubados si cumplen ciertos requisitos (Figura 2).

Evaluación de la función del parénquima pulmonar

Gases arteriales, considerando una presión arterial de oxígeno (PaO₂) ≤ 60 mmHg, o una presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) ≥ 45 mmHg, han sido utilizados como valores de corte para la resección pulmonar, sin embargo, se han llevado a cabo resecciones de cáncer de manera exitosa en pacientes que no cumplían estos criterios⁶. El test diagnóstico de mayor utilidad para evaluar la calidad del intercambio de la membrana alveolo-capilar lo representa la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (*diffusing lung capacity for carbon monoxide* o DLCO). El DLCO se correlaciona con la superficie total de funcionamiento de los alveolos a nivel de la interface alveolo-capilar²⁹. El DLCO puede ser también estimado a nivel post operatorio usando la misma fórmula que la del VEF₁%pop. Un DLCOpop $\leq 40\%$ se correlaciona con un aumento de complicaciones cardiorrespiratorias⁷.

Es interesante mencionar que los pacientes con EPOC, comorbilidad prevalente en cáncer pulmonar, sólo demuestran una ligera pérdida o incremento en los parámetros de función respiratoria tras la cirugía, lo cual es atribuido a la remoción del parénquima enfisematoso circundante al tumor²⁷. Dado lo anterior, la decisión de cirugía en estos pacientes debería basarse principalmente en la capacidad de ejercicio más que en mediciones estáticas de función pulmonar.

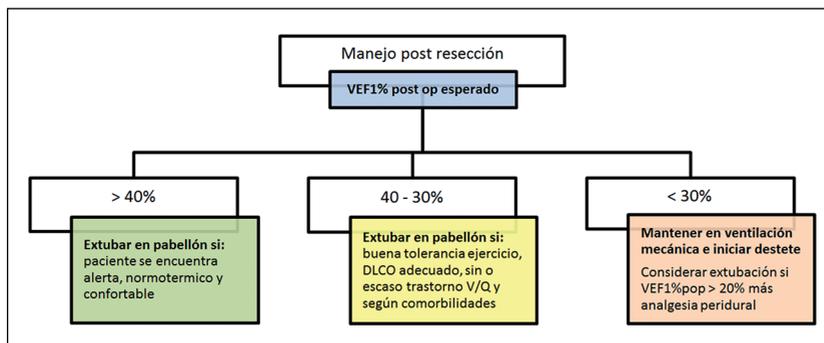


Figura 2. Flujograma de extubación según VEF₁ postoperatorio calculado. VEF₁: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo. V/Q: ventilación/perfusión. DLCO: Capacidad de difusión para monóxido de carbono (*diffusing capacity lung for carbon monoxide*).

Evaluación de la reserva cardiopulmonar

Si el $VEF_1\%$ y el $DLCOPop$ son $< 60\%$, entonces es necesario evaluar la capacidad del paciente en ejercicio.

Una de las preguntas más sencillas y útiles de aplicar a nuestros pacientes corresponde a su desempeño al subir escaleras. La capacidad de escalar tres o más pisos está estrechamente asociada a una disminución de la morbilidad, mientras que la capacidad de subir menos de dos pisos se asocia a un alto riesgo perioperatorio¹⁸.

Otra manera de evaluar la reserva cardiopulmonar de un paciente es usando el test de esfuerzo con medición de consumo de O_2 máximo (VO_2 máximo). Este examen es el *gold standard* para la valoración de la función cardiopulmonar, ya que permite conocer tanto la respuesta respiratoria como cardíaca al estrés. En este test, escalar cinco pisos equivale a aproximadamente un VO_2 máx ≥ 20 ml/kg/min, mientras que escalar menos de un piso equivale a un VO_2 máx ≤ 10 ml/kg/min¹⁹. Aquellos pacientes, inclusive de alto riesgo, con un VO_2 máx $\geq 15-20$ ml/kg/min o $> 75\%$ del esperado para su rango, pueden acceder a una neumonectomía²⁰. Por el contrario, si su VO_2 máximo es ≤ 10 ml/kg/min o $< 35\%$ del esperado para su rango, estaría entonces contraindicada una resección anatómica¹⁹. En el grupo intermedio la decisión no es clara y debe tomarla el paciente orientado por su equipo tratante.

La principal desventaja de este examen es su alto costo, baja disponibilidad y el hecho de no encontrarse estandarizado en su ejecución (número de escalones a subir, velocidad, etc.). Alternativas al VO_2 máx, pero con resultados dispares, incluyen una caminata de 6 min (aproximadamente 400 mts) y oximetría durante ejercicio (máxima desaturación de 4% bajo el basal de reposo)²¹.

