

Justus-Liebig-Universität Gießen Fachbereich Medizin

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Urologie und Anästhesiologie
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie
des Universitätsklinikums Gießen

Direktor: Prof. Dr. W. Padberg

Sektion Thoraxchirurgie

Leiterin: Frau PD Dr. B. Witte

**Risikoabschätzung für anatomische Lungenresektion im Zeitalter
der Video-assistierten thorakoskopischen Chirurgie (VATS)**

Kumulative Habilitationsschrift zur Erlangung der
Venia legendi des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen
für das Fach Thoraxchirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Ruoyu Zhang

Gießen 2019

Inhaltverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Präoperative Risikoabschätzung für Patienten mit NSCLC.....	1
1.2 Risikoprädiktoren für postoperative Komplikationen bei anatomischer Lungenresektion.....	3
1.2.1 Forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen.....	3
1.2.2 Diffusionskapazität der Lunge.....	4
1.2.3 Resektionsausmaß.....	5
1.2.4 Maximale Sauerstoffaufnahme.....	6
1.2.5 Komorbidität.....	8
1.3 Algorithmen für präoperative Risikoabschätzung.....	10
1.3.1 Leitlinie des American College of Chest Physicians.....	10
1.3.2 Leitlinie der European Respiratory Society und European Society of Thoracic Surgeons.....	12
1.3.3. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Schlafmedizin sowie der Deutschen Krebsgesellschaft.....	13
1.4 Video-assistierte thorakoskopische Lobektomie (VATS-Lobektomie).....	16
1.4.1 Thorakotomie als konventioneller Zugangsweg für Lungenresektion.....	16
1.4.2 Terminologie der VATS-Lobektomie.....	17
1.4.3 Operative Technik der VATS-Lobektomie.....	18
1.4.4 Kontraindikationen für die VATS-Lobektomie.....	19
1.4.5 Historische Entwicklung der VATS-Lobektomie.....	20
1.4.6 Klinische Vorteile der VATS-Lobektomie.....	21
2 Fragestellungen und Ziele der eigenen Arbeiten.....	27
3 Eigene Arbeiten zur Thematik.....	29
3.1 Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach.	32
3.2 American Society of Anesthesiologists physical status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy.....	35
3.3 Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy.....	40

3.4 Refined risk stratification for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy.....	43
3.5 Preoperative serum biomarkers predictive of major complications following thoracoscopic lobectomy.....	47
4 Zusammenfassung und Ausblick.....	51
5 Anlagen.....	55
5.1 Anlage 1.....	55
5.2 Anlage 2.....	63
5.3 Anlage 3.....	71
5.4 Anlage 4.....	83
5.5 Anlage 5.....	93
6 Literaturverzeichnis.....	108
7 Abkürzungen.....	129
8 Danksagung.....	131

"... the relative success or failure of any surgical procedure lies in attention to what may on first thought appear to be unimportant small details."

Richard H. Sweet, 1950

Verzeichnis der Anlagen

Anlagen sind in der Reihenfolge aufgeführt, in der sie im Weiteren bearbeitet werden.

1. **Zhang R**, Lee SM, Wigfield C, Vigneswaran WT, Ferguson MK. Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1761-7.
2. **Zhang R**, Kyriss T, Dippon J, Hansen M, Boedeker E, Friedel G. American Society of Anesthesiologists physical status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:973-979.
3. **Zhang R**, Kyriss T, Dippon J, Ciupa S, Boedeker E, Friedel G. Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis.* 2018;10:1806-14.
4. **Zhang R**, Dippon J, Friedel G. Refined risk stratification for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy. *J Thorac Dis.* 2019;11:222-230.
5. **Zhang R**, Kyriss T, Dippon J, Boedeker E, Friedel G. Preoperative serum biomarkers predictive of major complications following thoracoscopic lobectomy: a propensity-adjusted analysis. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2019;56:294-300.

1 Einleitung

1.1 Präoperative Risikoabschätzung für Patienten mit NSCLC

Das *nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC)* liegt bei 85 bis 90 % aller Lungenkrebs-erkrankungen vor und wird gemäß den nationalen und supranationalen Leitlinien in erster Linie stadiengerecht therapiert [1–4]. Während die Operation bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten *NSCLC* meistens keine primäre Rolle spielt, stellt sie die Therapie erster Wahl im Frühstadium (Stadium I und II) dar [2–4]. Hier wird neben der radikalen Lymphknotendisektion die anatomische Lungenresektion, vor allem Lobektomie (operative Entfernung eines Lungenlappens), bei sehr kleinem Tumor auch Segmentektomie (operative Entfernung eines oder mehrerer Lungensegmente) vorgenommen.

Obwohl die anatomische Lungenresektion die beste kurative Chance für Patienten mit *NSCLC* im Frühstadium bietet, ist das Risiko postoperativer Letalität und Morbidität trotz der Fortschritte chirurgischer Versorgung bis heute nicht unerheblich. Nach einer aktuellen retrospektiven Analyse der Ergebnisse von 47.960 anatomischen Lungenresektionen traten postoperative Letalität und kardiopulmonale Komplikationen jeweils bei 2,7 % bzw. 18,5 % der Patienten auf [5]. Im Vergleich dazu entwickelten sich in den letzten zwei Jahrzehnten neue nicht-chirurgische Therapiemaßnahmen als valide Alternativen für diese Patienten, die mit deutlich geringerem Komplikationsrisiko verbunden sind. Vor allem hat die *stereotaktische Bestrahlung (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy)* bei *NSCLC* im Stadium I zunehmend an Bedeutung gewonnen und sich als adäquate Therapie für inoperable Patienten etabliert [6]. Die prospektiven, randomisierten Daten haben gezeigt, dass schwerwiegende Komplikationen bei 10 % der Patienten nach *SBRT* auftraten, während kein Patient danach starb [7].

Zur Erstellung eines optimalen individuellen Behandlungskonzepts sollten die Vor- und Nachteile aller möglichen Therapieoptionen unter Berücksichtigung der persönlichen Gesamtsituation sorgfältig abgewogen werden. In dem Zusammenhang ist die akkurate Abschätzung des Komplikationsrisikos vor einer anatomischen Lungenresektion entscheidend für eine individuell abgestimmte Behandlung bei *NSCLC* im Frühstadium. Damit wird vermieden, dass den operablen Patienten durch Fehleinschätzung funktioneller

Operabilität von einer potenziell kurativen Lungenresektion abgeraten wird [8]. Zugleich werden auch diejenigen Personen identifiziert, bei denen eine anatomische Lungenresektion mit hohem Risiko für postoperative Komplikationen verbunden ist [9]. In solchen Fällen können gezielte therapeutische Interventionen, wie zum Beispiel Behandlung vorliegender Begleiterkrankungen oder effektive Prähabilitation, früh beginnen, was das Operationsrisiko minimiert. Sofern dies jedoch inakzeptabel hoch bleibt, lassen sich nicht-operative Therapiemaßnahmen zur Tumorbehandlung rechtzeitig einleiten.

Des Weiteren bildet die präoperative Risikoabschätzung die Grundlage für eine fundierte partizipative Entscheidungsfindung (engl.: *Shared Decision-Making*), die zu den wichtigen Komponenten eines individuell abgestimmten Therapiekonzepts beim Lungenkarzinom gehört [8, 10]. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass die Entscheidung onkologischer Patienten für oder gegen eine Behandlung bzw. Operation stark abhängig von der Angst vor schwerwiegenden Komplikationen ist [11]. Deshalb kann die Abschätzung des Komplikationsrisikos ihnen dabei helfen, die möglichen Ergebnisse der Lungenresektion besser zu verstehen und in ihrem persönlichen Kontext das Risiko postoperativer Komplikationen gegen den erwarteten Nutzen des Eingriffs abzuwägen.

Aufgrund ihres multifaktoriellen Charakters stellt eine präzise Abschätzung und Bewertung des Komplikationsrisikos für die Lungenresektion eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Im Folgenden werden die etablierten Risikoprädiktoren für postoperative Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion aufgezeigt.

1.2 Risikoprädiktoren für postoperative Komplikationen bei anatomischer Lungenresektion

Die Suche nach validen Vorhersagegrößen für postoperative Komplikationen bei anatomischer Lungenresektion lässt sich bis auf die ersten Publikationen zu diesem Thema vor mehr als 60 Jahren zurückführen [12]. Trotz aller Fortschritte in der Patientensicherheit zählen kardiopulmonale Komplikationen noch immer zu den häufigsten unerwünschten Folgen und sind zugleich die Hauptursache für postoperative Letalität nach anatomischer Lungenresektion [13, 14]. Aus diesem Grund hängt das Komplikationsrisiko im Wesentlichen von der kardiopulmonalen Einschränkung ab. Daneben nimmt die Komorbidität der Patienten aufgrund des demographischen Wandels (höhere Lebenserwartung, s. dazu unter **1.2.5**) möglicherweise Einfluss auf das Komplikationsrisiko. Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über die aktuell bedeutsamen Risikoprädiktoren für postoperative Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion gegeben.

1.2.1 Forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen

Die Spirometrie ist eine einfache Lungenfunktionsuntersuchung zur Messung von Lungenvolumina sowie Atemstromstärken und gehört zu den Basisuntersuchungen vor einer elektiven Lungenresektion. Mittlerweile sind viele Messparameter der Spirometrie in Bezug auf ihren prädiktiven Wert für postoperative Letalität und Morbidität untersucht. Schon in den 1950er-Jahren gab es die Empfehlung, eine Vitalkapazität von mehr als 2 Litern als Kriterium für die funktionelle Operabilität einer Lungenresektion zu verwenden [12]. Im weiteren Verlauf erwies sich das *forcierte expiratorische 1-Sekunden-Volumen* (der sogenannte *FEV₁-Wert*) als der beste Prädiktor für ein Komplikationsrisiko unter allen Lungenfunktionsparametern, weil es sowohl obstruktive und restriktive Störungen als auch eine Instabilität der Atemwege erfasst [15]. Bereits in den 1970er-Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass eine niedrige postoperative Letalität nach Lobektomie (< 5 %) bei Patienten mit präoperativem *FEV₁* von mehr als 1,5 Litern erreicht werden konnte [16, 17]. Im Gegensatz dazu war ein reduziertes *FEV₁* mit deutlich erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen einschließlich Letalität verbunden [15, 18]. Zum Beispiel wiesen Boushy et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahr 1971 eine 40%ige Komplikationsrate bei Patienten mit präoperativem *FEV₁* von weniger als 2,0 Litern nach [19]. Ähnliche Ergebnisse lieferten die in den späten 1970er-Jahren erschienenen Studien von Olsen et al. und Tisi [20, 21]. In der

weiteren Entwicklung wird der Soll-bezogene Relativwert der FEV_1 ($FEV_1\%$) bei der präoperativen Risikoabschätzung gegenüber dem absoluten Wert bevorzugt, weil er Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Alter der Patienten berücksichtigt [22, 23].

1.2.2 Diffusionskapazität der Lunge

Als ein weiterer, gut untersuchter Risikoprädiktor, der ebenfalls Eingang in die Leitlinie für präoperative Risikoabschätzung gefunden hat, wird die *Diffusionskapazität der Lunge* ($DLCO$; *Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide*) angesehen. In der Literatur taucht dieser Parameter häufig unter dem Begriff $TLCO$ (engl.: *Transfer Factor of the Lung for Carbon Monoxide*) auf. $DLCO$ beschreibt die Effizienz des pulmonalen Gasaustauschs über die alveolokapilläre Membran und wird meist mit der „Single breath“-Methode gemessen [9, 24]. Üblicherweise ist die $DLCO$ als Soll-bezogener Relativwert in Prozent ($DLCO\%$) angegeben, welcher Alter, Körpergröße und Geschlecht der Patienten berücksichtigt.

Im Jahr 1988 zeigten Ferguson und Kollegen in einer Studie an 237 Patienten erstmals, dass $DLCO\%$ die Risiken für Letalität und pulmonale Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion voraussagen kann [25]. Ähnliche Ergebnisse fanden sie in nachfolgenden klinischen Studien mit höherer Patientenzahl [26–29]. Im Verlauf hat eine Reihe von Studien anderer Arbeitsgruppen den Nutzen von $DLCO\%$ für die Abschätzung des Komplikationsrisikos bestätigt [16, 18, 30, 31]. Weil die *Diffusionskapazität der Lunge* unabhängig von der Einschränkung der Atemmechanik ist, weist $DLCO\%$ als ein unabhängiger Risikofaktor keine Korrelation mit $FEV_1\%$ auf [26, 28, 29, 31]. Dennoch wurde ihr Stellenwert bei der präoperativen Risikoabschätzung vor Lungenresektion bis zum letzten Jahrzehnt kontrovers diskutiert [24]. In den früheren Leitlinien galt $DLCO\%$ eher als ergänzender Risikoprädiktor bei Patienten mit eingeschränkter Atemmechanik ($FEV_1\% < 80$), in den aktuellen Leitlinien dagegen als ein der $FEV_1\%$ gleichwertiger Faktor hinsichtlich der Vorhersage des Komplikationsrisikos [10, 17, 32, 33].

1.2.3 Resektionsausmaß

Einen anderen bedeutenden Aspekt der präoperativen Risikoabschätzung stellt das Ausmaß der Lungenresektion dar, da der Verlust an Lungenvolumen ebenfalls wesentlichen Einfluss auf postoperative Komplikationen ausübt. Zwecks Berücksichtigung dieses Risikofaktors wurde die Ermittlung der postoperativ zu erwartenden $FEV_1\%$ (engl.: *predicted postoperative $FEV_1\%$, $ppoFEV_1\%$*) zur Risikoabschätzung vor dem Eingriff herangezogen. In einer prospektiven klinischen Studie konnten Bolliger et al. 1995 die Bedeutung von $ppoFEV_1\%$ hinsichtlich der Vorhersage postoperativer Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion eindeutig belegen. Danach hat sich eine Anzahl klinischer Studien für die Favorisierung von $ppoFEV_1\%$ gegenüber $FEV_1\%$ mit Blick auf präoperative Risikoabschätzung ausgesprochen [34]. Zur Berechnung der $ppoFEV_1\%$ gilt generell folgende Formel [32]:

$$ppoFEV_1\% = \text{präoperative } FEV_1\% \times (1 - \text{Funktionanteil der zu resezierenden Lunge})$$

Der Funktionsanteil der zu resezierenden Lunge lässt sich am einfachsten über eine Kalkulation der Anzahl mutmaßlich zu entfernender Lungensegmente ermitteln [24, 32]. Diese praktikable Methode geht von der Annahme aus, dass alle Lungensegmente gleichmäßig zur Lungenfunktion beitragen [15]. Liegen okkludierte bzw. dystelektatische Lungensegmente im zu resezierenden Lungenabschnitt vor, so ist eine *Perfusionsszintigraphie* zur genaueren Berechnung der $ppoFEV_1\%$ erforderlich [4, 15, 32, 33]. Dabei wird die regionale Lungendurchblutung beurteilt sowie der prozentuale Anteil des funktionsfähigen Lungenparenchyms bestimmt.

Die empirischen Daten zeigen, dass eine anatomische Lungenresektion bei Patienten mit $ppoFEV_1\% > 60$ unter geringem Risiko für postoperative Komplikationen durchgeführt werden kann [32]. Erreicht die $ppoFEV_1\%$ nicht den Grenzwert bzw. 40, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für postoperative Letalität und kardiopulmonale Komplikationen deutlich [16, 22]. In einer retrospektiven Studie von Markos et al. betrug die Letalität nach anatomischer Lungenresektion 50 % bei den Patienten mit $ppoFEV_1\% < 40$, wohingegen kein Patient mit höherer $ppoFEV_1\%$ in der postoperativen Phase verstarb [35]. Eine Reihe nachfolgender Studien lieferte ähnliche Ergebnisse [36–38]. Des Weiteren gilt zu beachten, dass die Vorhersagekraft von $ppoFEV_1\%$ bei Patienten mit mittel- und schwergradiger

chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingeschränkt sein könnte [39–42]. Diese Besonderheit erklärt sich durch die Verbesserung der Atemmechanik sowie des Ventilations- und Perfusionsmissverhältnisses nach einer Lungenresektion als Volumenreduktionsmaßnahme bei *COPD* [39, 43].

Ebenso wie die *ppoFEV₁%* wird die postoperativ zu erwartende *DLCO%* (*ppoDLCO%*; *predicted postoperative DLCO%*) bei der Risikoabschätzung bevorzugt angewendet, weil sie das Ausmaß der Lungenresektion bzw. den Verlust an Diffusionskapazität mitberücksichtigt. Die Berechnung der *ppoDLCO%* erfolgt analog der *ppoFEV₁%*. Auch der Grenzwert der *DLCO* für eine Risikostratifizierung entspricht dem des *FEV₁*. Bei Patienten mit *ppoDLCO%* > 60 ist ohne die Notwendigkeit weiterführender Funktionsdiagnostik mit geringem Komplikationsrisiko nach anatomischer Lungenresektion zu rechnen [32]. Liegt die *ppoDLCO%* unterhalb 60, sind zusätzliche Abklärungen erforderlich, um eine genauere Risikogewichtung zu ermöglichen [29, 44]. Anders als *ppoFEV₁%* bleibt *ppoDLCO%* auch bei Patienten mit *COPD* prädiktiv. Im Jahr 2008 konnten Ferguson und Kollegen in einer Arbeit an 1.008 Patienten die Korrelation zwischen *ppoDLCO%* und Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion bei Patienten mit und ohne *COPD* feststellen [29]. In einer weiteren Arbeit aus dem Jahr 1990 untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe klinische Daten zu 7.891 Patienten, von denen 2.711 Patienten (34,4 %) *COPD* als Begleiterkrankung aufwiesen [28]. Dabei kamen die Autoren ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die *ppoDLCO%* unabhängig vom Vorhandensein der *COPD* das Risiko für pulmonale Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion voraussagen kann (Odds-Ratio = 1,12 bei Reduktion der *ppoDLCO%* um 10 Punkte, $p < 0.0001$) .

