

# Doporučený postup pro předoperační funkční vyšetření před plicním resekčním výkonem

**Autoři:** Kristián Brat, Ivan Čundrle Jr., Michal Svoboda

## Úvod

- Představujeme nový dokument doporučeného postupu pro předoperační funkční vyšetření plic
- Chirurgická léčba nízkých stádií karcinomu plic je i v roce 2023 nejúčinnější léčbou
- Pacient musí splňovat řadu kritérií pro plicní resekční výkon, v opačném případě hrozí významné riziko pooperačních komplikací a mortality

## Komentář:

Doporučené postupy pro předoperační funkční vyšetření plic v České republice dosud nebyly koncipovány. V zahraničí byly publikovány doporučené postupy Evropské respirační společnosti (European Respiratory Society, ERS) v roce 2009 a dokument Americké společnosti hrudních lékařů (American College of Chest Physicians, ACCP) [Brunelli 2009 ERJ; Brunelli 2013 Chest].

Tento dokument má v roce 2023 význam zejména z důvodu zvýšené poptávky po plicních resekčních výkonech, která je odrazem uvedení programu Časného zachytu karcinomu plic v rizikové populaci, který byl v ČR spuštěn dne 1.1.2022 [www 1]. Cílem tohoto programu je zajištění diagnostiky časných (chirurgicky resektabilních) stádií Ca plic v co nejvyšší míře tak, aby došlo k poklesu mortality na Ca plic v ČR.

I v roce 2023 platí, že plicní resekční výkon je nejúčinnější léčbou časných stádií (IA-IIIa) karcinomu plic [www2]. Pacient však musí být schopen resekčního výkonu, pro což musí mít dostatečné funkční rezervy a nízké riziko pooperačních komplikací, které jsou asociovány s nezanedbatelnou pooperační mortalitou (až 7% v 30- denním pooperačním období) [Brat 2016 Ann Thor Surg; Stéphan 2000 Chest].

S uvedením nových chirurgických metod a postupů (video-asistovaná torakoskopie (VATS), robotická hrudní chirurgie (RATS), radikální segmentektomie a uvedení komplexního protokolu Enhanced Recovery After Thoracic Surgery (ERATS)) v posledních 10 letech došlo k významnému poklesu pooperační morbidita a mortality. Stále však na tomto místě existují rezervy, jelikož pooperační morbidita a mortalita zůstává na relativně vysoké úrovni (např. oproti elektivním břišním výkonům). Klíčem k dalšímu pokroku je zlepšení předoperační funkční diagnostiky.

Tento doporučený postup si klade za cíl inkorporovat nejnovější vědecké poznatky a nastavit ideální předoperační funkční algoritmus tak, aby bylo možno lépe stratifikovat pacienty podle rizika pooperační morbidita a mortality a umožnit tak ošetřujícímu lékaři zvolit maximálně efektivní a bezpečnou léčebnou modalitu.

## Rizika plicního resekčního výkonu

- Hlavními riziky plicního resekčního výkonu jsou pooperační plicní komplikace, které jsou zodpovědné až za 84% případů mortality
- O něco méně závažné jsou kardiovaskulární komplikace, které spíše vedou k horší kvalitě života po operaci, delšímu pobytu na JIP a delší hospitalizaci

## Komentář:

Dle některých prací je až polovina pacientů s technicky vzato anatomicky resektabilním tumorem plíce inoperabilních pro nějakou příčinu, nejčastěji (cca ve 40%) se jedná o limitaci

na straně plicních funkcí / kardiopulmonální zdatnosti [Baser 2006 Clin Lung Cancer]. I pacienti, kteří resekční výkon podstoupí, mají nezanedbatelný výskyt pooperačních plicních [Brat 2023 Ann Thor Surg; Agostini 2010 Thorax; Stéphan 2000 Chest] a kardiovaskulárních [Mazur 2022 PLOS One] komplikací a též nezanedbatelné riziko mortality [Boffa 2008 J Thorac Cardiovasc Surg; Brat 2023 Ann Thor Surg; Powell 2013 Thorax; Brat 2016 Ann Thor Surg].

Po plicním resekčním výkonu klesají plicní objemy. Míra poklesu FEV<sub>1</sub> po plicní resekci závisí na pohlaví, míře funkčnosti daného okrsku plíce, i na tom, který konkrétní segment/lalok/plíce byl/a odstraněn/a [Zeiber 1955 Chest; Cukic 2014 Med Arch; Pierce 1994 AJRCCM]. Po 3 měsících od pneumonektomie pacient ztrácí 34-44% původní hodnoty FEV<sub>1</sub> [Cukic 2014 Med Arch; Pierce 1994 AJRCCM], u lobektomie je to 13-22% [Cukic 2014 Med Arch; Pierce 1994 AJRCCM], u segmentektomie je to průměrně 5,5% na každý ztracený segment [Zeiber 1955 Chest]. Po 6 měsících od operace bylo pozorováno mírné zlepšení plicních funkcí (zřejmě kompenzatorní expanzí zbývajících parenchymu), trvá ale redukce plicních objemů (FEV<sub>1</sub>, FVC a TLC) o 32-36% po pneumonektomii a o 7-10% po lobektomii [Bolliger 1996 ERJ]. Efekt na difuzní kapacitu plic pro oxid uhelnatý (TL<sub>CO</sub>) po lobektomii je minimální (pokles pouze o 4% v čase 6 měsíců od operace), po pneumonektomii je to redukce TL<sub>CO</sub> až o 30% [Bolliger 1996 ERJ]. Podobně je to s maximální spotřebou kyslíku (peakVO<sub>2</sub>) – lobektomie na její hodnoty nemá téměř žádný vliv, po pneumonektomii je v čase 6 měsíců od operace redukována o 20% [Bolliger 1996 ERJ].

Pacienti jsou k plicní resekci indikováni nejčastěji kvůli karcinomu plic. Karcinom plic je ve většině (až 90%) případů způsoben kuřáctvím hořících substancí, nejčastěji tabákových výrobků. Kuřáctví je ale asociováno s řadou dalších nemocí, jakými jsou ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní onemocnění mozku, arytmie, plicní nemoci (CHOPN, emfyzém, některé intersticiální plicní procesy), jiné nádory a další.