Se recomienda entonces, en términos prácticos, la evaluación del paciente con tests de ejercicios de bajo costo como los mencionados y, si sus resultados están por encima de los puntos de corte de normalidad, puede aceptarse el riesgo asociado a la resección pulmonar^{7,8,9}.

Estrategias de reducción de riesgo perioperatorio

Adicionalmente, existen múltiples estrategias que pueden reducir la morbilidad y mortalidad

perioperatoria, sobre todo en pacientes con una reserva funcional pulmonar limitada^{7,8,9}. Una aproximación multidisciplinaria es esencial para implementar un tratamiento individualizado. Algunas opciones son la suspensión del tabaquismo al menos uno a dos meses²⁶, lobectomía mediante videotoracoscopia en lugar de toracotomía abierta, cirugía combinada de reducción de volumen pulmonar junto a la resección tumoral en pacientes enfisematosos o con EPOC²⁵, y programas de rehabilitación pulmonar kinésica antes y después de la cirugía²⁸.

Consideraciones prácticas para el manejo peri e intraoperatorio de la resección pulmonar¹⁸

El aislamiento del pulmón en la neumonectomía puede ser conseguido mediante un tubo endobronquial de doble lumen izquierdo o derecho, un bloqueador bronquial o un tubo endobronquial de lumen simple dirigido hacia el pulmón sano.

Con respecto al control del dolor, los pacientes sometidos a neumonectomía reciben comúnmente un catéter peridural a menos que exista una contraindicación, en cuyo caso puede intentarse un bloqueo intercostal o un bloqueo torácico paravertebral de salvataje, lo que permite obtener un mejor confort e implementar una mecánica respiratoria adecuada.

El uso de monitorización invasiva con línea arterial o catéter venoso central son recomendados pero no mandatorios durante el período intra como postoperatorio.

Otro punto importante a señalar es el hecho de que grandes resecciones pulmonares disminuyen la función ventilatoria con efectos negativamente significativos sobre la función ventricular derecha. Inmediatamente tras la neumonectomía, el ventrículo derecho podría dilatarse y su contractibilidad disminuir, lo cual genera de manera compensatoria un incremento en la resistencia vascular pulmonar determinando una disfunción ventricular derecha.

Otros puntos importantes a considerar incluyen el aporte adecuado de fluidos, volumen corriente intraoperatorio correcto y el riesgo de daño pulmonar agudo postoperatorio. Con respecto a esto último, se han descrito factores de riesgo, en series retrospectivas, para el desarrollo de edema pulmonar post neumonectomía. Su incidencia, a

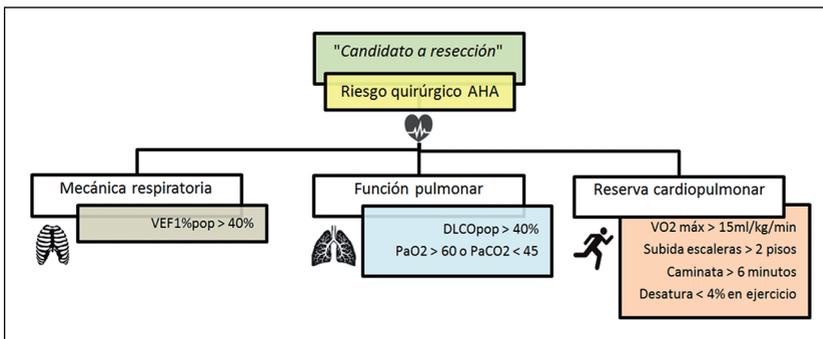


Figura 3. Resumen de evaluación preoperatoria en candidatos a resección de cáncer de pulmón. AHA: American Heart Association. VEF₁: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo. DLCO: Capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (*diffusing capacity lung for carbon monoxide*). VO₂: Consumo oxígeno.

pesar de ser de sólo 4%, se asocia a una mortalidad de casi 50%, pudiendo aparecer hasta 72 h después de ocurrida la cirugía. Los factores asociados a su desarrollo fueron la realización de una neumonectomía derecha, aporte de volumen inadecuado y aumento de la diuresis postoperatoria. Dado lo anterior, se recomienda una conducta restrictiva en la administración de líquidos intraoperatorios, no superando los 3 litros en las primeras 24 h y preservando la función renal con una diuresis cercana a 0,5 ml/kg/h. Si se requiriese un incremento en la perfusión de tejidos, es preferible el uso de monitoreo invasivo y la administración de drogas vasoactivas más que la sobrecarga de fluidos.