1.2.4 Maximale Sauerstoffaufnahme

Ein anderer bedeutsamer Prädiktor für Komplikationsrisiken ist die *maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max)*, welche mittels Spiroergometrie bestimmt wird. Die Spiroergometrie führt als eine Belastungsuntersuchung zur Erhöhung des pulmonalen Blutflusses, der Sauerstoffaufnahme und der CO₂-Abgabe in der Lunge und simuliert somit gewissermaßen die physiologischen Folgen einer Lungenresektion [15]. Die dabei gemessene *VO₂max* gibt präzise Auskunft über die kardiopulmonale Reserve bzw. Belastbarkeit der

Patienten und hat sich in einer Reihe klinischer Studien als der Risikoprädiktor mit dem höchsten Vorhersagewert für postoperative Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion erwiesen [18, 22, 45, 46]. Vor allem für die Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion ist VO_2max bei der weiterführenden Risikoabschätzung nützlich. In der prospektiven, multizentrischen Studie CALGB 9238, bei der 34,7 % von 346 operierten Patienten eine starke Einschränkung ihrer Lungenfunktion ($FEV_1 < 900$ ml oder $ppoFEV_1\% < 33$) aufwiesen, war VO_2max der einzige Risikoprädiktor für postoperative Letalität, während $FEV_1\%$ und $DLCO\%$ nicht mit dem fatalen Verlauf nach Lungenresektion korrelierten [45]. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit der früheren prospektiven Studie von Brutsche et al. an 142 Patienten [47].

Gemäß allen aktuellen Leitlinien wird die VO_2max bei der ultimativen Bewertung des Komplikationsrisikos für anatomische Lungenresektionen angewendet, sofern Lungenfunktion und Diffusionskapazität der Lunge eingeschränkt sind [4, 17, 32]. Nach aktueller Datenlage liegt funktionelle Operabilität für eine Lobektomie bei einer $VO_2max > 15$ ml/kg/min vor [22]. In einer retrospektiven Studie an Patienten mit $ppoFEV_1\%$ weniger als 33 konnten Morice et al. zeigen, dass kein Patient mit einer $VO_2max > 15$ ml/kg/min nach der Lungenresektion starb [48]. In einer prospektiven Studie unter ähnlichen Einschlusskriterien kamen Walsh und Kollegen zum gleichen Ergebnis [49]. Darüber hinaus erwies sich eine VO_2max von 15 ml/kg/min in der prospektiven Studie von Brutsche et al. als ein Grenzwert mit hoher Spezifität (94 %) für ein geringes postoperatives Komplikationsrisiko [47]. Im Vergleich dazu ist eine VO_2max zwischen 10 und 15 ml/kg/min mit erhöhtem Risiko für postoperative Letalität und kardiopulmonale Komplikationen verbunden, während ihr Wert < 10 ml/kg/min generell als Kontraindikation für die Lobektomie angesehen wird [32]. Die Grundlage hierfür bildeten zusammengeführte Daten mehrerer Arbeiten, bei denen die postoperative Letalität von Patienten mit VO_2max zwischen 10 und 15 ml/kg/min 8,3 % betrug, während 26 % derer mit $VO_2max < 10$ ml/kg/min nach Lungenresektion starben [10].

Einen wesentlichen Nachteil von VO_2max hinsichtlich der präoperativen Risikoabschätzung birgt die eingeschränkte Verfügbarkeit der Spiroergometrie, die einerseits zeitintensiv ist, andererseits hohe Expertise bei ihrer Durchführung und Auswertung erfordert. Als Alternative zur Spiroergometrie finden hier vergleichsweise einfacher vorzunehmende Belastungsuntersuchungen, wie zum Beispiel der Treppensteigen- oder Gehtest, Anwendung

[50]. Aus der vorliegenden Datenlage lässt sich die Empfehlung ableiten, eine Lobektomie aufgrund der Bewältigung von 22 Metern Treppen oder einer zurückgelegten Distanz von mehr als 400 Metern beim Gehtest mit geringem Risiko für postoperative Komplikationen durchzuführen [32].

1.2.5 Komorbidität

Neben den Einschränkungen der Lungenfunktion und der kardiopulmonalen Reserve wird das Komplikationsrisiko einer anatomischen Lungenresektion, wie einleitend unter 1.2 erwähnt, auch durch mögliche Begleiterkrankungen der Patienten determiniert [5]. Die Komorbidität gewinnt bei der präoperativen Risikoabschätzung gegenwärtig zunehmend an Bedeutung, weil Patienten mit Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose immer älter sind [24, 51, 52]. Des Weiteren haben Patienten mit Lungenkarzinom, bedingt durch Nikotinabusus als gemeinsamer Risikofaktor, eine besonders hohe Prädisposition für kardiovaskuläre Krankheiten und chronische obstruktive Lungenerkrankungen [32].

Generell erscheinen eine Erfassung der kardiovaskulären Begleiterkrankungen und kardiale Abklärung als primäre Schritte der Risikoabschätzung vor einer elektiven Lungenresektion ratsam [32, 33]. Hierfür wird häufig auf den *Revised Cardiac Risk Index (RCRI)* zurückgegriffen, der als einfach erhebbares und gut validiertes Verfahren in die Leitlinien für präoperative kardiovaskuläre Evaluationen vor nicht-herzchirurgischen Eingriffen eingeflossen ist [53, 54]. Dieser umfasst fünf klinische Risikofaktoren, nämlich Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz [55]. Zur Validierung der Vorhersagekraft von *RCRI* untersuchten Ford et al. in einem systematischen Literaturreview vom Jahr 2010 insgesamt 18 klinische Studien [56]. Die Meta-Analyse der zusammengeführten Daten von mehr als 120.000 Patienten zeigte, dass das Risiko für kardiale Komplikationen nach nicht-herzchirurgischen Operationen mittels *RCRI* (< 2 vs. ≥ 2) gut abgeschätzt werden konnte (*Area under the receiver operating characteristic curve* = 0,75, 95 %-CI: 0,72–0,79). Um die Validität des *RCRI* für Lungenresektionen zu optimieren, wurde das Indexsystem im Laufe der Zeit rekaliбриert und schließlich als *Thoracic RCRI (ThRCRI)* modifiziert [32]. Sofern ein

kardiales Risiko von *ThRCRI* > 2 vorliegt, sind weiterführende kardiologische Untersuchungen gemäß den entsprechenden Leitlinien erforderlich [32, 33].

Eine andere Möglichkeit für die Evaluation der Komorbidität bietet die Beschreibung der gesamten Komorbiditätslast statt Erfassung einzelner Begleiterkrankungen. Unter allen bekannten Methoden ist hier der *Charlson Comorbidity Index (CCI)* am weitesten verbreitet, der in seiner aktualisierten Version 23 Krankheitsbilder umfasst und sowohl die Anzahl als auch den Schweregrad der Begleiterkrankungen berücksichtigt (s. Seite 74 f.). Am Ende steht eine gewichtete Punktzahl für die Komorbiditätslast. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass ein höherer Wert von *CCI* einen starken und unabhängigen Risikoprädiktor für kardiopulmonale Komplikationen nach Lungenresektion beim Lungenkarzinom liefert [57]. Die aktuellen Studienergebnisse über den Einfluss des *CCI* auf das Komplikationsrisiko einer anatomischen Lungenresektion sind teilweise widersprüchlich [57–60]. Diese Kontroverse ist eher durch erhebliche Selektionsbias sowie große Variationen bei chirurgischen Verfahren, dem Ausmaß der Resektion und unterschiedlichen Tumorstadien innerhalb der Studien begründet (s. dazu unter **3.3**).

1.3 Algorithmen für präoperative Risikoabschätzung

Die Ursachen für Letalität und Morbidität nach einer anatomischen Lungenresektion sind vielfältig. Trotz weit verbreiteter Anwendung der unter 1.2 genannten Prädiktoren bleibt die Tatsache bestehen, dass einzelne Vorhersagegrößen oder Untersuchungsmethoden allein nicht in der Lage sind, das Risiko für postoperative Komplikationen genau abzuschätzen [24, 61]. Um die funktionelle Operabilität der Patienten möglichst präzise zu beurteilen, empfehlen alle aktuellen Leitlinien ein mehrstufiges Vorgehen, wobei verschiedene Variablen nach Vorhersagekraft und Untersuchungsaufwand eingeordnet werden.

1.3.1 Leitlinie des American College of Chest Physicians

Der aktuellste Algorithmus zur präoperativen Risikoabschätzung erschien 2013 in der Leitlinie des *American College of Chest Physicians (ACCP)* (Abbildung 1) [32]. Hierbei sind die $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ zentrale Parameter und sollen demnach zuerst erhoben werden. Beträgt die $ppoFEV_1\%$ oder $ppoDLCO\%$ weniger als 30, folgt eine Spiroergometrie zur Beurteilung der kardiopulmonalen Reserve mittels VO_{2max} . Liegt der VO_{2max} -Wert unter 10 ml/kg/min oder 35 % vom Sollwert, so ist das Komplikationsrisiko nach einer anatomische Lungenresektion als sehr hoch anzusehen. Das bedeutet eine Wahrscheinlichkeit für postoperative Letalität von mehr als 10 % und ein erhebliches Risiko für kardiopulmonale Komplikationen sowie Funktionsverlust [32]. In diesem Fall wäre eine anatomische Lungenresektion funktionell kontraindiziert. Bei Patienten mit einer VO_{2max} zwischen 10 und 20 ml/kg/min oder zwischen 35 und 75 % vom Sollwert ist das perioperative Risiko als moderat einzustufen und variiert in Abhängigkeit von postoperativ zu erwartender Lungenfunktion, kardiopulmonaler Reserve und Resektionsausmaß [32]. Im Vergleich dazu besteht bei einem VO_{2max} -Wert von über 20 ml/kg/min oder 75 % vom Sollwert nur ein geringes Komplikationsrisiko (Letalität < 1 %) [32]. Für solche Patienten gilt die funktionelle Operabilität einer anatomischen Lungenresektion ohne Einschränkung. Bei $ppoFEV_1\%$ oder $ppoDLCO\%$ zwischen 30 und 60 empfiehlt die ACCP-Leitlinie einfach durchführbare Belastungsuntersuchungen wie den Treppensteigen- oder Gehstest (s. dazu bereits unter 1.2.4). Werden die Grenzwerte für die Operabilität beim Treppensteigen-Test (22 m Stufen) oder Gehstest (400 m Gehweg) nicht erreicht, sollte wiederum eine Spiroergometrie mit Erhebung der VO_{2max} zur endgültigen Risikoabschätzung durchgeführt werden. Wenn sowohl

$ppoFEV_1\%$ als auch $ppoDLCO\%$ über 60 liegen, ist das Komplikationsrisiko für eine anatomische Lungenresektion als niedrig anzusehen. In diesem Fall wäre keine weitere Diagnostik in Bezug auf die funktionelle Operabilität erforderlich. Bei der Anwendung des oben genannten Algorithmus ist es besonders darauf zu achten, dass er gemäß der ACCP-Leitlinie nur für anatomische Lungenresektion wie Lobektomie bis hin zur Pneumonektomie (operative Entfernung eines Lungenflügels) via Thorakotomie gilt.

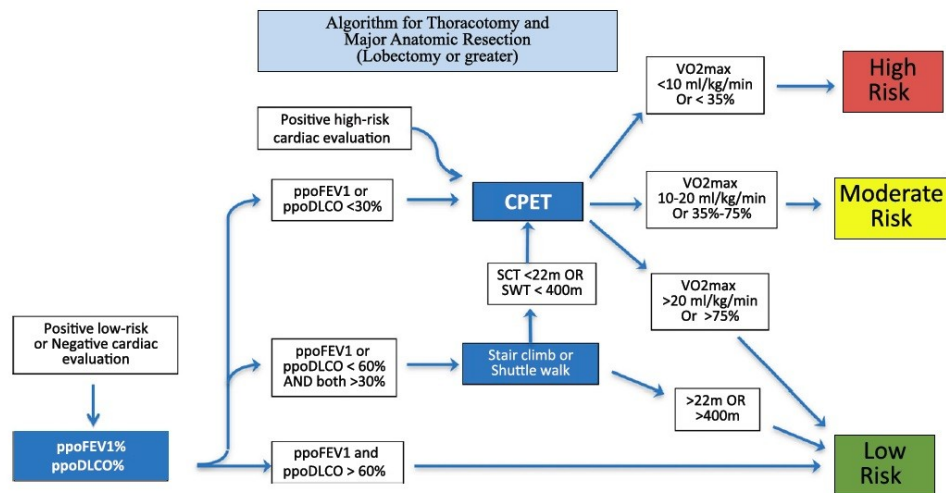


Abbildung 1: Algorithmus zur präoperativen Risikoabschätzung vor anatomischer Lungenresektion aus der aktuellen ACCP-Leitlinie [32]. CPET = Cardiopulmonary Exercise Testing (dt.: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung).

1.3.2 Leitlinie der European Respiratory Society und European Society of Thoracic Surgeons

Die aktuelle europäische Leitlinie für die präoperative Funktionsdiagnostik und Risikoabschätzung vor anatomischer Lungenresektion wurde 2009 von der *European Respiratory Society (ERS)* und *European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)* gemeinsam veröffentlicht (Abbildung 2) [33]. Gemäß *ERS/ESTS*-Leitlinie wird im Unterschied zur *ACCP*-Leitlinie die funktionelle Operabilität für eine anatomische Lungenresektion bis hin zur Pneumonektomie als gegeben angesehen, sofern $FEV_1\%$ und $DLCO\%$ über 80 liegen. Bei Patienten mit $FEV_1\%$ oder $DLCO\% < 80$ ist eine Spiroergometrie zur Ermittlung der VO_{2max} erforderlich. Liegt ein VO_{2max} -Wert > 20 ml/kg/min oder $> 75 \%$ des Sollwertes vor, kann eine anatomische Lungenresektion einschließlich Pneumonektomie ohne die Notwendigkeit weiterer Diagnostik empfohlen werden. Beträgt der Wert hier < 10 ml/kg/min bzw. $< 35 \%$ des Sollwertes, so ist von einer Lobektomie oder Pneumonektomie abzuraten.

Bei einer VO_{2max} zwischen 10 und 20 ml/kg/min bzw. zwischen 35 und 75 % des Sollwertes ist gemäß *ERS/ESTS*-Leitlinie die Berechnung der $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ nach dem Resektionsausmaß angezeigt. Wenn sowohl $ppoFEV_1\%$ als auch $ppoDLCO\%$ 30 überschreiten, lässt sich die entsprechende Lungenresektion mit vertretbarem Komplikationsrisiko vornehmen. Diese Empfehlung beruht vor allem auf einer prospektiven Studie von Wyser und Kollegen, die einen sehr ähnlichen Algorithmus zur Risikoabschätzung vor Lungenresektion untersuchten [62]. Im Ergebnis betrug die postoperative Letalität bei den als funktionell operabel eingestuften Patienten 1,5 %, während kardiopulmonale Komplikationen bei 11 % auftraten. Liegt die $ppoFEV_1\%$ oder $ppoDLCO\%$ unter 30, ist der postoperativ zu erwartende Wert von VO_{2max} ($ppoVO_{2max}$) nach dem Resektionsausmaß zu ermitteln, wobei für Patienten mit $ppoVO_{2max} > 10$ ml/kg/min oder $> 35 \%$ des Sollwertes funktionelle Operabilität hinsichtlich des Eingriffs gegeben ist. Werden diese Grenzwerte der $ppoVO_{2max}$ nicht erreicht, so muss das Komplikationsrisiko für eine Lobektomie oder Pneumonektomie als sehr hoch und damit inakzeptabel angesehen werden. Als Grundlage der Empfehlung zeigten Bolliger und Kollegen in einer prospektiven klinischen Studie an Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion, dass alle mit $ppoVO_{2max} < 10$ ml/kg/min nach der Lungenresektion verstarben (Letalität = 100 %) [63].

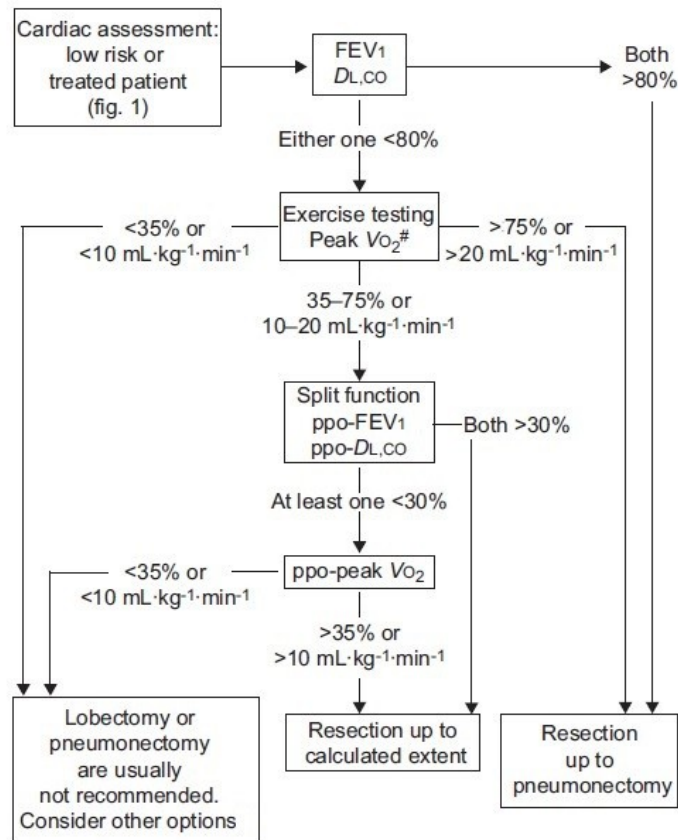


Abbildung 2: Algorithmus zur präoperativen Risikoabschätzung vor anatomischer Lungenresektion aus der aktuellen ERS/ESTS-Leitlinie [33]. #: Sofern ein VO_{2max} -Wert nicht verfügbar ist, kann die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung durch den Treppensteigen-Test ersetzt werden.