Plicní resekční výkon může představovat významný zátěžový inzult pro pacienta s těmito komorbiditami a v pooperačním období je tak pozorována významná incidence pooperačních komplikací, nejčastěji plicních (PPC = pneumonie, ARDS, atelektáza, respirační selhání vyžadující mechanickou plicní ventilaci, prodloužený únik vzduchu z hrudního drénu či tracheostomie), ale i kardiovaskulárních (arytmie, hypotenze, srdeční selhání, plicní embolie, plicní edém, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo KPR).

Výskyt komplikací je zdokumentován velkým množstvím vědeckých prací; závisí na komorbiditách, ale i typu a rozsahu resekčního výkonu. Výskyt PPC se obvykle pohybuje v intervalu 14,5-17%, některé práce ale udávají až 25-37,5% [Brat 2023 Ann Thor Surg; Agostini 2010 Thorax; Stéphan 2000 Chest]. PPC se vyskytují s četností až 9% i u pacientů, kteří nejsou dle vyšetřovacích algoritmů ERS a ATS považováni za rizikové [Cundrle 2023 ERJ Open Res; Brunelli 2009 ERJ; Brunelli 2013 Chest]. Výskyt kardiovaskulárních komplikací je popisován asi ve 22% případů, tyto ale většinou nevedou k mortalitě, ale k delší době hospitalizace a pobytu na lůžku JIP, tento efekt je navíc zesílen, pokud se současně vyskytnou i PPC [Mazur 2022 PLOS One].

Zejména PPC jsou zodpovědné i za poměrně vysokou mortalitu v pooperačním období po plicním resekčním výkonu. Udává se, že až 84% úmrtí v pooperačním období po plicní resekci má vztah k PPC [Agostini 2010 Thorax].

Mortalita v pooperačním období byla zkoumána v celé řadě prací. Během hospitalizace po plicní resekci se mortalita pohybuje kolem 2,5% [Boffa 2008 J Thorac Cardiovasc Surg], ve 30– denním pooperačním období jsou to 2-6,6% [Brat 2023 Ann Thor Surg; Powell 2013 Thorax; Brat 2016 Ann Thor Surg]. V 90- denním pooperačním období může mortalita dosahovat až 5,9% [Powell 2013 Thorax].

## Souhrn současných mezinárodních doporučení

- Klíčovými parametry guidelines ERS (2009) a ACCP (2013) pro posouzení funkční zdatnosti před plicní resekci jsou hodnoty FEV<sub>1</sub> a TL<sub>CO</sub>, u pacientů se sníženými hodnotami i spiroergometrická hodnota peak VO<sub>2</sub>

### Komentář:

V ČR bylo dosud nejvíce používáno doporučení Evropské respirační společnosti (ERS) z roku 2009 [Brunelli 2009 ERJ]. Klíčovými prvky k posouzení zdatnosti pacienta k plicní resekci byly spirometrie (FEV<sub>1</sub> % predikované hodnoty), vyšetření difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (TL<sub>CO</sub>) a spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing, CPET).

Spirometrie a vyšetření TL<sub>CO</sub> jsou základními testy, které musí podstoupit každý pacient referovaný k plicnímu resekčnímu výkonu. Hodnoty FEV<sub>1</sub> i TL<sub>CO</sub> nad 80% predikované hodnoty podle dokumentu ERS znamenají, že pacient je resekabilní do úrovně pneumonektomie. Naproti tomu, hodnota pod 80% náležité hodnoty kteréhokoli z těchto parametrů značí, že pacient by měl podstoupit i CPET vyšetření k hlubšímu posouzení kardiorepirační zdatnosti pacienta.

Při CPET vyšetření je klíčovým parametrem dle doporučení ERS hodnota vrcholové hodnoty spotřeby kyslíku (peak VO<sub>2</sub>), měřeno v ml/min/kg. Hodnota peak VO<sub>2</sub> nižší než 10 ml/min/kg kontraindikuje resekční výkon, u hodnot vyšších než 10 ml/min/kg se provádí kalkulace, jak velkou část parenchymu lze ztratit (odstranit) tak, aby pooperační hodnota peak VO<sub>2</sub> zůstala nad 10 ml/min/kg. Funkční specialista, pneumolog a chirurg se následně domlouvají, zda má pacient dostatečnou rezervu k provedení plánovaného výkonu (např. k odstranění tumoru by byla potřeba bilobektomie, ale pacient je schopen jen segmentektomie).

Guidelines Americké společnosti hrudních lékařů (ACCP) pracují taktéž s hodnotami FEV<sub>1</sub> a TL<sub>CO</sub> jako se základními parametry k posouzení funkčního stavu plic pacienta [Brunelli 2013 Chest].

Dokument ACCP používá jinou metodiku kalkulace. Jsou kalkulovány předpokládané pooperační hodnoty (ppo) FEV<sub>1</sub> a TL<sub>CO</sub> pomocí vzorce: ppo FEV<sub>1</sub> (TL<sub>CO</sub>) = předoperační hodnota FEV<sub>1</sub> (TL<sub>CO</sub>) x (1-y/z), kde y je počet funkčních segmentů, které mají být odstraněny a z je celkový počet funkčních segmentů. Dle hodnot ppoFEV<sub>1</sub> a ppoTL<sub>CO</sub> se následně vyhodnocuje riziko. Pacienti s ppoFEV<sub>1</sub> a ppoTL<sub>CO</sub> >60% náležitých hodnot mají nízké riziko mortality a lze u nich provést velkou anatomickou resekci (lobektomií a větší rozsah), pacienti s ppoFEV<sub>1</sub> a ppoTL<sub>CO</sub> na úrovni ≤60% náležitých hodnot podstupují funkční test s nízkou senzitivitou (kyvadlový test chůzí nebo test chůze do schodů) a/nebo CPET. Následná stratifikace rizika se provádí pomocí hodnoty peak VO<sub>2</sub>. Pacienti s hodnotou >20 ml/min/kg mají nízké riziko (viz výše). U pacientů s hodnotami peak VO<sub>2</sub> v pásmu 10-20 ml/min/kg (= středního rizika) je nutná rozvaha ohledně rozsahu resekce, operační technice a pacientově preferenci. Pacienti s hodnotou <10 ml/min/kg mají vysoké riziko (>10% riziko mortality v pooperačním období) a měli by mít zváženu alternativní metodu léčby (zejména nechirurgické modality léčby).