La falla respiratoria es una causa importante de morbilidad postoperatoria, sobre todo en aquellos con VEF₁ y DLCO disminuidos. Pacientes que recibieron volúmenes corrientes ≥ 8 ml/kg tuvieron un mayor riesgo de falla respiratoria durante el postoperatorio, no así aquellos que recibieron volúmenes ≤ 6 ml/kg durante la ventilación de un pulmón junto con presiones *peak* ≤ 35 cmH₂O y *plateau* ≤ 25 cmH₂O.

Conclusiones

La evaluación preoperatoria de un paciente que será sometido a una cirugía de resección pulmonar representa un desafío en el devenir de una serie de eventos potencialmente críticos a corto y largo plazo. La toma de decisiones debe ser llevada a cabo por el equipo médico tratante en conjunto con el paciente para que conozca los riesgos inherentes. El uso de exámenes clínicos apoyados o no por imágenes dependerá de la disponibilidad de recursos por parte del centro tratante.

Aún hoy en día no se ha demostrado la superioridad de un test de evaluación en particular, dado ello, y previo a la cirugía, la función respiratoria debe ser evaluada en los tres ejes mencionados anteriormente (Figura 3).

El VEF₁ y DLCO preoperatorios, así como sus respectivos valores postoperatorios estimados, han sido asociados de manera independiente a diversas tasas de morbilidad y mortalidad^{23,30}.

Pacientes con un VEF₁% y DLCO preoperatorios predichos $> 80\%$, o un VEF₁ y DLCO postoperatorios predichos $> 40\%$, se consideran de bajo riesgo y podrían acceder de inmediato a neumonectomía^{7,9}. Aunque los valores post resección son habitualmente medidos un mes tras la cirugía²³, en términos prácticos se recomienda calcular el VEF₁%pop ya que sería un mejor predictor de supervivencia en estos pacientes²⁴.

Referencias

1. Alwan A, Armstrong T, Bettcher D, Branca F, Chisholm D, Ezzati M, et al. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no Transmisibles. Resumen de orientación. OMS 2010: 1-20. Disponible en: www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/es/ [Consultado el 12 de septiembre de 2014].
2. Menezes A, Victora C, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. The Platino Project: Multi-Center Survey of COPD in Five Major Latin-American Cities. 2004 BMC Medical Research Methodology 2004; 4 (6): 2-5.
3. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardio Surg 2009; 15 (1): 4-9.
4. Deterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural

- history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (7): 781-92.
5. Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer* 2007; 57 (3): 253-60.
 6. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80 (6): 2051-6; discussion 2056.
 7. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5): e166S-190S.
 8. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Fainvre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010; 65 (10) Suppl 3: iii1-27.
 9. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34 (3): 17-41.
 10. Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, Norstein J. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax* 2007; 62 (11): 991-7.
 11. Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, Stanley RA, Khakwani A, Hubbard RB. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax* 2013; 68 (9): 826-34.
 12. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010; 90 (3): 875-81; discussion 881-3.
 13. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, 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): 325-32.
 14. 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): 1566-72; discussion 1572-3.
 15. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE 2nd, Landreneau RJ, et al. 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): 1013-9; discussion 1019-20.
 16. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jiménez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010; 90 (1): 199-203.
 17. Schouten O, van Kuijk JP, Flu WJ, Winkel TA, Welten GM, Boersma E, et al. Long-term outcome of prophylactic coronary revascularization in cardiac high-risk patients undergoing major vascular surgery (from the randomized DECREASE-V Pilot Study). *Am J Cardiol* 2009; 103 (7): 897-901.
 18. Slinger P. Update on anesthetic management for pneumonectomy. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009; 22 (1): 31-7.
 19. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009; 135 (5): 1260-7.
 20. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, Salati M, Sciarra V, Socci L, 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): 240-7; discussion 247-8.
 21. 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.
 22. Alam N, Park BJ, Wilton A, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, et al. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 (4): 1085-91; discussion 1091.
 23. 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 postoperative periods. *Ann Thorac Surg* 2007; 83 (3): 1134-9.
 24. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Novoa N, Refai M, Jiménez MF, 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): 518-21.
 25. Baldi S, Ruffini E, Harari S, Roviario GC, Nosotti M, Bellaviti N, 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): 1616-22.
 26. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, Grab JD, Murthy SC, Rice TW, et al. Impact of smoking ces-

- sation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg* 2009; 88 (2): 362-70; discussion 370-1.
27. Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Davis GE, Patterson GA, et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127 (5): 1323-31.
 28. Riesenbergh H, Lübbe AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients-a prospective study. *Support Care Cancer* 2010; 18 (7): 877-82.
 29. 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): 567-70.
 30. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 2008; 85 (4): 1158-64; discussion 1164-5.