1.3.3. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Schlafmedizin sowie der Deutschen Krebsgesellschaft

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Schlafmedizin (DGP) und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) haben im Jahr 2010 eine gemeinsame interdisziplinäre S3-Leitlinie für Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms veröffentlicht [64]. Der darin empfohlene Algorithmus zur präoperativen Risikoabschätzung ist im Großen und Ganzen dem der ERS/ESTS-Leitlinie ähnlich (Abbildung 3). Derselbe Algorithmus wurde von der 2018 aktualisierten S3-Direktive ohne Modifizierung übernommen [4].

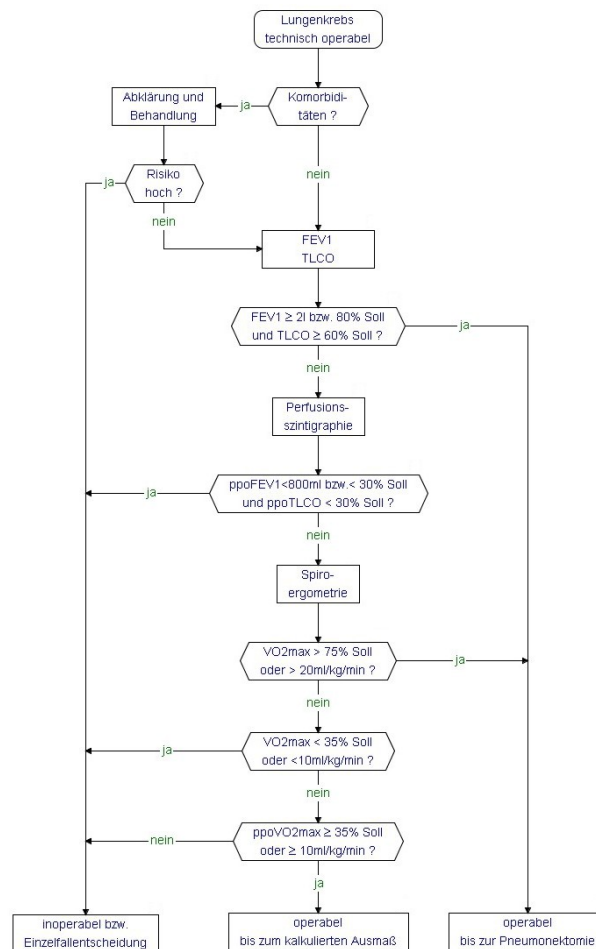


Abbildung 3: Algorithmus zur präoperativen Risikoabschätzung vor anatomischer Lungenresektion aus der aktuellen S3-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [4].

Als ein wesentlicher Unterschied zur ACCP- und ERS/ESTS-Leitlinie hat die S3-Leitlinie eine explizite Empfehlung für die Perfusionsszintigraphie zur Berechnung der postoperativ zu erwartenden Lungenfunktion ausgesprochen (Abbildung 3). Das Untersuchungsverfahren wurde bereits in den 1970er-Jahren bei der präoperativen Risikoabschätzung vor Lungenresektion verwendet [24, 65, 66]. Vor allem bei Patienten, welche sich einer Pneumonektomie oder Resektion von Lungenabschnitten mit atelektatischem Anteil unterziehen, gilt diese nuklearmedizinische Untersuchung mit Quantifizierung der regionalen Lungenperfusion zur Berechnung der $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ als vorteilhaft [10, 33, 67]. Allerdings ist darauf zu achten, dass die ungenaue Abgrenzung anatomischer Lungenabschnitte bei Perfusionsszintigraphie eine valide Bestimmung des Funktionsanteils des mutmaßlich zu resezierenden Lungenlappens vor Lobektomie beeinträchtigen kann [15].

Besonders wichtig ist es anzumerken, dass alle oben genannten Algorithmen zur präoperativen Risikoabschätzung ausschließlich auf den Studien basieren, welche die klinischen Daten über offene anatomische Lungenresektionen via Thorakotomie evaluierten. Als wichtigste Neuerung der Operationstechnik auf diesem Gebiet über die letzten 25 Jahre hat die *Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie* (engl.: *video-assisted thoracoscopic surgery, VATS*) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Aufgrund ihres minimal-invasiven Charakters ist sie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie mit weniger postoperativen Komplikationen verbunden und aktuell als zu bevorzugendes Operationsverfahren für *NSCLC* im Frühstadium etabliert [3, 16, 68–70]. Die mit dieser Entwicklung einhergehende Veränderung des Komplikationsrisikos rückt die Frage immer weiter in den Fokus, ob die aktuellen Algorithmen zur präoperativen Risikoabschätzung auch für solche Patienten verlässlich sind, die sich einer Lobektomie via *VATS* statt einer Thorakotomie unterziehen. In der Tat erscheinen in den letzten Jahren Berichte, die das Konzept der Risikoabschätzung anhand $FEV_1\%$, $DLCO\%$ und VO_{2max} infrage gestellt haben, sofern die Lobektomie via *VATS* statt Thorakotomie vorgenommen wird [30, 71]. In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2010 evaluierten Berry et al. die klinischen Daten von 340 Patienten, bei denen die Lungenfunktion eingeschränkt war ($FEV_1\%$ oder $DLCO\% \leq 60$) und eine elektive Lobektomie vorgenommen wurde [30]. Dabei stellten die Autoren fest, dass sowohl $FEV_1\%$ als auch $DLCO\%$ nicht mehr prädiktiv für pulmonale Komplikationen nach einer Lobektomie via *VATS* waren, während der Vorhersagewert der beiden Parametern für das Komplikationsrisiko nach einer konventionellen Lobektomie via Thorakotomie bestehen blieb. In einer weiteren Studie analysierten Begum und Kollegen mittels *Propensity Score Matching (PSM)* die Ergebnisse von insgesamt 1.684 Lobektomien aus der *ESTS*-Datenbank und fanden heraus, dass die VO_{2max} mit der Letalität nach offener Lobektomie via Thorakotomie ($p = 0,002$), nicht aber mit der nach Lobektomie via *VATS* ($p = 0,2$) assoziiert war [71].

1.4 Video-assistierte thorakoskopische Lobektomie (VATS-Lobektomie)

1.4.1 Thorakotomie als konventioneller Zugangsweg für Lungenresektion

Bis Ende letzten Jahrhunderts war die Thorakotomie der Standardzugang für alle anatomischen Lungenresektionen bzw. Lobektomien in den meisten Zentren, auch bei Patienten mit *NSCLC* im Frühstadium. Unter einer Thorakotomie versteht man die Eröffnung des Brustkorbes durch einen entsprechend langen Schnitt und die Verwendung eines oder mehrerer Rippenspreizer (Abbildung 4) [72]. Dieser Zugangsweg bietet sehr gute Sicht auf das Operationsfeld und erlaubt sämtliche Eingriffe an der Lunge, die meisten am Bronchialsystem und den Lungengefäßen sowie ein promptes intraoperatives Komplikationsmanagement. Wesentlicher Nachteil des Verfahrens ist ein großes Trauma an der Brustwand, welches häufig zu starken postoperativen Schmerzen führt. Frühere Untersuchungen ergaben, dass 45 bis 65 % der Patienten in den ersten 7 Tagen nach Thorakotomie darunter leiden. Darüber hinaus treten chronische Schmerzen nach einer Thorakotomie (Post-Thorakotomie-Schmerzsyndrom) mit einer Häufigkeit von 25 bis 60 % auf, was sowohl die Lungenfunktion als auch die Lebensqualität der Patienten mittel- und langfristig stark einschränken kann [73].

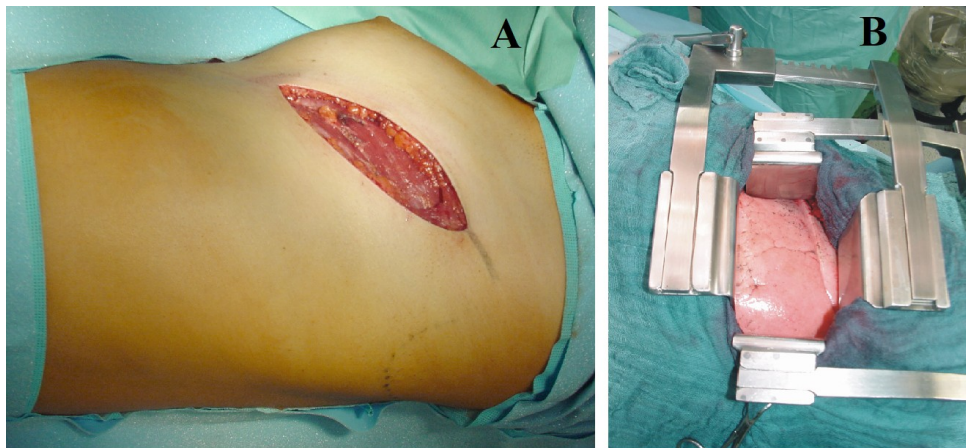


Abbildung 4: Linksseitige anterolaterale Thorakotomie. A: Hautinzision, B: Einsatz von Rippenspreizern.

Die Ursachen für Schmerzen nach Thorakotomie sind vielfältig. Dazu gehören unter anderem Weichteiltrauma, pleurale Verletzung und Rippenspreizung. Klinische und experimentelle Untersuchungen legen nahe, dass Letztere der wichtigste pathologische Faktor hierfür ist, weil sie nicht selten Rippenfrakturen und eine Dislokation der dorsalen Rippenwirbelgelenke

verursacht [74, 75]. Außerdem führt der Einsatz eines Rippenspreizers zu Überdehnung und Ischämie der Interkostalnerven, was beides ebenfalls zu den zentralen pathophysiologischen Mechanismen für Schmerzen nach Thorakotomie zählt [73]. In einem Großtierexperiment hat der Verfasser die elektro-physiologischen Veränderungen der Interkostalnerven nach dem Eingriff untersucht. Dabei zeigte sich, dass ihre Leitfähigkeit, welche vor Thorakotomie im physiologischen Normbereich lag, mit Einsetzen des Rippenspreizers komplett blockiert war. Auch 30 Minuten nach Entfernung des Spreizers war keinerlei Leitfähigkeit messbar [76]. Um das Trauma an der Brustwand zu minimieren und insbesondere die Rippenspreizung zu vermeiden, wurde in den 1980er-Jahren die *VATS* entwickelt, anfänglich für technisch einfachere Eingriffe, im weiteren Verlauf jedoch auch für anatomische Lungenresektionen [77, 78].

1.4.2 Terminologie der VATS-Lobektomie

Unter *VATS* (engl.: *video assisted thoracoscopic surgery*) versteht man thoraxchirurgische Eingriffe über einen minimal-invasiven Zugangsweg. Während bei der konventionellen Thoraxchirurgie ein mehr als 10 cm langer Hautschnitt vorgenommen und die Rippen häufig bis zu 7 cm auseinandergespreizt werden, sind bei einer *VATS*-Lobektomie üblicherweise nur 0,5 bis 4 cm lange Inzisionen als Zugänge (Ports) nötig [79]. Weil der Operationssitus hier durch den Einsatz einer Videooptik visualisiert und ausgeleuchtet wird, ist eine intraoperative Rippenspreizung nicht mehr erforderlich.

Für die *VATS*-Lobektomie führte *The Cancer and Leukemia Group B (CALGB)* im Jahr 2007 eine Definition ein, die grundlegende Kriterien dieser minimal-invasiven Operationstechnik festgelegt und breite Akzeptanz im Fachkreis gefunden hat [80, 81]. Demnach spricht man von einer Lobektomie als *VATS*-Lobektomie, wenn die separate Dissektion und Versorgung der hilären bronchovaskulären Strukturen sowie die Lymphknotendissektion über zwei bis vier Hautinzisionen unter Zuhilfenahme eines Videothorakoskops vorgenommen werden. Wichtig ist dabei, dass die maximale Länge einer Hilfsinzision zur Bergung des Präparats die Größe von 8 cm nicht überschreitet und kein Rippenspreizer zum Einsatz kommt.

1.4.3 Operative Technik der VATS-Lobektomie

Die operative Technik des Eingriffs hat in diesem Jahrhundert eine rasante Entwicklung durchlaufen, besonders hinsichtlich des Zugangsweges. Unter den etablierten Verfahren ist die triportale *VATS*-Lobektomie am meisten verbreitet (Abbildung 5) [79, 82]. Hierbei wird als Hilfsinzision im vierten oder fünften Interkostalraum ventral des Vorderrandes vom Musculus latissimus dorsi ein 3 bis 4 cm langer Zugang angelegt. Eine weitere 0,5 oder 1 cm lange Inzision erfolgt, abhängig vom Zwerchfellstand, auf der Höhe des siebten oder achten Interkostalraums im Bereich der vorderen oder mittleren Axillarlinie. Der dritte Zugang wird auf gleicher Höhe oder einen Interkostalraum höher in der Linie des Angulus inferior scapulae geschaffen. Als Alternative hat die uniportale *VATS*-Lobektomie in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [83]. Hierbei wird die Lungenresektion über einen einzigen, üblicherweise 4 bis 5 cm langen Zugang vorgenommen.



Abbildung 5: Zugänge für eine triportale VATS-Lobektomie. A: die markierte Position der Zugänge, B: die angelegten Zugänge mit Trokaren und Folienretractor.

Der Operationsverlauf einer *VATS*-Lobektomie hängt hauptsächlich von den zu resezierenden Lungenlappen und individuellen Variationen der bronchovaskulären Strukturen ab [84]. Grundsätzlich werden dabei Lungengefäße und Bronchus sowie Lungenparenchym mit Klammernahtapparaten (engl.: stapler) versorgt (Abbildung 6). Schere und Pinzette, wie man sie bei einer offenen Lobektomie zur Freilegung des Gewebes normalerweise benutzt, finden bei der *VATS* kaum Verwendung, stattdessen üblicherweise Energie-unterstützte Instrumente, zum Beispiel Diathermiehäkchen und Ultraschallschere [79].

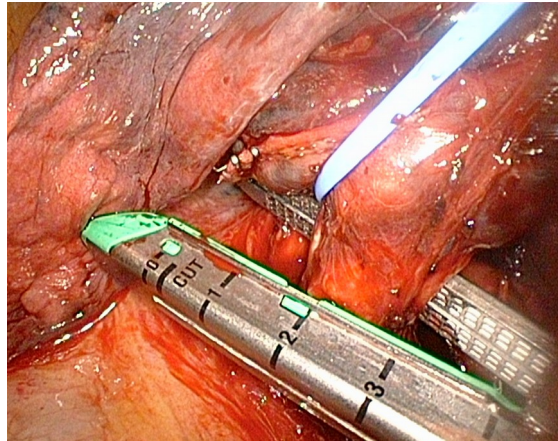


Abbildung 6: Durchtrennung des Truncus anterior (A1, 3) mittels Klammernahtapparats bei VATS-Lobektomie des linken Oberlappens.

1.4.4 Kontraindikationen für die VATS-Lobektomie

Ob eine radikale Resektion des Lungenkarzinoms mittels *VATS*-Lobektomie erreicht werden kann, hängt im Wesentlichen von der Größe, Lokalisation und Umgebungsinvasion des Tumors sowie dem Lymphknotenstatus ab [79]. Als ideale Patienten gelten hier diejenigen mit einem peripheren, kleinen Tumor (T1, T2) ohne Lymphknotenmetastasen (N0). Ein größerer Tumor führt hingegen häufig zu Schwierigkeiten bei der Manipulation des betroffenen Lungenlappens und der Einstellung der hilären Strukturen. Liegt der Tumor zentral, wird die sichere Versorgung der bronchovaskulären Strukturen sowie eine radikale Resektion des Tumors über *VATS*-Zugänge häufig erschwert [79]. Ähnliche Herausforderungen ergeben sich auch bei einer zentralen und adhärenenten Lagebeziehung der Lymphknoten, starker pleuraler Verwachsung, vorangegangener Induktionstherapie und Bestrahlung. Diese Aspekte müssen in der Planung einer *VATS*-Lobektomie berücksichtigt werden, um intraoperative Komplikationen oder unnötige Konversion auf eine Thorakotomie zu vermeiden.