I při správné adhezenci k uvedeným guidelines se perioperační morbidita a mortalita pohybuje v poměrně vysokých číslech (viz výše). Selhává zejména efektivní vyhledávání rizikových pacientů; z našeho pohledu je tak nutná úprava předoperačních vyšetřovacích algoritmů.

### Funkční testy s nízkou senzitivitou a krevní plyny

- Funkční testy s nízkou senzitivitou, jakými jsou test chůzí do schodů (SCT), kyvadlový test chůzí (SWT) a 6-minutový test chůzí (6-MWT) nedoporučujeme pro rutinní vyšetřování pacientů před plicní resekčním výkonem

- Při absolutní nedostupnosti CPET lze provést orientační SCT; při zvládnutí výstupu do schodů o víc než 22m lze považovat riziko pooperačních komplikací i mortality za nízké; vhodnějším parametrem je však klidové  $P_{ET}CO_2$  (viz kapitola kapnometrie)

### Komentář:

Funkční testy s nízkou senzitivitou zahrnují test chůze do schodů (stair climbing test; SCT); kyvadlový test chůze (shuttle walk test; SWT) a 6-minutový test chůze (6-minute walk test; 6-MWT). Účelem těchto vyšetření je zatížení kardiopulmonálního systému a sledování funkční rezervy organismu. Problémem těchto testů je hned několik, na prvním místě je nízká senzitivita a specifita testů, poměrně nízká výpovědní hodnota a veškerá omezení spojená s pohybovým, neurologickým či cévním omezením / onemocněním na straně pacienta. Dále, u většiny těchto testů není dostatečná standardizace podmínek ani metodiky získávání výzkumných dat [Brunelli 2009 ERJ; Brunelli 2013 Chest]. Další nevýhodou je primární souvislost měřeného výkonu hlavně s parametrem peak  $VO_2$ , který, jak níže uvedeno, není dobrým prediktorem pooperačních komplikací u pacientů podstupujících plicní resekci.

Tyto testy tak lze použít pouze jako rámcový screeningový test 1. linie pro identifikaci pacientů s nízkým rizikem. Výhodou je i jejich snadná (prakticky neomezená) dostupnost.

Nejkvalitnější vědecká data z těchto testů má SCT, u kterého byla prokázána dobrá korelace mezi výškou vystoupanou během SCT a hodnotou peak  $VO_2$  ( $R=0,7$ ), kdy vystoupaní výšky 22 metrů (m) z 86% predikuje hodnotu peak  $VO_2$  vyšší než 15ml/min/kg [Brunelli 2010 Respiration]. Pacienti, kteří vystoupali výšku 22 m, měli pooperační mortalitu nižší než 1%; naopak, pacienti, kteří vystoupali méně než 12 m, měli 2- násobně vyšší počet kardiopulmonálních komplikací a až 13% mortalitu v pooperačním období [Brunelli 2008 Ann Thorac Surg]. SCT je jednou z alternativ k CPET, a to dle doporučení ERS z roku 2009 i ACCP z roku 2013 [Brunelli 2009 ERJ; Brunelli 2013 Chest].

U SWT byla na jednu stranu prokázána dobrá korelace mezi výkonem (ušlou vzdáleností) během SWT a hodnotou peak  $VO_2$  [Win 2006 Thorax], na druhou stranu ale nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výkonu (ušlých metrech) během SWT u pacientů, kteří měli a těmi, kteří neměli pooperační komplikace po plicním resekčním výkonu [Win 2004 Eur J Cardiothorac Surg].

Krevní plyny nejsou nutnou podmínkou k povolení operačního výkonu. Kontraindikace plicní resekce při hyperkapnii nad 6 kPa byla spíše tradována historicky [Brunelli 2009 ERJ], ve 2 studiích však nebyl pozorován zvýšený výskyt pooperačních komplikací u pacientů s hyperkapnií před plicním resekčním výkonem. [Kearney 1994 Chest; Harpole 1996 Ann Thorac Surg].

### Funkční vyšetření plic

- Hodnoty  $TL_{CO}$  a  $FEV_1$  (% predikované hodnoty) by měly být změřeny u každého pacienta, který je referován k plicní resekci
- Snížené hodnoty  $TL_{CO}$  (zejména hodnoty pod 60% predikované hodnoty) jsou dobrým prediktorem PPC i mortality
- Ani normální hodnoty  $TL_{CO}$  a  $FEV_1$  nevyklučují výskyt PPC

### Komentář:

Základními vyšetřeními ve vyšetřovacím algoritmu před plicním resekčním výkonem jsou spirometrie a vyšetření difuzní kapacity pro oxid uhelnatý. Z jednotlivých parametrů jsou nejdůležitější  $FEV_1$  (% náležité hodnoty) a  $TL_{CO}$  (% náležité hodnoty). Problémem je slabá vzájemná korelace  $FEV_1$  a  $TL_{CO}$ , proto se musí vyšetřovat obojí.

Spirometrie má prognostický význam zejména u nízkých hodnot  $FEV_1$ . Pacienti s předpokládanou pooperační hodnotou (ppo)  $FEV_1 < 40%$  predikované hodnoty mají riziko



pooperační mortality 16 až 50% [Holden 1992 Chest; Wahi 1989 Ann Thorac Surg], pacienti s ppo FEV<sub>1</sub> <30% náležitě hodnoty dokonce až 60% mortalitu [Nakahara 1988 Ann Thorac Surg]. Prognostické vlastnosti FEV<sub>1</sub> se výrazně snižují, až vytrácejí, při jeho vyšších hodnotách. Ve velké retrospektivní práci bylo prokázáno, že u pacientů s předoperační hodnotou FEV<sub>1</sub> >70% predikované hodnoty výpočet ppo FEV<sub>1</sub> neměl žádný prediktivní význam [Brunelli 2008 Ann Thorac Surg]. Obdobných výsledků bylo dosaženo v recentní prospektivní práci, kde pacienti s hodnotami FEV<sub>1</sub> a TL<sub>CO</sub> nad 80% predikovaných hodnot ani jeden z těchto parametrů neměl význam k predikci PPC [Brat 2023 Ann Thor Surg]. FEV<sub>1</sub> (% predikované hodnoty) by tedy nemělo být používáno jako samostatný parametr ke zhodnocení funkční zdatnosti pacienta před plicním resekcí výkonem.