Mit wachsender chirurgischer Kompetenz und Weiterentwicklung der *VATS*-Instrumente konnten mittlerweile einige Kontraindikationen für diese Art des Eingriffs relativiert werden. In den letzten Jahren häuften sich Berichte, denen zufolge auch Lungenkarzinome in lokal fortgeschrittenen Stadien für ausgewählten Patienten per *VATS* operabel sein können [3, 85,

86]. Auch technisch anspruchsvolle bronchoplastische Operationen lassen sich über minimal-invasive Zugangswege durchführen [86, 87]. Des Weiteren sind die hiläre Lymphadenopathie, eine stattgefundene thorakale Bestrahlung oder Induktionstherapie heutzutage nicht mehr als absolute Kontraindikationen für die *VATS*-Lobektomie anzusehen [88–90]. Trotz dieser Fortschritte ist bei großem Tumor (T3, T4) oder mediastinaler Lymphadenopathie (N2, N3) generell von einer *VATS*-Lobektomie abzuraten [91].

1.4.5 Historische Entwicklung der VATS-Lobektomie

Obwohl die Geschichte der Thorakoskopie (Spiegelung der Pleurahöhle) bis ans Ende des 19. Jahrhunderts zurückreicht, waren thoraxchirurgische Eingriffe über minimal-invasive Zugänge erst in den 1980er-Jahren möglich, nachdem einsatzfähige Videooptik, endoskopische Instrumente und Klammernahtgeräte zur Verfügung standen [92]. Über eine *VATS*-Lobektomie mit separater hilärer Dissektion und individueller Versorgung der lobären Strukturen berichteten erstmals im Jahr 1992 Roviario und Kollgen [93]. Allerdings wurde jene Operation noch mit vier Ports und einer zusätzlichen 4 cm großen Thorakotomie vorgenommen. Ein Bericht über *VATS*-Lobektomie bei ähnlicher Technik schien 1993 von Kirby und Rice [77]. Im Jahr 1993 und 1994 veröffentlichten Walker et al. und McKenna die ersten Fallserien über *VATS*-Lobektomie [94, 95]. Die erste *VATS*-Segmentektomie führte Anthony Yim an der *Chinese University* in Hongkong, China, durch. Dabei handelte es sich um eine komplett Video-assistierte anatomische Resektion der Lingulasegmente [96].

In ihrer Frühphase stieß die *VATS*-Lobektomie nicht auf breite Akzeptanz und wurde nur an wenigen thoraxchirurgischen Zentren vorgenommen. Das Risiko intraoperativer Blutungen und eingeschränkte Möglichkeiten, diese über minimal-invasive Zugänge rasch zu kontrollieren, verhinderten zunächst eine weite Verbreitung dieses Operationsverfahrens [79]. Darüber hinaus bestanden früher in der Fachwelt erhebliche Bedenken hinsichtlich seiner onkologischen Effizienz, besonders wo es um die radikale Lymphknotendissektion ging. Erst nach Veröffentlichung mehrerer Studien mit großer Fallzahl, welche ein reduziertes Komplikationsrisiko (s. dazu unter 1.4.6.1) und eine äquivalente onkologische Effizienz (s. dazu unter 1.4.6.4) der *VATS*-Lobektomie gegenüber der offenen gezeigt hatten, wurde diese minimal-invasive Technik verstärkt akzeptiert und nahm in der Folge rasch zu [68, 97].

Während die *VATS*-Lobektomie in der vorletzten *ACCP*-Leitlinie (Erscheinungsjahr 2003) für die Behandlung des *NSCLC* im Stadium I und II eine akzeptable Alternative zur offenen Lobektomie darstellt, wird sie in der aktuellen (Erscheinungsjahr 2013) als das zu bevorzugende Operationsverfahren empfohlen [3, 98].

Als bedeutsame Weiterentwicklung der chirurgischen Behandlung bei sehr kleinem *NSCLC* (Stadium IA) hat die *VATS*-Segmentektomie in diesem Jahrzehnt zunehmende Verbreitung gefunden. Bei sorgfältig ausgewählten Patienten konnte ihre Gleichwertigkeit mit der *VATS*-Lobektomie hinsichtlich des Komplikationsrisikos in einer Reihe klinischer Studien gezeigt werden [99–101]. In einer retrospektiven Studie an 214 Patienten mit *NSCLC* im Stadium IA verglichen Yamashita et al. die postoperative Morbidität und Langzeit-Ergebnisse der *VATS*-Segmentektomie ($n = 90$) mit denen der *VATS*-Lobektomie ($n = 124$) [102]. Beide Gruppen waren bezüglich Alter, Geschlecht und Tumorphistologie vergleichbar. Die statistischen Analysen ergaben keinen signifikanten Unterschied der postoperativen Komplikationsrate nach Segmentektomie und Lobektomie (19 % vs. 23 %, $p = 0,51$). Die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate nach *VATS*-Segmentektomie betrugen 81 % und 75 %, ebenfalls vergleichbar mit denen nach *VATS*-Lobektomie (89 %, $p = 0,8$; 84 %, $p = 0,66$). Eine Reihe weiterer Studien stützt diese Ergebnisse [103–105].

1.4.6 Klinische Vorteile der VATS-Lobektomie

Aus ihrem minimal-invasiven Zugangsweg erwächst eine Reihe Vorteile. Bereits vor zehn Jahren waren viele aufgrund eigener klinischer Praxis davon überzeugt, dass dieses Verfahren im Vergleich zur offenen Thorakotomie weniger Schmerzen nach dem Eingriff, eine kürzere Verweildauer und reduzierte postoperative Komplikationen mit sich bringen könne [106]. Im Folgenden sei die Evidenz klinischer Vorteile der *VATS-Lobektomie* in Bezug auf postoperative Komplikationen, Schmerzen, Lungenfunktion und onkologische Ergebnisse zusammengefasst.

1.4.6.1 Postoperative Komplikationen

Bisher liegen nur wenige prospektive klinische Daten vor, welche die *VATS*- und offene Lobektomie bezüglich postoperativer Komplikationen vergleichen. Dazu gehört die sekundäre Analyse der Befunde aus der prospektiven, randomisierten klinischen Studie der *Alliance for Clinical Trials in Oncology, ACOSOG Z0030* [107]. Ihre Ergebnisse zeigen, dass die Gesamtmorbidität (also mindestens eine postoperative Komplikation) signifikant seltener nach *VATS*-Lobektomie als nach offener ausgeprägt war (27,8 % vs. 47,8%, $p = 0,005$). Die laut Studie vergleichsweise hohe Gesamtmorbidität lässt sich teilweise auf prospektive Erfahrung zurückführen. Bemerkenswert ist hier auch der sogenannte „Other postoperative outcome“, welcher zwar zur Gesamtmorbidität gezählt, aber nicht genau definiert wurde. Gemäß Angabe der Autoren trat eine solche Komplikation jeweils bei 18,2 % und 28,5 % der Patienten nach *VATS*- und offener Lobektomie auf. Ebenfalls bedeutsam ist in diesem Zusammenhang die Studie *CALGB-31001* der zuvor unter 1.4.2 erwähnten *The Cancer and Leukemia Group B*, welche die prospektiv erfassten klinischen Daten aus einer multizentrischen Datenbank für Patienten mit Lungenkarzinom (*CALGB-140202*) mittels *Propensity Score Matching (PSM)* analysiert hat. Dabei ergab sich eine signifikant reduzierte Komplikationsrate nach *VATS*- im Vergleich zu konventioneller offener Lobektomie (14,9 % vs. 25,1%, $p < 0,0001$) [69].

Dieser Vorteil der *VATS*-Lobektomie konnte von groß angelegten retrospektiven klinischen Studien, basierend auf den thoraxchirurgischen Register-Datenbanken, bestätigt werden. Falcoz et al. haben klinische Daten von 28.771 Patienten aus der *ESTS*-Datenbank untersucht und über *PSM*-Analyse gefunden, dass die *VATS*-Lobektomie mit signifikant weniger kardiopulmonalen Komplikationen und geringerer Gesamtmorbidität im Vergleich zur offenen Lobektomie verbunden war (15,9 % vs. 19,6 %, $p = 0,0094$; 29,1 % vs. 31,7 %, $p = 0,0357$) [108]. Anhand von noch mehr Datensätzen aus der *ESTS*-Datenbank (47.960 anatomischen Lungenresektionen) konnten Brunelli und Kollegen im weiteren Verlauf zeigen, dass die relative Wahrscheinlichkeit für postoperative kardiopulmonale Komplikationen um 64,4 % steigt, wenn die anatomische Lungenresektion via Thorakotomie statt *VATS* vorgenommen wird [5]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Reihe klinischer Studien, welche die Daten aus der *General Thoracic Database* der *Society of Thoracic Surgeons (STS)* untersuchten [16, 68, 70].

Noch bedeutsamer erscheinen diese Vorteile der *VATS*-Lobektomie bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion oder kardiopulmonaler Reserve. In solchen Fällen muss das Risiko für postoperative Komplikationen nach konventioneller Lobektomie via Thorakotomie als hoch angesehen werden [32, 33]. Aufgrund der mangelhaften Datenlage zur *VATS*-Lobektomie in dieser speziellen Population haben der Verfasser und Dr. Ferguson ein systematisches Review der Literatur von 2000 bis 2013 vorgenommen [109]. Hierbei konnten drei Studien identifiziert werden, die postoperative Komplikationen nach *VATS*- und offener Lobektomie bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion ($ppoFEV_1\%$ oder $ppoDLCO\% \leq 40$) verglichen. Die Meta-Analyse der zusammengeführten Daten zeigte, dass die *VATS*-Lobektomie bei solchen Patienten zu signifikant weniger postoperativen pulmonalen Komplikationen im Vergleich zur offenen führte (Risk-Ratio = 0.45, 95 %-CI: 0,30–0,37, $p = 0.0001$) (Abbildung 7). Diesen Befund bestätigte im weiteren Verlauf eine groß angelegte klinische Studie von Burt et al. aus dem Jahr 2014, in der die postoperativen Ergebnisse von insgesamt 13.376 Lobektomien untersucht wurden [16]. Dabei zeigte die Analyse der mittels *Propensity Score* gematchten Daten, dass Letalität und Morbidität nach *VATS*-Lobektomie bei Patienten mit $ppoFEV_1\% < 40$ signifikant niedriger ausfielen als nach offener (0,7 % vs. 4,8 %, $p = 0,003$; 12,8 % vs. 21,9 %, $p = 0,005$). Ähnliche Vergleichsergebnisse fand man bei Patienten mit $ppoDLCO\% < 40$ (2,0 % vs. 5,2 %, $p = 0,003$; 10,4 % vs. 14,9 %, $p = 0,016$).

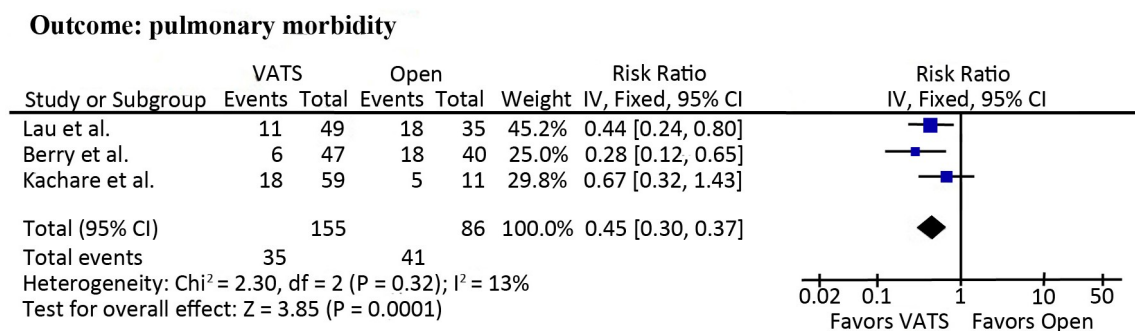


Abbildung 7: Meta-Analyse der pulmonalen Komplikationen nach *VATS*- und offener Lobektomie [109].

Bei der Bewertung der oben genannten Studien ist wichtig, die intraoperative Konversion von *VATS*-Lobektomie auf Thoraktomie zu berücksichtigen, welche aus diversen Gründen wie Blutung oder Verwachsung erforderlich sein kann. Zum Minimieren des Bias zu Gunsten der *VATS*-Lobektomie erscheint es ratsam, die Patienten mit konvertierter *VATS*-Lobektomie bei der statistischen Analyse in die Gruppe der *VATS*-Lobektomie einzuzuteilen (Intention-to-treat-Analyse) [110, 111]. Unter den drei Studien, die diese Meta-Analyse umfasst, hat nur die von Kachare et al. dieses Datenauswertungsverfahren berücksichtigt [112], während die konvertierten *VATS*-Lobektomien in den anderen Studien zur Gruppe der offenen Lobektomie via Thrakotomie gehörten [30, 113]. In der Veröffentlichung von Burt et al. findet sich leider keine Angabe über die Konversionsrate [16]. Andererseits wird der Einfluss intraoperativer Konversion auf das postoperative Komplikationsrisiko einer *VATS*-Lobektomie bis jetzt noch immer kontrovers diskutiert. In einer retrospektiven Studie an 232 Patienten mit *VATS*-Lobektomie untersuchten Augustin und Kollegen Ursachen und Folgen der intraoperativen Konversion auf Thorakotomie bei insgesamt 15 Patienten (6,5 %) [114]. Hierbei kamen die Autoren zum Ergebnis, dass sich die Konversion nicht in höherer postoperativer Letalität und Gesamtmorbidität niedergeschlagen hat (jeweils 0 % und 33,3 % nach konvertierter *VATS*-Lobektomie vs. 1 % und 29,5 % nach *VATS*-Lobektomie ohne Konversion).

1.4.6.2 Postoperative Schmerzen

Die Thorakotomie gilt, zusammen mit der Amputation von Extremitäten, als der Eingriff, bei dem das höchste Risiko für starke postoperative Schmerzen besteht [73, 115]. Unzureichende Schmerzbehandlung führt zu verzögerter Mobilisation und Sekretretention nach Lungenresektion. Infolgedessen treten postoperative Komplikationen, vor allem pulmonale, häufiger auf [116]. Wegen ihres minimal-invasiven Charakters, insbesondere der Vermeidung der Rippenspreizung, erleiden erfahrungsgemäß weniger Patienten starke Schmerzen, wenn die Lungenresektion per *VATS* statt Thorakotomie vorgenommen wird [106].

Obwohl Schmerzen immer multifaktoriell bedingt und schwer zu objektivieren sind, gibt es in den letzten Jahren auch in dieser Hinsicht zunehmende klinische Evidenz für den Vorteil der *VATS*-Lobektomie. In einer prospektiven, nicht randomisierten klinischen Studie haben

Andreetti et al. postoperative Schmerzen anhand der visuellen Analogskala bei 75 Patienten mit *VATS*- und 70 Patienten mit offener Lobektomie verglichen und signifikant weniger postoperative Schmerzen bis 48 Stunden nach dem Eingriff via *VATS* gegenüber denen via Thorakotomie ermittelt [117]. Später konnten Bendixen et al. in einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie an 206 Patienten mit *VATS*- oder offener Lobektomie feststellen, dass signifikant weniger Patienten moderate oder starke Schmerzen nach dem minimal-invasiven Eingriff erlitten. Dieser Vorteil der neueren Methode wurde nicht nur in den ersten beiden Tagen nach der Operation, sondern noch bis zu 52 Wochen später beobachtet [118].

1.4.6.3 Postoperative Lungenfunktion

Der Lungenfunktionsverlust nach einer anatomischen Lungenresektion ist nicht nur bedingt durch das Resektionsausmaß, sondern auch durch die Reduktion an Compliance der Brustwand und Dysfunktion der Atemmuskulatur [119]. Da eine *VATS*-Lobektomie mit deutlich reduziertem Trauma der Brustwand und weniger postoperativen Schmerzen einhergeht, sind auch die Compliance der Brustwand sowie die Funktion der Atemmuskulatur hierdurch weniger beeinträchtigt als nach offener [120–123].

Eine Reihe von klinischen Studien belegt die positiven Auswirkungen der *VATS* auf die Erhaltung der Lungenfunktion. In einer retrospektiven klinischen Studie an 155 Patienten haben Endoh et al. die Lungenfunktion am siebten postoperativen Tag nach *VATS*- oder offener Lobektomie untersucht und stießen auf signifikant geringeren Verlust an Vitalkapazität und FEV_1 beim minimal-invasiven Verfahren [43]. Während nach posterolateraler und anterolateraler Thorakotomie die Verluste bei Vitalkapazität und FEV_1 jeweils 34,2 %, 23,7 % und 27,0 %, 25,5 % betrugen, waren diese beiden Parameter nur um 13,3 % und 12,6 % nach *VATS*-Lobektomie verringert. Ein ähnliches Resultat ergab auch die Arbeit von Nakata et al. [124]. Daneben hat die Untersuchung von Kaseda et al. den Vorteil der *VATS*-Lobektomie hinsichtlich postoperativer Lungenfunktion bei Kontrollen 3 Monate nach der Operation gezeigt [125]. Allerdings war dieser positive Effekt bezüglich der postoperativen Lungenfunktion in späteren Phasen, zum Beispiel 6 und 12 Monate nach dem Eingriff, nicht mehr nachweisbar [124, 126].

1.4.6.4 Onkologische Effizienz

Die aktuelle Datenlage hat frühere Bedenken hinsichtlich der onkologischen Effizienz der *VATS*- gegenüber konventioneller offener Lobektomie nicht bestätigt [110, 127–129]. In einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie an 100 Patienten mit *NSCLC* im Stadium IA untersuchten Sugi et al. die Langzeit-Ergebnisse nach *VATS*- und offener Lobektomie. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten nach *VATS*-Lobektomie von jeweils 90 % und 90 % waren vergleichbar mit denen nach offener Lobektomie (93 % und 85 %) [130]. Su et al. haben die klinischen Daten von 1.018 Patienten analysiert, welche Teil einer groß angelegten, multizentrischen, randomisierten Studie zur Beurteilung der Langzeit-Ergebnisse von chirurgischer Therapie für *NSCLC* im Frühstadium (*ACOSOG Z0030*, s. dazu bereits unter 1.4.6.1) waren. Hierbei ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede mit Blick auf das Langzeit-Überleben zwischen *VATS*- und offener Lobektomie in einer medianen Nachuntersuchungsperiode von 6,7 Jahren [110]. Die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate nach *VATS*-Lobektomie betrugen in der Studie jeweils 75,2 % und 71,6 %, vergleichbar mit denen nach offener Lobektomie (69,2 %, $p = 0,55$; 65,9 %, $p = 0,36$).

Für das Langzeit-Ergebnis der kurativ intendierten Lungenresektion spielt die adjuvante Chemotherapie eine wichtige Rolle. In Bezug auf die Therapieadhärenz hierfür erscheint die *VATS*-Lobektomie auch vorteilhaft gegenüber offener. In einer retrospektiven Studie an 100 *NSCLC*-Patienten, die sich einer Lobektomie und adjuvanter Chemotherapie unterzogen, stellten Petersen et al. fest, dass Letztere bei wesentlich mehr Patienten nach *VATS*-Lobektomie mit mindestens 75 % der geplanten Dosis im Vergleich zur offenen durchgeführt werden konnte (61 % vs. 40 %, $p = 0,03$) [88]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Jiang und Kollegen in ihrer Studie an 110 *NSCLC*-Patienten, die adjuvante Chemotherapie nach *VATS*- oder offener Lobektomie erhielten [131]. Diese wurde mit mindestens 75 % der geplanten Dosis von 88,9 % der Patienten nach *VATS*-Lobektomie toleriert, also signifikant mehr als bei den Patienten nach offener (71,4 %, $p = 0,022$). Die Autoren zeigten darüber hinaus, dass die adjuvante Chemotherapie in voller Dosis häufiger im Anschluss an eine *VATS*-Lobektomie als eine offene Lobektomie vorgenommen werden konnte (57,4 % vs. 33,9 %, $p = 0,013$). Künftig wird zu prüfen sein, ob die verbesserte Therapieadhärenz für adjuvante Chemotherapie zu einer längeren Überlebenszeit bei Patienten mit *VATS*-Lobektomie führen kann [89].

2 Fragestellungen und Ziele der eigenen Arbeiten

Zweifelloos stellt die minimal-invasive Thoraxchirurgie, hier besonders *VATS*-Lobektomie die bedeutendste thoraxchirurgische Entwicklung in den letzten 25 Jahren dar. Eine Fülle von Arbeiten hat gezeigt, dass sie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie mit deutlich weniger postoperativen Komplikationen behaftet ist [16, 68–70]. Ihr Vorteil zeigt sich vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion und kardiopulmonaler Reserve [16, 109]. Allerdings stützen sich die aktuellen Algorithmen zur präoperativen Risikoabschätzung auf Risikoprädiktoren, deren Vorhersagekraft ausschließlich auf klinischen Daten zur konventionellen offenen Lungenresektion beruht, ohne den positiven Effekt der minimal-invasiven Operationstechnik auf das Komplikationsrisiko zu einzubeziehen [4, 32, 33]. Diese Tatsache rückt verstärkt die Frage in den Vordergrund, ob die aktuell bei der Risikoabschätzung verwendeten Risikoprädiktoren auch für diejenigen Patienten verlässlich sind, die sich einer Lobektomie via *VATS* statt Thorakotomie unterziehen [30, 70, 71]. Obwohl die *VATS*-Lobektomie in den letzten Jahren eine weite Verbreitung gefunden und in Europa wie auch den USA einen Anteil von 20 bis 30 % aller Lobektomien für Lungenkarzinome erreicht hat, ist die Datenlage zu diesem Thema noch ungenügend [108, 132, 133]. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit Lungenkarzinom, bedingt durch den schon unter 1.2 erwähnten demographischen Wandel, bei Erstdiagnose immer älter sind und in Folge mehr Begleiterkrankungen aufweisen. Hinzu treten die wachsenden Ansprüche an die Sicherheit von Patienten in der chirurgischen Therapie, besonders angesichts der Entwicklung nicht-chirurgischer Behandlungsmaßnahmen für *NSCLC* im Frühstadium. Diese Entwicklungen erfordern dringend neue Erkenntnisse über die präoperative Risikoabschätzung, besonders im Hinblick auf Patienten, bei denen eine *VATS*-Lobektomie vorgesehen ist.

Im Fokus meiner Arbeiten steht die Evaluierung der etablierten und potenziellen Risikoprädiktoren für postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie. Dabei soll es im Wesentlichen um folgende Fragen gehen:

a) Lässt sich mit $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$, die als Grundlage der präoperativen Risikoabschätzung für offene Lobektomie fungieren, das postoperative Komplikationsrisiko nach *VATS*-Lobektomie vorhersagen, oder wird es auf diese Weise überschätzt?

- b) Gibt es neue, unabhängige Risikoprädiktoren für postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie, welche die präoperative Risikoabschätzung verbessern könnten?
- c) Wie ist das Verhältnis der multiplen Komorbidität zum Komplikationsrisiko nach *VATS*-Lobektomie zu bewerten? Ist eine höhere Komorbiditätslast mit vermehrten postoperativen Komplikationen verbunden?

Für diese Arbeit sind jeweils die klinischen Daten aus der institutionellen Datenbank der *University of Chicago*, Chicago, USA und *Lungenklinik Schillerhöhe* in Stuttgart analysiert. Als statistische Verfahren der Evaluation wurden zusätzlich zu den herkömmlichen, multivariablen Regressions-Analysen *Propensity-Score*-Methoden verwendet, um kausale Aussagen zur Effektgröße der Risikoprädiktoren zu ermöglichen.

3 Eigene Arbeiten zur Thematik

Zur Beantwortung der im vorausgegangenen Kapitel dargelegten Fragestellungen wurden zunächst die klinischen Daten aus der institutionellen Datenbank der *University of Chicago* analysiert und die Vorhersagekraft von $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ für das Komplikationsrisiko nach *VATS*-Lobektomie untersucht (Anlage 1). Eine zweite Arbeit konzentrierte sich auf ältere Patienten, welche sich einer *VATS*-Lobektomie unterzogen. Anhand klinischer Daten aus der *Lungenklinik Schillerhöhe* wurden hier die bekannten und potenziellen Risikoprädiktoren für *VATS*-Lobektomie bei älteren Patienten evaluiert (Anlage 2). Eine dritte Arbeit befasste sich mit der Evaluation von Komorbidität bei der präoperativen Risikoabschätzung und untersuchte den Einfluss der gesamten Komorbiditätslast auf das Komplikationsrisiko nach *VATS*-Lobektomie (Anlage 3). Mit wachsenden Datensätzen zur *VATS*-Lobektomie aus der institutionellen Datenbank der *Lungenklinik Schillerhöhe* prüfte eine weitere Studie, ob die bekannten Risikoprädiktoren einschließlich Geschlecht, $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$, positiver Raucheranamnese, *ECOG*-Status sowie *ASA-PS* das postoperative Komplikationsrisiko einer *VATS*-Lobektomie vorhersagen konnten (Anlage 4). Die letzte Arbeit beschäftigte sich mit der Vorhersagekraft der präoperativen Spiegel von Albumin, *C-reaktives Protein (CRP)*, Hämoglobin und *Lactatdehydrogenase (LDH)* als potenzielle Risikoprädiktoren für *VATS*-Lobektomie (Anlage 5). Die folgende Tabelle gewährt einen Überblick zu den einzelnen Arbeiten (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kurze Zusammenfassung der in der Habilitationsschrift erfassten Arbeiten

Anlage 1	
Titel	Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach
Fragestellung	Untersuchung, ob $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ postoperative Komplikationen nach <i>VATS</i> -Lobektomie vorhersagen können
Design	retrospektive Analyse der prospektiv erfassten Daten von 805 Patienten
Endpunkte	postoperative Komplikationen einschließlich Letalität, kardiopulmonaler Komplikation und Gesamtmorbidität
Hauptergebnis	zuverlässige Voraussagekraft von $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ hinsichtlich postoperativer Komplikationen nach <i>VATS</i> -Lobektomie

Anlage 2	
Titel	American Society of Anesthesiologists Physical Status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy
Fragestellung	Evaluation der bekannten und potenziellen Risikoprädiktoren für VATS-Lobektomie bei älteren Patienten
Design	retrospektive Analyse der retrospektiv erfassten Daten von 441 Patienten
Endpunkte	postoperative Komplikationen einschließlich Letalität, kardiopulmonaler Komplikation und Gesamtmorbidität
Hauptergebnis	<i>American Society of Anesthesiologists Physical Status</i> als ein unabhängiger Risikoprädiktor für postoperative Komplikationen nach VATS-Lobektomie bei älteren Patienten; außerdem höheres Risiko für pulmonale Komplikationen nach VATS-Lobektomie bei älteren Männern gegenüber älteren Frauen
Anlage 3	
Titel	Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: a propensity-matched analysis
Fragestellung	Evaluation des Einflusses der gesamten Komorbiditätslast auf das Komplikationsrisiko nach VATS-Lobektomie
Design	retrospektive Analyse der teils retrospektiv, teils prospektiv erfassten Daten von 512 Patienten
Endpunkte	postoperative Komplikationen einschließlich Letalität, kardiopulmonaler Komplikation und Gesamtmorbidität
Hauptergebnis	Vorhandensein hoher Komorbiditätslast möglicherweise ohne Einfluss auf das Risiko für postoperative Komplikationen nach VATS-Lobektomie
Anlage 4	
Titel	Refined risk stratification for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy
Fragestellung	Evaluation zur Vorhersagekraft der bisher bekannten Prädiktoren hinsichtlich Komplikationsrisiko nach VATS-Lobektomie
Design	retrospektive Analyse der teils retrospektiv, teils prospektiv erfassten Daten von 606 Patienten
Endpunkte	postoperative Komplikationen einschließlich Letalität, kardiopulmonaler Komplikation und Gesamtmorbidität
Hauptergebnis	<i>American Society of Anesthesiologists Physical Status</i> als ein unabhängiger Risikoprädiktor für postoperative Komplikationen nach VATS-Lobektomie, nicht nur für ältere, sondern für Patienten allgemein

Anlage 5

Titel	Preoperative serum biomarkers predictive of major complications following thoroscopic lobectomy: a propensity-adjusted analysis
Fragestellung	Evaluation der Vorhersagekraft der präoperativen Spiegel von Albumin, <i>C-reaktivem Protein (CRP)</i> , Hämoglobin und <i>Lactatdehydrogenase (LDH)</i> als potenzielle Risikoprädiktoren für <i>VATS</i> -Lobektomie
Design	retrospektive Analyse der teils retrospektiv, teils prospektiv erfassten Daten von 626 Patienten
Endpunkte	postoperative Komplikationen einschließlich Letalität, kardiopulmonaler Komplikation und Gesamtmorbidität
Hauptergebnis	<i>Lactatdehydrogenase</i> als Risikoprädiktor für kardiopulmonale Komplikationen nach <i>VATS</i> -Lobektomie

3.1 Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach

(dt.: Lungenfunktion als Risikoprädiktor für pulmonale Komplikationen nach Lobektomie, unabhängig vom chirurgischen Zugangsweg)

Zhang R, Lee SM, Wigfield C, Vigneswaran WT, Ferguson MK. Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(5):1761-7. (Anlage 1)

Die postoperativ zu erwartenden $FEV_1\%$ und $DLCO\%$ ($ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$) liefern die wichtigsten Risikoprädiktoren für Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion. Allerdings stützt sich ihre Voraussagekraft ausschließlich auf klinische Daten über die Lungenresektionen via Thorakotomie (s. einleitend unter 2). Wie schon berichtet, ist die *VATS*-Lobektomie aktuell als das zu bevorzugende Operationsverfahren für *NSCLC* im Frühstadium weit verbreitet und im Vergleich zum offenen Vorgehen mit einem deutlich reduzierten Komplikationsrisiko verbunden. Dieser positive Effekt rückt die Frage in den Fokus, ob die prädiktiven Werte von $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ auch bei einem minimal-invasiven Operationsverfahren erhalten bleiben. So sprachen einige klinische Studien gegen $FEV_1\%$ und $DLCO\%$ als zuverlässige Risikoprädiktoren für postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie [30, 70, 134] (s. dazu bereits unter 1.3.3, Seite 15 f.).

Die vorliegende Arbeit hat untersucht, ob $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie vorhersagen können. Dabei wurden prospektiv gesammelte klinische Daten von 585 Patienten mit offener und 220 mit *VATS*-Lobektomie evaluiert. Die Ergebnisse belegten signifikant weniger pulmonale Komplikationen nach *VATS*- im Vergleich zu offener Lobektomie (3,6 % vs. 10,4 %, $p = 0,003$). Ähnliche Resultate zeigten sich im Hinblick auf nicht-kardiopulmonale Komplikationen (8,6 % vs. 15,8 %, $p = 0,013$). In den multivariablen Regressionsanalysen mit Adjustierung auf das Tumorstadium lag eine starke Korrelation von $ppoFEV_1\%$ bzw. $ppoDLCO\%$ und pulmonalen Komplikationen vor, dies sowohl nach *VATS*-Lobektomie als auch nach offener (Abbildung 8 und 9). Darüber hinaus waren die beiden Parameter prädiktiv für die Gesamtmorbidität (d. h. mindestens eine postoperative Komplikation) nach einer *VATS*-Lobektomie.

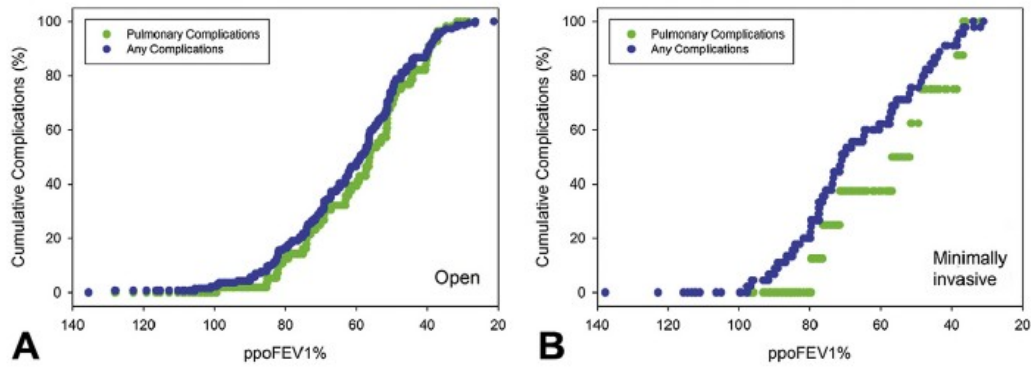


Abbildung 8: Kumulative Inzidenz der pulmonalen Komplikationen (grün) und Gesamtmorbidität (blau) gemäß $ppoFEV_1\%$ für offene Lobektomie (A) und VATS-Lobektomie (B) (Anlage 1).

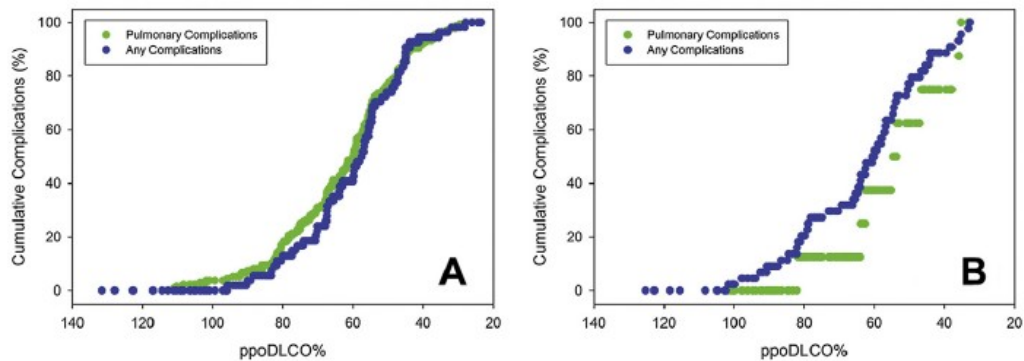


Abbildung 9: Kumulative Inzidenz der pulmonalen Komplikationen (grün) und Gesamtmorbidität (blau) gemäß $ppoDLCO\%$ für offene Lobektomie (A) und VATS-Lobektomie (B) (Anlage 1).

Die hier skizzierte Studie hat erstmalig herausgearbeitet, dass $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ postoperative Komplikationen nach VATS-Lobektomie zuverlässig voraussagen können. Dies widerlegt Ergebnisse früherer Studien, denen zufolge sich $FEV_1\%$ und $DLCO\%$ als nicht-prädiktiv für Komplikationsrisiken der VATS-Lobektomie erwiesen – eine Diskrepanz, welche eher aus der begrenzten Fallzahl jener Studien und niedrigerer Voraussagekraft von $FEV_1\%$ und $DLCO\%$ gegenüber $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ resultiert [30, 70, 134]. Gemäß

den neuen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist die Verwendung der $ppoFEV_1\%$ und $ppoDLCO\%$ zur Risikoabschätzung vor *VATS*-Lobektomie zu empfehlen.