Co se týče difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (TL<sub>CO</sub>), jeho prediktivní hodnota pro pacienty podstupující plicní resekci (ve vztahu k riziku PPC a k mortalitě) byla prokázána již v 80.-tých letech 20. století [Ferguson 1988 J Thorac Cardiovasc Surg]. V této starší práci bylo dokázáno, že resekovaní pacienti s předoperační hodnotou TL<sub>CO</sub> <60% predikované hodnoty měli zaznamenaný výskyt PPC až ve 45% případů a pooperační mortalitu na úrovni až 25% [Ferguson 1988 J Thorac Cardiovasc Surg]. Ještě lepší prediktivní vlastnosti má kalkulovaná předpokládaná pooperační hodnota (ppo) TL<sub>CO</sub> [Santini 2007 Thorac Cardiovasc Surg; Ferguson 1995 J Thorac Cardiovasc Surg]. Teprve studie publikovaná v roce 2006 ale podala důkaz o tom, že až 43% pacientů s normálními hodnotami FEV<sub>1</sub> (> 80% predikované hodnoty) má i sníženou hodnotu TL<sub>CO</sub> [Brunelli 2006 Eur J Cardiothorac Surg]. Přitom TL<sub>CO</sub> nebo ppo TL<sub>CO</sub> jsou lepšími prediktory PPC než FEV<sub>1</sub>, a to i u pacientů s FEV<sub>1</sub> nad 80% predikované hodnoty [Brunelli 2006 Eur J Cardiothorac Surg]. Zároveň byla prokázána relativně nízká korelace (kolem 0,5) mezi TL<sub>CO</sub> a FEV<sub>1</sub> [Brunelli 2006 Eur J Cardiothorac Surg]. Je tak zřejmé, že snížená hodnota TL<sub>CO</sub> pokrývá jiný typ plicních (či kardiovaskulárních) nemocí než snížená hodnota FEV<sub>1</sub> a použití obou parametrů pro předoperační zhodnocení plicních funkcí je vzájemně komplementární a vysoce žádoucí [Brunelli 2009 ERJ].

Kalkulace ppo FEV<sub>1</sub> a ppo TL<sub>CO</sub>, která je součástí algoritmu amerických guidelines [Brunelli 2013 Chest] se provádí na základě vzorce ppo FEV<sub>1</sub> = předoperační hodnota FEV<sub>1</sub> x (1 - a/b), kde *a* je počet funkčních segmentů, které mají být resekovány a *b* je celkový počet segmentů. Dle stejného vzorce se postupuje i pro výpočet ppo TL<sub>CO</sub> (a ppo peak VO<sub>2</sub>) [Brunelli 2013 Chest; Brunelli 2009 ERJ].

## Spiroergometrie

- Doporučujeme provést spiroergometrické vyšetření u všech pacientů před plicní resekci, kteří mají nízké kardiovaskulární riziko a alespoň jeden z parametrů FEV<sub>1</sub> a TL<sub>CO</sub> nižší než 80% predikované hodnoty
- Pro stratifikaci rizika vzniku pooperačních plicních a kardiovaskulárních komplikací doporučujeme používat ventilační efektivitu (sklon V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>) spíše než vrcholovou spotřebu kyslíku (peak VO<sub>2</sub>)
- Vrcholová spotřeba kyslíku (ppo peak VO<sub>2</sub> < 10 ml/kg/min) definuje pouze pacienty s nepřijatelným perioperačním rizikem (= nereseckabilní)

## Komentář:

Spiroergometrie je zátěžové vyšetření, které umožňuje komplexní zhodnocení především kardiopulmonální rezervy. Jako taková je spiroergometrie hlavní součástí jak amerických tak evropských doporučení pro stratifikaci rizika pacientů před plicní resekci [Brunelli 2009 ERJ; Brunelli 2013 Chest]. Americká doporučení jsou s indikací spiroergometrie přísnější (kardiovaskulární riziko anebo ppo FEV<sub>1</sub> nebo TL<sub>CO</sub> <30%) než doporučení evropská (FEV<sub>1</sub> nebo TL<sub>CO</sub> <80%). Roli může hrát i špatná dostupnost spiroergometrie v USA. Recentní velká

multicentrická studie ukázala, že u pacientů s  $TL_{CO}$  nebo  $FEV_1 < 80\%$  predikované hodnoty je incidence plicních pooperačních komplikací vysoká (19%) [Cundrle 2023 ERJ Open Res]. Vzhledem k tomuto relativně vysokému číslu se s indikací spiroergometrie přikláníme na stranu doporučení ERS/ESTS [Brunelli 2009 ERJ].

Hodnoceným zátěžovým parametrem je v obou doporučeních maximální ( $VO_2$  max) [Brunelli 2013 Chest], respektive vrcholová spotřeba kyslíku (peak  $VO_2$ ) [Brunelli 2009 ERJ]. Nicméně parametru  $VO_2$  max pacienti před plicní resekci velmi často nedosáhnou a parametr peak  $VO_2$  je ovlivněn mimo jiné vůlí pacienta, užíváním beta blokátorů anebo přítomností chronické obstrukční plicní nemoci [Gitt 2002 Circulation; Chase 2013 JACC Heart Fail]. Nepřekvapí proto, že celá řada studií, včetně velkých multicentrických [Cundrle 2023 ERJ Open Res; Brat 2023 Ann Thor Surg], ukazuje  $VO_2$  jako špatný prediktor pooperačních plicních komplikací, především v porovnání s ventilační efektivitou (sklonem  $V_E/VCO_2$ ) [Brunelli 2012 Ann Thorac Surg]. Recentně bylo prokázáno, že peak  $VO_2$  je špatným prediktorem i pooperačních kardiovaskulárních komplikací [Mazur 2022 PLOS One]. Nicméně na základě doporučení ERS/ESTS [Brunelli 2009 ERJ] byli z výše uvedených studií vždy vyřazeni pacienti s hodnotou peak  $VO_2 < 10$  ml/kg/min. Je to z důvodu, že z prací provedených v minulosti měli pacienti s peak  $VO_2 < 10$  ml/kg/min mortalitu po plicní resekci až 26%; u pacientů s ppo peak  $VO_2 < 10$  ml/kg/min tak považujeme riziko za nepřijatelné prohibitivní [Brunelli 2013 Chest]. Díky tomu není možné parametr  $VO_2$  zcela nahradit.

Ventilační efektivita (sklon  $V_E/VCO_2 = V_E/VCO_2$  slope) je zátěžový submaximální parametr (pacient nemusí dosáhnout maxima, nezáleží na vůli), který odráží závislost mezi minutovou ventilací a produkcí  $CO_2$ . Sklon  $V_E/VCO_2$  lze matematicky vyjádřit jako  $V_E/VCO_2 = 863 / ((PaCO_2 * (1 - V_D/V_T))$ , kde  $PaCO_2$  je parciální arteriální tlak oxidu uhličitého a  $V_D/V_T$  je poměr fyziologického mrtvého objemu k dechovému objemu. K nárůstu sklonu  $V_E/VCO_2$  tedy dochází při hyperventilaci anebo při ventilačně-perfuzním nepoměru [Woods 2010 J Card Fail]. Tato úzká spojitost s dýchacím, ale i kardiovaskulárním systémem [Schwaiblmair 2012 BMC Pulm Med] vysvětluje excelentní prognostické vlastnosti tohoto parametru nejen v kardiologii (lepší prognostická hodnota než peak  $VO_2$  [Arena 2004 Am Heart J]), ale i v hrudní chirurgii. Četné studie prokázaly lepší vlastnosti ventilační efektivitě než peak  $VO_2$  v predikci pooperačních plicních [Cundrle 2023 ERJ Open Res; Brunelli 2012 Ann Thorac Surg; Brat 2023 Ann Thor Surg; Brat 2016 Ann Thor Surg; Torchio 2010 Eur J Cardiothorac Surg; Shafiek 2016 Eur J Cardiothorac Surg], ale i kardiovaskulárních komplikací [Mazur 2022 PLOS One] a mortality [Torchio 2010 Eur J Cardiothorac Surg]. Je to především hodnota  $V_E/VCO_2 > 33$ , která stratifikuje riziko pacientů před plicní resekci (**Diagram 1**). Nepřekvapí proto, že je tato hodnota stejná jako v prognostikaci pacientů s chronickým srdečním selháním [Shen 2015 Exp Ther Med].

## Kapnometrie

- Doporučujeme změření klidového  $P_{ETCO_2}$  v rámci stratifikace rizika u pacientů indikovaných k, ale neschopných absolvovat spiroergometrické vyšetření
- Doporučujeme zvážit provedení měření klidového  $P_{ETCO_2}$  i u pacientů „nerizikových“, ke spiroergometrii neindikovaných (= s normálními hodnotami  $TL_{CO}$  a  $FEV_1$ )

## Komentář:

Hodnota klidového  $P_{ETCO_2}$  (změřeno po 2 minutách klidového dýchání) se ukázala být dobrou alternativou zátěžového parametru sklonu  $V_E/VCO_2$ . Rozsáhlá prospektivní multicentrická studie prokázala stejný prognostický potenciál klidového  $P_{ETCO_2}$  a sklonu  $V_E/VCO_2$  v predikci pooperačních plicních komplikací [Brat 2023 Ann Thor Surg]. Důvodem se zdají být stejné determinanty obou parametrů (zvýšené dechové úsilí a ventilace mrtvého

prostoru). Klidové  $P_{ETCO_2}$  se tak stává vhodnou alternativou zátěžového vyšetření pro stratifikaci rizika pacientů před plicní resekci tam, kde spiroergometrie buď není dostupná, nebo ji pacient nemůže/ nechce podstoupit (**Diagram 2**).

Další velká observační studie pak ukázala nezanedbatelný výskyt pooperačních plicních komplikací i ve skupině pacientů s normální hodnotou  $FEV_1$  a  $DL_{CO}$  (= nerizikových pacientů, ke spiroergometrii neindikovaných). I u těchto pacientů klidové  $P_{ETCO_2}$  velmi dobře predikuje vznik pooperačních plicních komplikací [Cundrle 2023 ERJ Open Res].

Samotné kapnometrické měření je prováděno pomocí side-stream kapnografu a nosních brýlí. Pacient sedí v klidné místnosti, má 2 minuty na to, aby si zvykl na nosní brýle a prostředí. Následně je vyzván, aby dýchal pouze nosem a je zaznamenávána hodnota  $P_{ETCO_2}$  po dobu dalších dvou minut, tato hodnota je následně zprůměrována a použita pro účely predikce rizika. Za nevalidní výsledek považujeme, pokud je pacient při měření neklidný a hyperventiluje, nebo jinak modifikuje svůj normální klidový dechový vzor, či například dýchá ústy.

### Kalkulace rizika pooperačních komplikací

Dle našich dosud nepublikovaných dat je u pacienta s výskytem PPC až 7,5x vyšší riziko mortality. Predikce rizika PPC je tedy klíčová ve vztahu k potenciálnímu ovlivnění pooperační mortality. Jak jsme již uváděli, výskyt PPC se obvykle pohybuje kolem 9% pacientů s normálními hodnotami  $FEV_1$  a  $TL_{CO}$  [Cundrle 2023 ERJ Open Res] a v intervalu 14,5-37,5% u neselektované populace pacientů, tedy i s pacienty se sníženými hodnotami  $FEV_1$  a  $TL_{CO}$  [Brat 2023 Ann Thor Surg; Agostini 2010 Thorax; Stéphan 2000 Chest]. Jak je uvedeno v předchozích 2 odstavcích, celá řada prací prokázala prognostický (prediktivní) význam parametrů  $V_E/V_{CO_2}$  slope a  $P_{ETCO_2}$ , proto tyto nově zařazujeme do předoperačních vyšetřovacích algoritmů.