In Übereinstimmung mit groß angelegten klinischen Studien zeigte unsere Studie signifikant weniger pulmonale Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie im Vergleich zur offenen [68, 70, 135]. Insbesondere bei Patienten mit leicht eingeschränkter Lungenfunktion ($ppoFEV_1\%$ oder $ppoDLCO\%$ zwischen 40 und 60) traten pulmonale Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie nur bei 5 bis 6 % auf (Abbildung 10). Gemäß den aktuellen Leitlinien sollten in diesen Fällen Spiroergometrie oder andere Belastungsuntersuchungen wie Treppensteigen- oder Gehstest zur weiteren Prüfung der funktionellen Operabilität durchgeführt werden (s. dazu bereits unter 1.3). Jedoch scheinen angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit solche weiterführenden Funktionsdiagnostiken bei Patienten mit $ppoFEV_1\%$ oder $ppoDLCO\%$ zwischen 40 und 60 aufgrund eines geringen Komplikationsrisikos nicht unbedingt notwendig, sofern die Lobektomie per *VATS* erfolgt. Künftig wird anhand prospektiver Daten zu prüfen sein, ob diese Vereinfachung der Risikostratifikation für *VATS*-Lobektomie vertretbar ist.

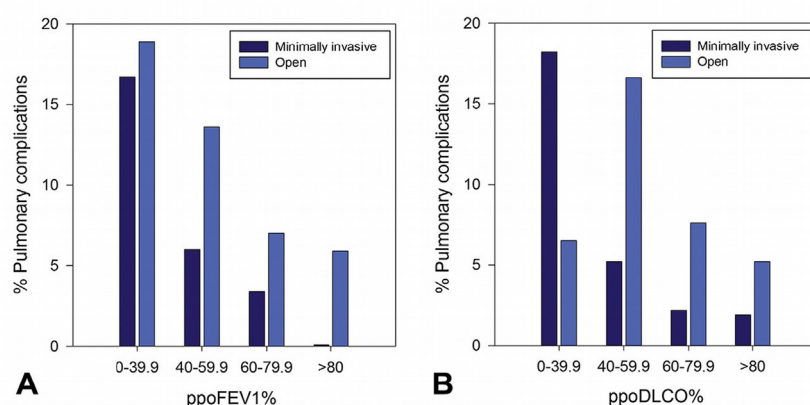


Abbildung 10: Die Inzidenz der pulmonalen Komplikationen nach *VATS*- (dunkelblaue Balken) und offener Lobektomie (hellblaue Balken) gemäß $ppoFEV_1\%$ (A) und $ppoDLCO\%$ (B) (Anlage 1).

3.2 American Society of Anesthesiologists physical status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy

(dt.: Risikostratifizierung für VATS-Lobektomie bei älteren Patienten durch *American Society of Anesthesiologists Physical Status*)

Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Hansen M, Boedeker E, Friedel G. American Society of Anesthesiologists physical status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(5):973-9. (Anlage 2)

Wie schon unter 1.2 erwähnt, werden Patienten mit Lungenkarzinom, bedingt durch den demographischen Wandel, immer älter. Zum Alterungsprozess gehören eine Reihe von Veränderungen am respiratorischem System, vor allem verminderte Sekretmobilisation, Schwäche der Atemmuskulatur und Abnahme der Lungenelastizität [136]. Diese Entwicklungen können ein höheres Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen nach sich ziehen, wenn eine Lungenresektion bei älteren Patienten vorgenommen wird [136–138]. Darüber hinaus erfordert die mit höheren Lebensjahren einhergehende Zunahme an Gebrechlichkeit und Komorbidität eine gezieltere präoperative Risikoabschätzung und sorgfältigere Selektion der Patienten vor einer Lungenresektion. In den vorausgegangenen Kapiteln wurde dargelegt, wie sich die VATS-Lobektomie mittlerweile als bevorzugtes chirurgisches Verfahren bei NSCLC im Frühstadium etabliert hat. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass die VATS-Lobektomie im Vergleich zur offenen ein deutlich geringeres Komplikationsrisiko, besonders für Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion oder höherem Alter birgt. Daher sind weitere Abklärungen dringend notwendig, welche der bekannten oder potenziellen Risikoprädiktoren die postoperative Komplikationen nach VATS-Lobektomie bei älteren Patienten voraussagen können.

Die vorliegende Studie umfasst insgesamt 441 Patienten mit NSCLC im Frühstadium, die sich einer VATS-Lobektomie unterzogen, darunter 176 ältere (> 70 Jahre, 39,9 %). Hinsichtlich postoperativer Komplikationen ergab unsere Untersuchung eine Tendenz zu höherer Rate für pulmonale Komplikationen bei älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren (11,4 % vs. 6,0 %, $p = 0,052$), während Letalität, kardiovaskuläre Komplikationsrate und Gesamtmorbidität (also mindestens eine postoperative Komplikation)

in beiden Gruppen vergleichbar waren (1,7 % vs. 0,4 %, $p = 0,31$; 7,4 % vs. 4,2 %, $p = 0,20$; 26,7 % vs. 21,9 %, $p = 0,26$). In den logistischen Regressionsanalysen lieferte *American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS)* (weitere Details siehe Tabelle 2, Seite 37 f.) als eine bekannte Risikoklassifikation den einzigen Risikoprädiktor für postoperative Komplikationen nach *VATS-Lobektomie* bei älteren Patienten. Die Wahrscheinlichkeit für pulmonale und kardiovaskuläre Komplikationen erhöhte sich jeweils fast 6- bzw. 3-fach bei älteren Patienten mit *ASA-PS* Grad 3 im Vergleich zu denen mit $ASA-PS < 3$ (Odds-Ratio = 5,965, 95 %-CI: 1,680–21,174, $p = 0,006$; Odds-Ratio = 2,975, 95 %-CI = 1,187–7,454, $p = 0,020$). Außerdem konnte eine mehr als 6-fache Zunahme der Wahrscheinlichkeit für pulmonale Komplikationen bei älteren männlichen Patienten im Vergleich zu den älteren weiblichen beobachtet werden (Odds-Ratio = 6,663, 95 %-CI = 1,513–29,355, $p = 0,012$). Die zusätzlichen Analysen mit *Propensity Score Matching (PSM)* und *Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)* belegten ebenfalls einen deutlichen Einfluss des männlichen Geschlechts auf pulmonale Komplikationen nach *VATS-Lobektomie* bei älteren Patienten.

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Studie bildet der Nachweis von *ASA-PS* als Risikoprädiktor für eine zuverlässige Vorhersage postoperativer Komplikationen infolge *VATS-Lobektomie* bei älteren Personen. Der prädiktive Wert dieser Klassifikation ist insofern interessant und wichtig, als die Patienten der Studienkohorte bereits vor ihrem elektiven Eingriff gemäß der Leitlinie sorgfältig untersucht und selektiert wurden. *ASA-PS* ist ein weit verbreitetes System, das den gesamten Gesundheitszustand der Betroffenen in Abhängigkeit vom Vorliegen systemischer Erkrankungen beurteilt, um sie vor der Narkose verschiedenen Risikogruppen zuzuteilen (Tabelle 2). Zwar wurde *ASA-PS* nicht primär als ein Instrument für die präoperative Risikostratifizierung entwickelt, jedoch ist seine Vorhersagekraft für postoperative Komplikationen in einer Reihe von klinischen Studien umfassend untersucht und validiert. Basierend auf den Daten des *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP)*, stellten Hackett et. al. in einer Studie an 2,3 Millionen Patienten fest, dass die Wahrscheinlichkeit für Letalität und Morbidität nach unterschiedlichen operativen Eingriffen parallel zur Erhöhung des *ASA-PS* bei Grad 2 bis 5 jeweils von 2-fach auf 63-fach und von 5,7-fach auf 2.012-fach anstieg [139]. Mit Blick auf *ASA-PS* als unabhängigen Risikoprädiktor für Lungenresektionen ist die aktuelle Datenlage noch unzureichend. Jedoch konnten Agostini und Kollegen in einer prospektiven Studie an 234 Patienten zeigen, dass $ASA-PS \geq 3$ einen der Risikoprädiktoren für pulmonale

Komplikationen nach Lungenresektion via Thorkotomie darstellte [140]. In einer weiteren prospektiven Studie an 117 Patienten fanden Ciszewski et al. heraus, dass Vorhofflimmern nach anatomischer Lungenresektion bei Patienten mit *ASA-PS* Grad 3 im Vergleich zu denen mit *ASA-PS* Grad 1 oder 2 häufiger auftrat [141]. Dennoch wird *ASA-PS* bis dato zur Risikoabschätzung bei anatomischer Lungenresektion kaum berücksichtigt, sondern in der aktuellen Praxis üblicherweise einen Tag vor der geplanten Operation von den Anästhesisten bei der Narkoseaufklärung beurteilt. Damit steht diese Information gemeinhin nicht zur Verfügung, wenn das Therapiekonzept im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz oder der individuellen Patientenberatung besprochen wird.

Tabelle 2: Beschreibung des *American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS)* [142, 143].

<i>ASA-PS</i>	Beschreibung
Grad 1	Normaler, gesunder Patient
Grad 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung, z.B.: gut eingestellter Hypertonus, schwach ausgeprägter Diabetes
Grad 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, z.B.: Angina pectoris, früherer Myokardinfarkt, <i>COPD</i>
Grad 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt, z. B., chronische Herzinsuffizienz, Nierenversagen
Grad 5	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt, z. B., rupturiertes Bauchaortenaneurysma
Grad 6	Hirntod

Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erscheinen die frühzeitige Einbeziehung von anästhesiologischer Kompetenz in die präoperative Risikobewertung und Zuordnung von *ASA-PS* bei älteren Patienten ratsam. Um eine genauere Risikostratifizierung für ältere Patienten zu gewährleisten, kann *ASA-PS* frühzeitig im Klinikpfad, zum Beispiel parallel zu den initialen Funktionsdiagnostiken, statt wie bisher (s.o.) kurz vor der geplanten Lungenresektion zugeordnet werden (Abbildung 11). Bei älteren Patienten mit $ASA-PS \geq 3$

könnten so risikominimierende Maßnahmen – von Optimierung der anti-obstruktiven Therapie über kardiologische Intervention bis hin zu Prähabilitation – rechtzeitig vor der Lungenresektion ergriffen werden. Besonders kann eine frühzeitig beginnende, multimodale Prähabilitation mit Einbezug von Kraft-, Ausdauer- und Atemtraining sowie nutritiver Optimierung dazu beitragen, solche Patienten in eine präoperative Ausgangslage mit bestmöglicher körperlicher Funktion zu bringen und auf diese Weise das Komplikationsrisiko einer Lungenresektion effektiv zu senken [144].

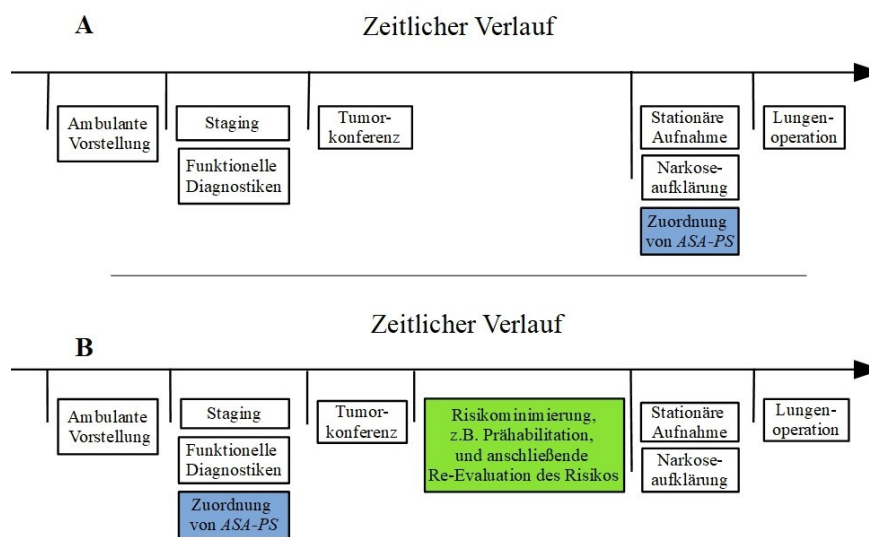


Abbildung 11: Klinikpfad für ältere Patienten mit resektablem Lungenkarzinom im Frühstadium. A: aktueller üblicher Ablauf mit Zuordnung von ASA-PS kurz vor der Lungenresektion; B: modifizierter Ablauf mit frühzeitiger Zuordnung von ASA-PS.

Eine weitere wichtige Erkenntnis der Studie liegt im Nachweis des Zusammenhangs zwischen männlichem Geschlecht und pulmonalen Komplikationen nach VATS-Lobektomie bei älteren Personen. Der Einfluss der Geschlechterdifferenz auf das Komplikationsrisiko einer Lungenresektion wurde bereits von groß angelegten klinischen Studien belegt [145, 146]. In einer retrospektiven Analyse der klinischen Daten aus der US-amerikanischen Datenbank *Nationwide Inpatient Sample (NIS)* haben LaPar und Kollegen neben anderem das Verhältnis zwischen Geschlecht und Komplikationsrisiko einer Lungenresektion untersucht [145]. Dabei handelte es sich um fast 130.000 Patienten, welche im Durchschnitt 66 Jahre alt und am Lungenkarzinom erkrankt waren. Die Autoren fanden heraus, dass weibliches

Geschlecht mit geringen Risiken für Letalität (Odds-Ratio = 0,76, 95 %-CI: 0,71–0,82; $p < 0,001$), pulmonale Komplikationen (Odds-Ratio = 0,93, 95 %-CI: 0,90–0,95; $p < 0,001$) und Gesamtmorbidität (Odds-Ratio = 0,83, 95 %-CI: 0,81–0,85; $p < 0,001$) verbunden war. Eine Reihe weiterer Arbeiten hat ähnliche Ergebnisse geliefert [60, 146–149]. Bis dato sind die pathophysiologischen Mechanismen für diesen Geschlechterunterschied in Bezug auf das Komplikationsrisiko einer Lungenresektion nicht gründlich abgeklärt [146]. Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass die höhere Anfälligkeit für postoperative Komplikationen bei Männern im Vergleich zu Frauen sich teilweise auf Unterschiede in den Spiegeln von Geschlechtshormonen und anti-inflammatorischen Mediatoren sowie in der immunologischen Reaktion auf die physiologische Stressbelastung infolge Chirurgie zurückführen lässt [146, 150]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen erneut auch die Bedeutung einer frühzeitigen postoperativen Physiotherapie und engmaschigen Überwachung älterer Patienten, besonders bei älteren Männern, selbst wenn die anatomische Lungenresektion via *VATS* vorgenommen wird.

3.3 Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy

(dt.: Einfluss der Komorbiditätslast auf das Komplikationsrisiko nach VATS-Lobektomie)

Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Ciupa S, Boedeker E, Friedel G. Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1806-14. (Anlage 3)

Der demographische Wandel und die damit einhergehenden Begleiterkrankungen immer älterer Patienten mit Lungenkarzinom verlangen besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich vorhandener Komorbiditäten bei der präoperativen Risikoabschätzung [138]. Obwohl erwiesenermaßen kardiopulmonale sowie renale Begleiterkrankungen Risikofaktoren für erhöhte postoperative Komplikationsraten nach anatomischer Lungenresektion darstellen, ist der Einfluss der gesamten Komorbiditätslast auf die postoperativen Ergebnisse bislang nicht gründlich untersucht [5, 151, 152]. Unsere systematische Literaturrecherche verdeutlicht die weiter bestehenden Kontroversen zum Thema (s. Anlage 3, supplementäres Protokoll, Seite 81 ff.). Die *VATS*-Lobektomie ist zurzeit als das bevorzugte Operationsverfahren für *NSCLC* im Frühstadium zunehmend verbreitet und im Vergleich zur offenen Lobektomie mit einem deutlich reduzierten Komplikationsrisiko verbunden (s. dazu bereits unter 1.4.6.1). In Anbetracht der zuvor geschilderten Erkenntnisse hinsichtlich der Vorteile von *VATS*-Lobektomie im Vergleich zur offenen erscheint eine genauere Bewertung des Verhältnisses zwischen erhöhter Komorbiditätslast und Komplikationsrisiko der *VATS*-Lobektomie geboten.

In die vorliegende Studie sind Daten zu insgesamt 512 Patienten mit *NSCLC* im Frühstadium eingeflossen, bei denen eine *VATS*-Lobektomie oder -Segmentektomie vorgenommen wurde. Die gesamte Komorbiditätslast wurde anhand des *Charlson Comorbidity Index (CCI)*, welcher in seiner aktuellen Version 23 Krankheitsbilder umfasst, objektiv bewertet (s. Seite 74 f.) [153]. Er berücksichtigt sowohl Anzahl als auch Schweregrad der Begleiterkrankungen und liefert eine gewichtete Punktzahl für die gemessene Größe. Damit ist er diesbezüglich eine weit verbreitete Beurteilungsmethode der klinischen Forschung [154]. Im Hinblick auf Lungenresektion herrscht in der aktuellen Literatur Einigkeit, dass der *CCI* postoperative

Letalität vorhersagen kann (s. Anlage 3, supplementäres Protokoll, Seite 81 ff.). Kontrovers wird hingegen der Einfluss des *CCI* auf die postoperative Morbidität diskutiert [57–60, 155]. Rueth und Kollegen untersuchten in einer retrospektiven Analyse der klinischen Daten aus der *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)–Medicare*-Datenbank, einem bevölkerungsbasierten Krebsregister in den USA, 4.171 Patienten, die sich bei *NSCLC* im Stadium I einer Lobektomie unterzogen [60]. Dabei fanden die Autoren heraus, dass $CCI \geq 2$ prädiktiv für die kardialen und pulmonalen Komplikationen sowie die nicht-kardiopulmonalen Komplikationen nach Lobektomie war (Odds-Ratio = 1,57, 95 %-CI: 1,28–1,93; Odds-Ratio = 1,51, 95 %-CI: 1,25–1,83; Odds-Ratio = 1,29, 95 %-CI: 1,02–1,65). Einen ähnlichen Befund ergab die Studie von Pei et al. [59]. Allerdings konnten andere Arbeiten diese Resultate nicht bestätigen [57, 58, 155]. Zum Beispiel zeigten Eguchi et al. in einer Studie an 2.186 Patienten, dass *CCI* mit den postoperativen Komplikationen nach einer kurativ intendierten Lungenresektion für *NSCLC* im Stadium I nicht assoziiert war [57]. Die Unstimmigkeiten zu diesem Thema lassen sich primär auf erhebliche Selektionsbias in den oben genannten Studien zurückführen. Bemerkenswert scheint jedoch, dass die Vorhersagekraft des *CCI* für das Komplikationsrisiko nach einer *VATS*-Lobektomie noch nie untersucht wurde.