K rámcovému odhadu rizika PPC použijeme: a) hodnot  $FEV_1$  a  $TL_{CO}$  a spiroergometrických hodnot  $V_E/V_{CO_2}$  slope a peak  $VO_2$  (u pacientů schopných podstoupit CPET) (**Diagram 1**) nebo b) hodnot  $FEV_1$ ,  $TL_{CO}$  a  $P_{ETCO_2}$  (u pacientů neschopných podstoupit CPET) (**Diagram 2**). Hodnotu klidového  $P_{ETCO_2}$  lze změřit buď přímo kapnometrem nebo na spiroergometru (aniž by pacient absolvoval zátěžové vyšetření), vždy po 2 minutách klidného sedu a dýchání.

K přesnějšímu odhadu rizika použijeme jeden ze dvou kalkulátorů rizika. První je určen ke kalkulaci rizika PPC u pacientů schopných podstoupit CPET (**Obrázek 1**), druhý pro pacienty neschopné podstoupit CPET (**Obrázek 2**). Pokud budeme vycházet z údajů o výskytu PPC pacientů po plicní resekci, hodnoty 0-30% můžeme považovat za nízké riziko, hodnoty 31-50% za vysoké riziko, hodnoty nad 50% pak za nepřijatelné riziko. Oba kalkulátory byly vytvořeny a následně validovány kolektivem Brat-Svoboda-Čundrle na prospektivních datech více než 400 pacientů, kteří podstoupili podrobné vyšetření plicních funkcí, zátěžový test a plicní resekční výkon.

## Obrázek 1.

### Kalkulace rizika pooperačních komplikací – pacient schopný podstoupit spiroergometrii

			Ženy	Muži
Torakotomie – ne	Atypická resekce – ano	FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope < 33	2.4	5.7
		FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope ≥ 33	5.5	12.5
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope < 33	4.6	10.6
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope ≥ 33	10.2	22.0
	Atypická resekce – ne	FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope < 33	8.9	19.4
		FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope ≥ 33	18.8	36.4
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope < 33	16.1	32.1
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope ≥ 33	31.3	52.9
Torakotomie – ano	Atypická resekce – ano	FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope < 33	5.4	12.4
		FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope ≥ 33	12.0	25.2
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope < 33	10.1	21.8
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope ≥ 33	21.1	39.8
	Atypická resekce – ne	FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope < 33	18.7	36.2
		FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope ≥ 33	35.3	57.4
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope < 33	31.1	52.7
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope ≥ 33	51.7	72.6

**Legenda:** termín „atypická resekce“ zahrnuje všechny typy neanatomické resekce i segmentektomii. Termín „torakotomie – ne“ znamená, že pacient je operován mininvazivní technikou (VATS, RATS). FEV<sub>1</sub>/FVC = Tiffeneauv index. V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> slope = sklon křivky ventilační efektivity pro oxid uhličitý.

Slouce vpravo: procentuální vyjádření kalkulovaného rizika pooperačních plicních komplikací.



**Obrázek 2.****Kalkulace rizika pooperačních komplikací – pacient neschopný podstoupit spiroergometrii**

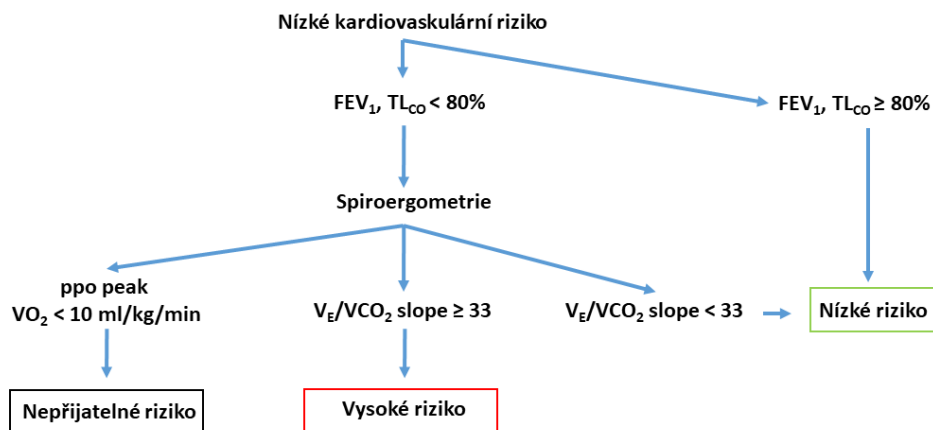
			Ženy	Muži
Torakotomie – ne	Atypická resekcce – ano	FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> > 28	2.0	5.0
		FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ≤ 28	4.4	10.7
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> > 28	3.9	9.6
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ≤ 28	8.5	19.4
	Atypická resekcce – ne	FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> > 28	7.8	18.0
		FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ≤ 28	16.1	33.2
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> > 28	14.6	30.6
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ≤ 28	27.9	50.0
Torakotomie – ano	Atypická resekcce – ano	FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> > 28	4.7	11.4
		FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ≤ 28	10.2	22.6
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> > 28	9.1	20.6
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ≤ 28	18.6	37.1
	Atypická resekcce – ne	FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> > 28	17.1	34.9
		FEV <sub>1</sub> /FVC > 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ≤ 28	31.9	54.8
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> > 28	29.4	51.9
		FEV <sub>1</sub> /FVC ≤ 80 & klid. P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ≤ 28	48.6	71.0

**Legenda:** termín „atypická resekcce“ zahrnuje všechny typy neanatomické resekcce i segmentektomií. Termín „torakotomie – ne“ znamená, že pacient je operován mininvazivní technikou (VATS, RATS). **FEV<sub>1</sub>/FVC** = Tiffeneauv index. **P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>** = tenze oxidu uhličitého na konci výdechu (Pressure of End-Tidal Carbon Dioxide) – vyjádřeno v mmHg. Slouce vpravo: procentuální vyjádření kalkulovaného rizika pooperačních plicních komplikací.

## Navrhované algoritmy předoperačního funkčního vyšetření

Diagram 1.