In der vorliegenden Analyse ist die Komorbiditätslast bei einem *CCI*-Wert ≥ 3 entsprechend der üblichen Einteilung als mäßig bis hoch eingestuft, bei < 3 dagegen als niedrig [156]. Die Studienkohorte umfasste insgesamt 193 Patienten (37,7 %) mit mäßig bis hoher und 319 Patienten (62,3 %) mit niedriger Komorbiditätslast. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren arterielle Hypertonie sowie chronische Herz- und Lungenerkrankungen. Es ergaben sich keine signifikante Unterschiede zu Letalität, kardiovaskulären und pulmonalen Komplikationen sowie Gesamtmorbidität nach *VATS*-Lobektomie zwischen den Patienten mit mäßig bis hoher und niedriger Komorbiditätslast (1,6 % vs. 0,6 %, $p = 0,37$; 6,2 % vs. 6,0 %, $p = 1,00$; 9,3 % vs. 8,5 %, $p = 0,75$; 24,4 % vs. 22,9 %, $p = 0,75$). Auch nach *Propensity Score Matching* zur Kontrolle auf Unterschiede in Alter, Geschlecht, *ppoFEV₁%*, *ppoDLCO%* und *ECOG*-Status (engl.: *Eastern Cooperative Oncology Group Scale*) blieben postoperative Letalität und Morbidität in beiden Gruppen immer noch vergleichbar. In den weiteren Analysen der gematchten Daten zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen einer mäßig bis hohen Komorbiditätslast und vermehrten kardiopulmonalen Komplikationen

oder Gesamtmorbidität nach *VATS*-Lobektomie (Odds-Ratio = 1,098, 95 %-CI: 0,603–2,000, $p = 0,76$; Odds-Ratio = 1,207, 95 %-CI: 0,766–1,902, $p = 0,42$).

Zusammenfassend hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass eine *VATS*-Lobektomie bei Patienten mit *NSCLC* im Frühstadium und multiplen Begleiterkrankungen sicher durchgeführt werden kann. Sofern technisch machbar, ist sie als das zu bevorzugende Operationsverfahren für diese spezielle Population zu empfehlen. Das Vorhandensein mäßig bis hoher Komorbiditätslast hat hier möglicherweise keinen Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse. Die Gründe dafür können vielseitig sein und reichen von sorgfältiger präoperativer Selektion der Patienten über Fortschritte der perioperativen Versorgung bis hin zum positiven Effekt der minimal-invasiven Operationstechnik auf das Komplikationsrisiko. Zu beachten ist außerdem, dass *CCI* als Scoring-System ursprünglich nicht für die Abschätzung des postoperativen Komplikationsrisikos entwickelt wurde [157]. Vor allem können die Gewichtungen, die manchen Begleiterkrankungen nach dem *CCI* zugeordnet sind, nicht unbedingt ihre Bedeutung für das Komplikationsrisiko einer Lungenresektion reflektieren. Angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollte sich die präoperative Risikobewertung für Patienten mit multipler Komorbidität neben den funktionellen Diagnostiken auf die Evaluation einzelner relevanter Begleiterkrankungen, vor allem von Herz, Lunge und Nieren sowie entsprechende risikominimierende Maßnahmen konzentrieren.

3.4 Refined risk stratification for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy

(dt.: Verfeinerte Risikostratifikation für *VATS*-Lobektomie oder -Segmentektomie)

Zhang R, Dippon J, Friedel G. Refined risk stratification for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy. *J Thorac Dis.* 2019;11(1):222-30. (Anlage 4)

Zur Erstellung des optimalen Behandlungskonzepts für Patienten mit *NSCLC* im Frühstadium werden die Vor- und Nachteile aller möglichen Therapieoptionen einschließlich Lungenresektion und *SBRT* abgewogen. Hierfür ist eine möglichst exakte Bewertung des Komplikationsrisikos der vorgesehenen Lungenresektion essentiell. Sie ist ebenfalls wichtig, um risikominimierende Maßnahmen frühzeitig einzuleiten. Die aktuellen Algorithmen für eine präoperative Risikoabschätzung stützen sich, wie weiter oben bzw. einleitend unter **1.3.3** erwähnt, ausschließlich auf klinische Daten aus konventioneller anatomischer Lungenresektion via Thorakotomie, also ohne die *VATS*-Lobektomie zu berücksichtigen, obwohl sie mittlerweile als das bevorzugte Operationsverfahren für solche Patienten weit verbreitet ist. Ebenfalls erwähnt wurde zuvor, dass eine Präferenz der *VATS*- gegenüber konventioneller offener Lobektomie im Wesentlichen aus ihrem geringeren Komplikationsrisiko resultiert, und die aktuelle Datenlage gezeigt hat, inwieweit dieser Vorteil besonders für Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion oder höherem Alter gilt (s. dazu unter *1.4.6.I*).

Angeichts der oben beschriebenen Umstände ist es erforderlich, die Algorithmen zur präoperativen Risikoabschätzung unter Berücksichtigung der *VATS*-Lobektomie zu verbessern. Ziel dieser Arbeit war es, die Vorhersagekraft der bekannten Prädiktoren für postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie zu evaluieren. Dazu gehören männliches Geschlecht, *ppoFEV₁%* und *ppoDLCO%*, positive Raucheranamnese, *ECOG*-Status, *ASA-PS* sowie Tumorstadium. Als ein interessantes Ergebnis haben wir in einer früheren Studie (s. **3.2**, Anlage 2) herausgefunden, dass *ASA-PS* das Risiko für postoperative Komplikationen infolge *VATS*-Lobektomie bei älteren Patienten voraussagen konnte. Mit wachsenden Datensätzen der institutionellen Datenbank über *VATS*-Lobektomie war es uns in

der vorliegenden Arbeit möglich zu prüfen, ob *ASA-PS* generell als Risikoprädiktor, also für Patienten aller Altersgruppen, gilt.

Die vorliegende retrospektive Studie erstreckt sich auf 606 Patienten, bei denen eine *VATS*-Lobektomie oder -Segmentektomie vorgenommen wurde. Postoperative Letalität, kardiopulmonale Komplikationen und Gesamtmorbidität (d. h. mindestens eine postoperative Komplikation) traten jeweils bei sechs (1,0 %), 76 (12,5 %) und 109 (18,0 %) Patienten auf. Die univariablen logistischen Regressionsanalysen belegten eine signifikante Korrelation von hochgradiger *ASA-PS* (≥ 3) mit erhöhter kardiopulmonaler Komplikationsrate und Gesamtmorbidität (Odds-Ratio = 2,096, 95 %-CI: 1,291–3,404, $p = 0,003$; Odds-Ratio = 1,944, 95 %-CI: 1,280–2,954, $p = 0,002$). In der multivariablen Regressionsanalyse erwies sich ein hochgradiger *ASA-PS* als der einzige starke Risikoprädiktor für kardiopulmonale Komplikationen und Gesamtmorbidität. Im Vergleich zu einem niedrigeren *ASA-PS* (≤ 2) erhöhte ein *ASA-PS* ≥ 3 die Wahrscheinlichkeit für kardiopulmonale Komplikationen und Gesamtmorbidität um das Doppelte (Odds-Ratio = 1,913, 95 %-CI: 1,161–3,154, $p = 0,011$; Odds-Ratio = 1,746, 95 %-CI: 1,133–2,693, $p = 0,012$). Weitere Analysen mittels *Propensity-Score*-Methoden zeigten ähnliche Ergebnisse (Odds-Ratio = 2,116, 95 %-CI: 1,252–3,577, $p = 0,005$; Odds-Ratio = 1,740, 95 %-CI: 1,095–2,765, $p = 0,019$).

ASA-PS ist eine weit verbreitete Klassifikation, die den gesamten Gesundheitszustand der Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen systemischer Erkrankungen beurteilt (Tabelle 2, Seite 37 f.). Obwohl sie regelmäßig zur Bewertung der operativen und anästhesiologischen Risiken verwendet wird, ist die Evidenzlage über *ASA-PS* als Risikoprädiktor für postoperative Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion bislang ungenügend (s. dazu 3.2). Die vorliegende Studie hat erstmalig gezeigt, dass *ASA-PS* das postoperative Komplikationsrisiko infolge *VATS*-Lobektomie vorhersagen kann. Damit gilt generell, also für Patienten aller Altersgruppen, was im vorangegangenen Abschnitt (3.2) zunächst für ältere empfohlen wurde, nämlich die frühzeitige Einbeziehung der Anästhesie bei der präoperativen Risikobewertung und Zuordnung von *ASA-PS* bei der Risikostratifizierung vor *VATS*-Lobektomie (Abbildung 11, Seite 38 f.). Sofern man *ASA-PS* an den Anfang eines Algorithmus zur präoperativen Risikoabschätzung stellt, lassen sich weiterführende Funktionsdiagnostiken zur genaueren Risikobewertung und therapeutische Maßnahmen zur Risikominimierung, vor allem bei Patienten mit *ASA-PS* ≥ 3 , frühzeitig einleiten.

In den letzten Jahren wurden zusätzlich zu herkömmlichen mehrstufigen Algorithmen verschiedene Scoring-Systeme für die präoperative Risikoabschätzung entwickelt, neben *Thoracscore* und dem *STS Database Risk Model* auch der *EuroLung Score*, den die *ESTS* neuerlich aktualisiert hat [5]. Zur Ermittlung des *EuroLung I Score*, mit dem das Risiko für kardiopulmonale Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion beurteilt werden kann, sind acht Risikofaktoren berücksichtigt: Geschlecht, Alter, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Krankheit, chronische Niereninsuffizienz, *ppoFEV₁%*, erweiterte Lungenresektion und Thorakotomie. Durch Summierung der einzelnen mit einem Gewicht von 1 bis 3 errechnet sich sodann der Score. Nach dem *EuroLung I Score* wird das geschätzte Komplikationsrisiko in sechs Klassen aufgeteilt (Abbildung 12). In einer frühen Arbeit hat der Verfasser anhand der klinischen Daten von 540 *VATS*-Lobektomien und 63 *VATS*-Segmentektomien die Validität des Scoring Systems evaluiert [158]. Dabei erwies sich der *EuroLung I Score* als prinzipiell valid zur Risikoabschätzung vor *VATS*-Lobektomie bzw. -Segmentektomie. Allerdings führte er zu einer deutlichen Überbewertung des Komplikationsrisikos bei den Patienten in höheren Risikoklassen (Abbildung 12). Angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheint eine Integration von *ASA-PS* als Risikoprädiktor zur Erhöhung der Genauigkeit des *EuroLung I Score* bei der Risikoabschätzung sinnvoll. Zukünftige Untersuchungen sind erforderlich, um diese Modifizierung zu validieren.

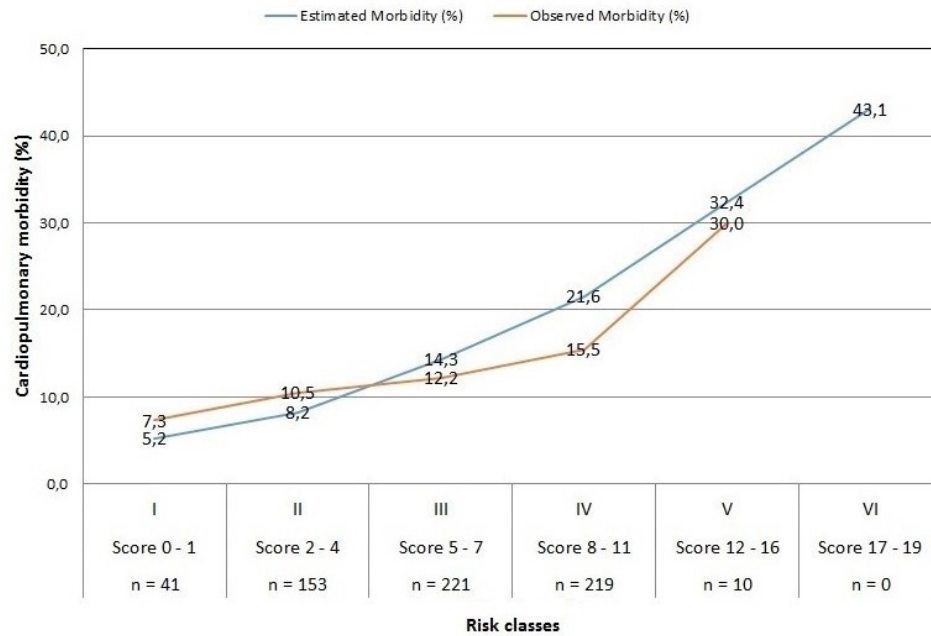


Abbildung 12: Kardiopulmonale Komplikationsrate nach VATS-Lobektomie bzw. -Segmentektomie in der Studienkohorte (gelbe Linie) [158] im Vergleich zu den geschätzten Komplikationsrisiken gemäß EuroLung1 Score (blaue Linie) [5].

3.5 Preoperative serum biomarkers predictive of major complications following thoracoscopic lobectomy

(dt.: Präoperative Serum-Biomarker zur Vorhersage kardiopulmonaler Komplikationen nach VATS-Lobektomie)

Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Boedeker E, Friedel G. Preoperative serum biomarkers predictive of major complications following thoracoscopic lobectomy: a propensity-adjusted analysis. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2019;56(2):294-300. (Anlage 5)

Ungeachtet aller positiven Auswirkungen minimal-invasiver Technik auf das Komplikationsrisiko sind Letalität und Morbidität nach VATS-Lobektomie nicht unerheblich. Die Zahlen aus unserer institutionellen Datenbank haben gezeigt, dass kardiopulmonale Komplikationen nach einer VATS-Lobektomie trotz sorgfältiger präoperativer Risikoabschätzung und Patientenselektion bei 12,5 % der Betroffenen auftraten (s. dazu 3.4, Anlage 4). Hier ist anzumerken, dass sie auch die Hauptursache für postoperative Letalität nach anatomischer Lungenresektion darstellen [13, 14]. Unser Ergebnis korrespondiert mit den groß angelegten klinischen Studien [16, 68]. So wiesen Burt und Kollgen in ihrer Analyse der Daten zu 6.574 VATS-Lobektomien aus der *STS General Thoracic Database* eine ähnliche kardiopulmonale Komplikationsrate (10,2 %) nach [16]. Dieser Umstand, im Verein mit altersbedingt zunehmenden Begleiterkrankungen und wachsenden Ansprüchen an die Sicherheit von Patienten, macht eine weitere Optimierung der präoperativen Risikoabschätzung erforderlich. Da die aktuellen Leitlinien und Algorithmen im Prinzip nur für die konventionellen anatomischen Lungenresektionen via Thorakotomie gelten, erscheinen Forschungen zu Risikoprädiktoren bei VATS-Lobektomie heutzutage besonders geboten.

Unsere Literaturrecherche hat ergeben, dass einige Serum-Biomarker wie Albumin, *C-reaktives Protein (CRP)*, Fibrinogen, *natriuretisches Peptid Typ B* (engl.: *B-type Natriuretic Peptide, BNP*), Hämoglobin und *Lactatdehydrogenase (LDH)* das Komplikationsrisiko einer Lungenresektion vorhersagen können (s. Anlage 5, supplementäres Protokoll, Seite 101-107). Während nur wenige Arbeiten auf diesem Gebiet sich mit *CRP* und Fibrinogen als Risikofaktoren befassten, liegen vergleichsweise mehr Studien über Albumin,

BNP, Hämoglobin und *LDH* vor [8, 14, 159–167, 167, 168]. In der aktuellen Literatur ist noch umstritten, ob Albumin und Hämoglobin das Risiko für Komplikationen nach Lungenresektion vorhersagen können [8, 159–161, 165, 166], wohingegen die bisherigen klinischen Studien die prädiktiven Werte von *BNP* und *LDH* übereinstimmend gezeigt haben [162–164, 167, 167, 168]. An dieser Stelle sei ergänzt, dass die genannten Arbeiten, ausgenommen zwei prospektive Studien über *BNP*, auf retrospektiven Daten beruhen und durch eine Reihe von Limitationen gekennzeichnet sind [162, 163]. Insgesamt erweist sich die aktuelle Datenlage zu diesem Thema als unzureichend. Besonders mangelhaft ist die Evidenz hinsichtlich Serum-Biomarkern als Prädiktoren für das Komplikationsrisiko bei *VATS*-Lobektomie. Daher beschäftigt sich die hier beschriebene Studie mit der Vorhersagekraft der oben stehenden Serum-Biomarker für postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie.