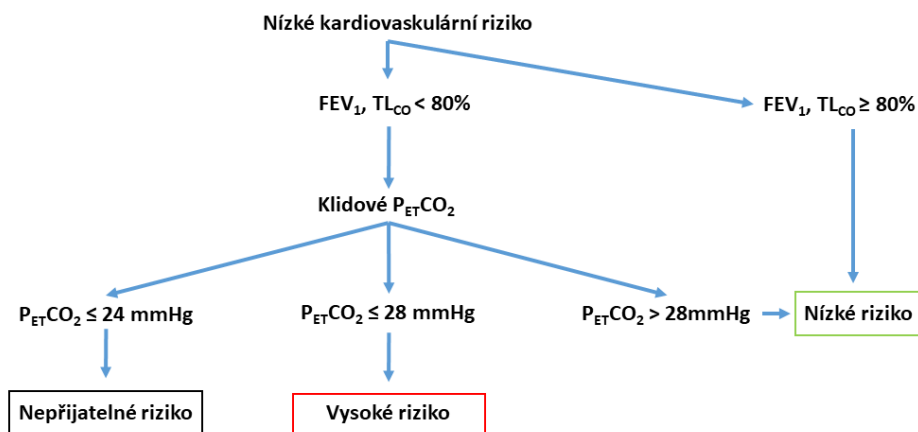
### Algoritmus pacienta schopného podstoupit zátěžové vyšetření



**Legenda:** FEV<sub>1</sub> a TLco jsou vyjádřeny v % predikované hodnoty. VE/VCO<sub>2</sub> slope = sklon křivky ventilační efektivity pro oxid uhličitý. Ppo peak VO<sub>2</sub> = předpokládaná (kalkulovaná) pooperační hodnota vrcholové spotřeby kyslíku (vyjádřeno v ml/min/kg).

Diagram 2.

### Algoritmus pacienta neschopného podstoupit zátěžové vyšetření



**Legenda:** FEV<sub>1</sub> a TLco jsou vyjádřeny v % predikované hodnoty. PETCO<sub>2</sub> = tenze oxidu uhličitého na konci výdechu (Pressure of End-Tidal Carbon Dioxide, vyjádřeno v mmHg).

## Pacienti se zvýšenou mírou rizika (pozice ERATS)

Pacienti s vysokým rizikem by měli mít individuálně posouzené možnosti chirurgické nebo alternativní léčby. Názor a preference pacienta by měly být součástí rozhodovacího procesu. Samozřejmostí je předoperační optimalizace stavu komorbidit a plicních nemocí, standardně by měl být aplikován i protokol ERATS (Enhanced Recovery After Thoracic Surgery), který dle retrospektivní studie snižuje výskyt PPC a zkracuje hospitalizaci [Draeger 2021 Heart Lung Circ]. K případnému zařazení prehabilitace se zatím nelze jednoznačně vyjádřit, navíc chybí jakákoli standardizace, na druhou stranu tento přístup nemá nežádoucí účinky a některé práce poukazují na jeho možný benefit [Sanchez-Lorente 2018 J Thorac Dis].

## Prehabilitace

- K užití prehabilitace před plicním resekcčním výkonem se nelze jednoznačně vyjádřit.

## Komentář:

Prehabilitace je způsob, jak ještě před vlastním operačním výkonem optimalizovat pacienta s cílem snížení výskytu pooperačních komplikací. Jedná se o multidisciplinární přístup zahrnující zlepšení kardiopulmonální funkční rezervy, nutričního a psychologického stavu pacienta [Dean 2019 Innov Surg Sci]. Několik studií ukázalo, že aerobní trénink vede u pacientů v hrudní chirurgii k nárůstu peak  $VO_2$  [Jones 2007 Cancer] a poklesu sklonu  $V_E/VCO_2$  [Bobbio 2008 Eur J Cardiothorac Surg]. Jestli ale má toto zlepšení vliv i na pokles pooperačních komplikací, není jasné. Observační studie na toto téma ukázaly spíše pozitivní vliv prehabilitace na pooperační výstupy. Nicméně velká randomizovaná studie vliv aerobního tréninku na pooperační výstupy pacientů po plicní resekcii neprokázala [Brunelli 2012 Ann Thorac Surg].

## Závěr

Předoperační funkční vyšetření plic je jednou z oblastí, která má potenciál dále zlepšit prognózu pacienta po plicním resekcčním výkonu. Zhodnocení předoperačního rizika nově doporučujeme nejen pomocí spirometrie a vyšetření  $TL_{CO}$ , ale i za pomoci nových parametrů. Důležitá je spiroergometrie, je-li ji pacient schopen. Klíčovým spiroergometrickým parametrem se stává  $V_E/VCO_2$  slope nebo česky sklon  $V_E/VCO_2$ . Zhodnocení peak  $VO_2$  zůstává nadále důležité, jelikož odhalí pacienty s nepřijatelným rizikem (ppo peak  $VO_2 < 10\text{ml/min/kg}$ ). V případě, že pacient není schopen absolvovat spiroergometrii, vedle vyšetření hodnot  $FEV_1$  a  $TL_{CO}$  (% predikované hodnoty) nově začleňujeme klidovou kapnometrii = vyšetření tenze oxidu uhličitého na konci výdechu. Toto vyšetření provádíme kapnometrem nebo na spiroergometru (aniž by bylo provedeno zátěžové vyšetření) po 2 minutách klidného dýchání v sedě. Pro procentuální vyjádření rizik v perioperačním období můžeme využít i námi konstruovaných kalkulátorů rizika.

## Podpora

Podpořeno z programového projektu Agentury zdravotnického výzkumu Ministerstva zdravotnictví ČR s registračním číslem NU21-06-00086.

## Literatura

1. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al.; European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34:17-41.

2. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. 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 Suppl):e166S-e190S.
3. Program časného záchytu karcinomu plic. Dostupné z: <https://www.plicnikarstvi.cz/stranka/1937/program-casneho-zachytu-karcinomu-plic/>. Naposledy navštíveno: 15.9.2023
4. AATS. Surgical resection is associated with superior 5 - year survival compared to stereotactic body radiotherapy for early - stage lung cancer in healthy patients.
5. Dostupné z: <https://www.aats.org/surgical-resection-is-associated-with-superior-5-year-survival-compared-to-stereotactic-body-radiotherapy-for-early-stage-lung-cancer-in-healthy-patients>. Naposledy navštíveno: 15.9.2023
6. Brat K, Tothova Z, Merta Z, et al. Resting End-Tidal Carbon Dioxide Predicts Respiratory Complications in Patients Undergoing Thoracic Surgical Procedures. *Annals of Thoracic Surgery* 2016;102(5):1725–1730.
7. Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 2000;118:1263-1270.
8. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, Onn A, Keus L, Lin E, Morice RC. Pulmonary dysfunction as a major cause of inoperability among patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2006 Mar;7(5):344-9.
9. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest*. 1995 Jul;108(1):68-72.
10. Cukic V. Reduction of pulmonary function after surgical lung resections of different volume. *Med Arch*. 2014 Aug;68(4):231-5.
11. 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 Oct;150(4):947-55.
12. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Tamm M, Wyser C, Gonon M, Perruchoud AP. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J*. 1996 Mar;9(3):415-21.
13. Cundrle I Jr, Merta Z, Bratova M, Homolka P, Mitas L, Sramek V, Svoboda M, Chovanec Z, Chobola M, Olson LJ, Brat K. The risk of post-operative pulmonary complications in lung resection candidates with normal forced expiratory volume in 1 s and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: a prospective multicentre study. *ERJ Open Res*. 2023 Mar 6;9(2):00421-2022.
14. Brat K, Homolka P, Merta Z, Chobola M, Heroutova M, Bratova M, Mitas L, Chovanec Z, Horvath T, Benej M, Ivicic J, Svoboda M, Sramek V, Olson LJ, Cundrle I Jr. Prediction of Postoperative Complications: Ventilatory Efficiency and Rest End-tidal Carbon Dioxide. *Ann Thorac Surg*. 2023 May;115(5):1305-1311.
15. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, Steyn RS, Singh S, Naidu B. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax*. 2010 Sep;65(9):815-8.

16. Mazur A, Brat K, Homolka P, Merta Z, Svoboda M, Bratova M, Sramek V, Olson LJ, Cundrle I. Ventilatory efficiency is superior to peak oxygen uptake for prediction of lung resection cardiovascular complications. *PLoS One*. 2022 Aug 12;17(8):e0272984.
17. 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 Sep;68(9):826-34.
18. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Feb;135(2):247-54.
19. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, Schneider S, Schwarz A, Senges J. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3079-84.
20. Chase PJ, Kenjale A, Cahalin LP, Arena R, Davis PG, Myers J, Guazzi M, Forman DE, Ashley E, Peberdy MA, West E, Kelly CT, Bensimhon DR. Effects of respiratory exchange ratio on the prognostic value of peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in patients with systolic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Oct;1(5):427-32.
21. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, Sabbatini A. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO<sub>2</sub>) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jun;93(6):1802-6.
22. Woods PR, Olson TP, Frantz RP, Johnson BD. Causes of breathing inefficiency during exercise in heart failure. *J Card Fail*. 2010 Oct;16(10):835-42.
23. Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, Berghaus TM. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2012 Jun 7;12:23.
24. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):354-60.
25. Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardisson F, Ciacco C, Gulotta C, Veljkovic A, Bugiani M. 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 Jul;38(1):14-9.
26. Shafiek H, Valera JL, Togores B, Torrecilla JA, Sauleda J, Cosío BG. Risk of postoperative complications in chronic obstructive lung diseases patients considered fit for lung cancer surgery: beyond oxygen consumption. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Oct;50(4):772-779.
27. Shen Y, Zhang X, Ma W, Song H, Gong Z, Wang Q, Che L, Xu W, Jiang J, Xu J, Yan W, Zhou L, Ni YI, Li G, Zhang Q, Wang L. VE/VCO<sub>2</sub> slope and its prognostic value in patients with chronic heart failure. *Exp Ther Med*. 2015 Apr;9(4):1407-1412.



28. Dean HF, Carter F, Francis NK. Modern perioperative medicine - past, present, and future. *Innov Surg Sci*. 2019 Dec 5;4(4):123-131.
29. Jones LW, Peddle CJ, Eves ND, Haykowsky MJ, Courneya KS, Mackey JR, Joy AA, Kumar V, Winton TW, Reiman T. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer*. 2007 Aug 1;110(3):590-8.
30. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, Rusca M, Olivieri D. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jan;33(1):95-8.
31. Brunelli A, Xiumé F, Refai M, Salati M, Di Nunzio L, Pompili C, Sabbatini A. Peak oxygen consumption measured during the stair-climbing test in lung resection candidates. *Respiration*. 2010;80(3):207-11.
32. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, Salati M, Sciarra V, Socci L, Sabbatini A. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jul;86(1):240-7; discussion 247-8.
33. 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 Jan;61(1):57-60.
34. Win T, Jackson A, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, Munday H, Laroche CM. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Dec;26(6):1216-9.
35. 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 Mar;105(3):753-9.
36. 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 Mar;61(3):977-82.
37. 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 Dec;102(6):1774-9.
38. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, Mountain CF, Ali MK, Smith TL, Roth JA. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 1989 Jul;48(1):33-7.
39. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Miyoshi S, Maeda H, Matsumura A, Mizuta T, Akashi A, Nakagawa K, Kawashima Y. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1988 Nov;46(5):549-52.
40. 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 Oct;74(4):999-1003.
41. 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 Apr;29(4):567-70.
42. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, Manjoney D, Little AG. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Dec;96(6):894-900.
  43. 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 Sep;55(6):391-4.
  44. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Feb;109(2):275-81; discussion 281-3.
  45. Draeger TB, Gibson VR, Fernandes G, Andaz SK. Enhanced Recovery After Thoracic Surgery (ERATS). *Heart Lung Circ.* 2021 Aug;30(8):1251-1255.
  46. Sanchez-Lorente D, Navarro-Ripoll R, Guzman R, Moises J, Gimeno E, Boada M, Molins L. Prehabilitation in thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2018 Aug;10(Suppl 22):S2593-S2600.