Wir evaluierten klinische Daten zu 626 Patienten nach *VATS*-Lobektomie oder -Segmentektomie. Postoperative Letalität, kardiopulmonale Komplikationsrate und Gesamtmorbidität (also mindestens eine postoperative Komplikation) betrugen jeweils 1,0 %, 13,1 % und 18,1 %. Über logistische Regressionsanalysen untersuchten wir die Korrelationen von Albumin, *CRP*, Hämoglobin und *LDH* als potenziellen Prädiktoren im Hinblick auf kardiopulmonale Komplikationen. Dabei waren kardiopulmonale Komplikationen mit *LDH*, aber nicht mit Albumin, *CRP* oder Hämoglobinwerten assoziiert. Nach Adjustierung für die Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, positive Raucheranamnese, *ppoFEV₁%* und *ppoDLCO%* sowie *ASA-PS* ergab die multivariable Regressionsanalyse eine signifikante Korrelation zwischen präoperativem *LDH*-Serumspiegel und kardiopulmonalen Komplikationen (Odds-Ratio = 1,008, 95 %-CI: 1,002–1,013, $p = 0,006$).

Zur Ergänzung der Regressionsanalysen wurde außerdem der Effekt von *LDH* mittels *Covariate Balancing Generalized Propensity Score (CBPS)*, einer neuartigen *Propensity-Score*-Methode, geschätzt. Im Vergleich zum gängigen *Propensity-Score-Matching (PSM)*, das sich nur auf die Untersuchung der binären Parameter beschränkt, ermöglicht *CBPS* die Analyse kontinuierlicher Parameter anhand *Propensity Score* und kann so die Selektionsbias der herkömmlichen Regressionsanalysen weitgehend minimieren [169]. Unsere Schätzungen mittels *CBPS* erbrachten ähnliche Ergebnisse zum präoperativen *LDH*-Serumspiegel als Risikoprädiktor für postoperative kardiopulmonale Komplikationen (Odds-Ratio = 1,007,

95 %-CI: 1,002–1,012, $p = 0,011$). Bei Erhöhung des präoperativen *LDH*-Serumspiegels trat eine annähernd lineare Zunahme der Wahrscheinlichkeit für kardiopulmonale Komplikationen auf (Abbildung 13). Mit jedem Anstieg des *LDH*-Spiegels um 100 U/L kam es zu einer zweifachen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie.

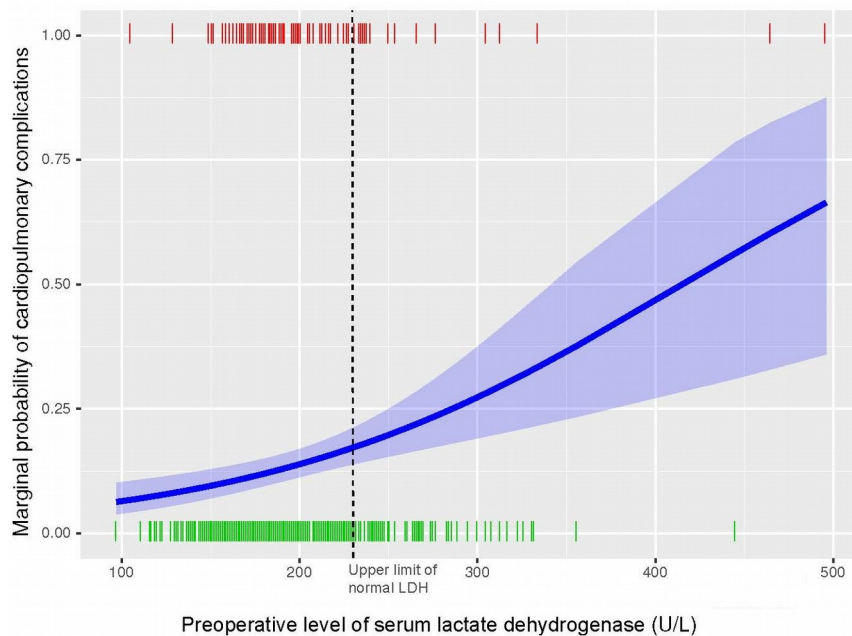


Abbildung 13: Geschätzte Wahrscheinlichkeit für kardiopulmonale Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie bei einem bestimmten präoperativen *LDH*-Serumspiegel (Anlage 5).

Bis dato ist der prädiktive Wert des präoperativen *LDH*-Spiegels für postoperative Komplikationen nach anatomischer Lungenresektion noch wenig untersucht. Eine der wesentlichen Limitationen der bereits veröffentlichten klinischen Studien zu diesem Thema ist die Dichotomisierung (Zerlegung einer Gesamtheit in zwei Klassen mithilfe eines Merkmals) des *LDH*-Spiegels als kontinuierliche Variable, zum Beispiel ≥ 230 U/L vs. < 230 U/L [170]. Ein derartiger Ansatz hat häufig den irreführenden Eindruck erweckt, die Wahrscheinlichkeit für postoperative Komplikationen nehme stark zu, sobald der präoperative *LDH*-Spiegel einen bestimmten Grenzwert überschreitet. Die statistischen Analysen der vorliegenden Studie, insbesondere die Analysen mittels *CBPS* als einer neuartigen Methode zur Effektschätzung der kontinuierlichen Variablen haben jedoch einen annähernd positiven linearen Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit für kardiopulmonale Komplikationen und dem präoperativen *LDH*-Spiegel eindeutig gezeigt.

LDH ist ein zytoplasmatisches Enzym, welches die reversible Oxidation von Laktat zu Pyruvat als letzten Schritt der anaeroben Glykolyse katalysiert [171]. *LDH* im Serum weist normalerweise auf einen Zellschaden oder Zelltod hin [171]. Eine Erhöhung des *LDH*-Spiegels im Serum kommt bei einer Reihe von Erkrankungen vor, darunter sowohl akute wie Myokardinfarkt und schwere Infektion, als auch chronische, vor allem von Nieren und Leber, außerdem disseminierte Tumore [171, 172]. In der vorliegenden Studie konnten die Ursachen für den erhöhten präoperativen *LDH*-Spiegel aufgrund fehlender Bestimmung der *LDH*-Isoenzyme nicht genau ermittelt werden. Dennoch ist es eher unwahrscheinlich, dass sie sich auf höhergradige Nieren- und Lebererkrankungen, die in der Studienkohorte nur selten (jeweils mit 2,9 % und 0,2 %) auftraten, oder auf das Lungenkarzinom im Frühstadium zurückführen lassen [173, 174]. Es gibt allerdings Hinweise, dass Serum-*LDH* ein Indikator für systemische Inflammation und Organschädigung in der Frühphase sein kann, die bei einer routinemäßigen präoperativen Untersuchung nicht nachweisbar sind [168, 170]. Um die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen erhöhtem *LDH*-Spiegel und postoperativen Komplikationen abzuklären, sind künftige Untersuchungen mit Bestimmung der *LDH*-Isoenzyme oder des *LDH*-Spiegels in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit erforderlich [171]. Die daraus resultierenden Erkenntnisse könnten wichtig sein, um risikominimierende Maßnahmen, zum Beispiel die Verabreichung anti-inflammatorischer Wirkstoffe zur Verbesserung der Zellviabilität rechtzeitig vor einer Lungenresektion zu veranlassen [175, 176].

Insgesamt hat die vorliegende Arbeit erstmalig gezeigt, dass *LDH* als einfach verfügbarer Serum-Biomarker kardiopulmonale Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie vorhersagen kann. Zwecks genauerer Risikostratifizierung ist daher zu empfehlen, eine frühzeitige Bestimmung des *LDH*-Serumspiegels in den Prozess der präoperativen Risikoabschätzung vor anatomischer Lungenresektion einzubeziehen. Auf diese Weise lassen sich weiterführende Funktionsdiagnostiken und risikominimierende Maßnahmen bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko frühzeitig einleiten. Ähnlich wie *ASA-PS* kann auch *LDH* als ergänzender Risikofaktor in den *EuroLung1 Score* (s. dazu 3.4, Seite 45 f.) integriert werden, der in seiner aktuellen Version das Komplikationsrisiko für *VATS*-Lobektomie bei Patienten mit höheren Risikoklassen überschätzt. Alsdann sind weitere prospektive klinische Studien notwendig, um die Validität des solcheart ergänzten Scores zu erforschen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Habilitationsschrift ist eine Zusammenfassung meiner Forschungsarbeiten über die präoperative Risikoabschätzung bei anatomischen Lungenresektionen des modernen Zeitalters, in dem sich die *VATS*-Lobektomie als das zu bevorzugende Operationsverfahren für *NSCLC* im Frühstadium etabliert hat. Im Zentrum der Arbeiten stand die Evaluation der bekannten und potenziellen Risikoprädiktoren für postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie. Die Notwendigkeit dieser Untersuchungen resultierte aus der Tatsache, dass eine akkurate Risikoabschätzung vor Lungenresektionen die Grundlage für ein individuell abgestimmtes Therapiekonzept bildet. Meine Forschungen sind insofern ebenfalls von Bedeutung, als sich, wie zuvor mehrfach erwähnt, die aktuellen Leitlinien für präoperative Risikoabschätzung ausschließlich auf klinische Daten über konventionelle offene anatomische Lungenresektionen stützen und so möglicherweise das Komplikationsrisiko jener Patienten überbewerten, die sich einer *VATS*-Lobektomie unterziehen.

Die erste Arbeit dazu (s. 3.1) befasste sich mit dem prädiktiven Wert von *ppoFEV₁%* und *ppoDLCO%*, wobei beide Parameter als valide Prädiktoren für das postoperative Komplikationsrisiko sowohl nach konventioneller offener als auch nach *VATS*-Lobektomie gezeigt werden konnten. Eine zweite Studie (s. 3.2) nahm ältere Patienten nach dem Eingriff in den Fokus. Dabei ergab sich *ASA-PS* als ein unabhängiger Risikoprädiktor für postoperative Komplikationen in diesem speziellen Patientenkollektiv. Außerdem wurde via *Propensity-Score*-Analysen eine deutlich höhere Anfälligkeit für pulmonale Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie bei älteren Männern gegenüber Frauen festgestellt. Eine dritte Arbeit (s. 3.3) untersuchte den Einfluss der gesamten Komorbiditätslast, gemessen anhand *CCI*, auf das Komplikationsrisiko für das minimal-invasive Operationsverfahren. Wir fanden heraus, dass eine höhere Komorbiditätslast nicht mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie einhergeht. Auf der Basis wachsender Datensätze der institutionellen Datenbank wurde eine weitere Studie (s. 3.4) zur Überprüfung der Vorhersagekraft aller bekannten Risikoprädiktoren einschließlich *ASA-PS* für jene Patienten vorgenommen, welche sich einer *VATS*-Lobektomie unterzogen. Hierbei erwies sich *ASA-PS* als ein unabhängiger Risikoprädiktor im Hinblick auf die Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie. Im Vergleich zu einem niedrigeren *ASA-PS* (≤ 2) wurde eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen und eine

erhöhte Gesamtmorbidität nach dem Eingriff bei einem *ASA-PS* ≥ 3 beobachtet. Die Vorhersagekraft von *ASA-PS* gilt nicht nur für ältere Patienten (s. 3.2), sondern generell, also für Patienten aller Altersgruppen. Des Weiteren hat meine Arbeit (s. 3.5) erstmalig den prädiktiven Wert der Serum-*LDH* als eines einfach verfügbaren Laborparameters für kardiopulmonale Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie nahegelegt. Bei Erhöhung des präoperativen *LDH*-Serumspiegels trat eine annähernd lineare Zunahme der Wahrscheinlichkeit für kardiopulmonale Komplikationen auf.

Zu den Stärken der in dieser Habilitationsschrift kurz umrissenen Studien gehört unter anderem die Anwendung der *Propensity-Score*-Methoden zur Effektschätzung der Risikoprädiktoren. Bis heute stellt das multiple Regressionsmodell die Standardmethode zur Adjustierung klinischer Merkmale im Sinne potenziell konfundierter Variablen bei der Untersuchung der Vorhersagekraft von Risikoprädiktoren für Lungenresektionen dar. Als eine der wesentlichen Limitationen dieses Analyseverfahrens gilt das hohe Selektionsbias, welches wegen der fehlenden Möglichkeit gleichmäßiger Verteilung aller konfundierten Variablen auf die Untersuchungs- und Kontrollgruppe unvermeidbar ist. Infolgedessen wird der Vorhersagewert unter Zuhilfenahme dieser Methode immer noch geschätzt, selbst wenn sich klinische Merkmale wie Alter, Geschlecht, Lungenfunktion und Tumorstadium in den beiden Gruppen extrem unterscheiden [177]. Um das durch die erwähnte ungleichmäßige Verteilung klinischer Merkmale bedingte Selektionsbias weitgehend zu minimieren und eine kausale Aussage über die Vorhersagekraft der Risikoprädiktoren zu ermöglichen, wurde zur Analyse in unseren klinischen Studien auf die *Propensity-Score*-Methoden zurückgegriffen. Dadurch konnte ein expliziter Ausgleich zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe bezüglich der relevanten klinischen Merkmale anhand geschätzter Wahrscheinlichkeit für einzelne Patienten hinsichtlich ihrer Zugehörigkeit zu den beiden Gruppen (*Propensity Score*) erreicht werden [177]. Für die kausalen Analysen der binären Risikoprädiktoren wie *ASA-PS* (> 2 vs. ≤ 2), Komorbiditätslast (*CCI* ≥ 3 vs. < 3) und Geschlecht kamen in unseren Studien zur Berücksichtigung des *Propensity Score* das *Propensity-Score-Matching* (*PSM*) und *Inverse Probability of Treatment Weighting* (*IPTW*) zum Einsatz [178]. Demgegenüber verwendeten wir den *Covariate Balancing Generalized Propensity Score* (*CBPS*) für die Analyse des präoperativen *LDH*-Serumspiegels als eine kontinuierliche Variable [169].

In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur haben die hier vorgelegten klinischen Studien ergeben, dass postoperative Komplikationen nach *VATS*-Lobektomie trotz sorgfältiger präoperativer Evaluation und der positiven Auswirkungen minimal-invasiver Operationstechnik auf das Komplikationsrisiko nicht unerheblich sind [16, 68]. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit für eine weitere Verbesserung der präoperativen Risikoabschätzung bei Patienten mit *NSCLC* im Frühstadium. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten weisen darauf hin, dass die dazu genutzten aktuellen Algorithmen mit *ppoFEV₁%* und *ppoDLCO%* als Grundlagen auch für Patienten gültig sind, die sich einer *VATS*-Lobektomie unterziehen (s. 3.1). Bei Patienten mit *ppoFEV₁%* oder *ppoDLCO%* zwischen 40 und 60 scheint jedoch eine weiterführende Funktionsdiagnostik, welche für die Evaluation der funktionellen Operabilität gemäß den aktuellen Leitlinien noch erforderlich ist, aufgrund des geringen Komplikationsrisikos einer *VATS*-Lobektomie nicht unbedingt notwendig zu sein. Darüber hinaus sollte sich die präoperative Risikobewertung für Patienten mit multipler Komorbidität eher auf die Evaluation einzelner relevanter Begleiterkrankungen, vor allem von Herz, Lunge und Nieren, statt auf die gesamte Komorbiditätslast konzentrieren (s. 3.3).

Außerdem haben unsere Studienergebnisse die Empfehlung für *ASA-PS* und präoperativen *LDH*-Serumspiegel als unabhängige Risikoprädiktoren für *VATS*-Lobektomie ausgesprochen (s. 3.2, 3.4, 3.5). Weitere Untersuchungen sind angezeigt, um die Möglichkeit einer Integration dieser beiden Prädiktoren in den Algorithmus einer Risikostratifizierung zu prüfen. So erscheint es bei Patienten mit *NSCLC* im Frühstadium denkbar, die Zuordnung von *ASA-PS* und Bestimmung des präoperativen *LDH*-Serumspiegels an den Anfang eines Algorithmus zur präoperativen Risikoabschätzung zu stellen, wodurch weiterführende Funktionsdiagnostiken zur genaueren Risikobewertung frühzeitig vorgenommen werden könnten. Bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko lässt sich zum Beispiel eine Prähabilitation mit strukturierten Trainingsprogrammen und nutritiver Unterstützung rechtzeitig beginnen, um die körperliche Funktion der Patienten in eine bestmögliche Ausgangslage vor der Lungenoperation zu bringen [144]. Außerdem können *ASA-PS* und *LDH* auch zu einer Weiterentwicklung der Scoring-Systeme für präoperative Risikoabschätzung wie *EuroLung1 Score* (s. dazu 3.4, Seite 45 f.) beitragen. Ein wesentlicher Vorteil des *EuroLung1 Score* gegenüber herkömmlichen Algorithmen zur präoperativen Risikoabschätzung ist der Einbezug von Risikoprädiktoren wie Alter, Komorbidität und

minimal-invasiven Operationsverfahren. Darüber hinaus entfallen hierbei aufwändige Belastungsuntersuchungen wie etwa die Spiroergometrie. Allerdings bestehen hinsichtlich der klinischen Anwendung des *EuroLungI Score* noch Einschränkungen, weil bei Patienten mit *VATS*-Lobektomie das Risiko für postoperative kardiopulmonale Komplikationen überschätzt wird [158]. Mit Berücksichtigung von *ASA-PS* und *LDH* als zusätzlichen Risikofaktoren des Scoring-Systems könnte die Genauigkeit des *EuroLungI Score* in der präoperativen Risikoabschätzung verbessert werden.

Neuerlich hat der Einsatz von maschinellem Lernen bei der präoperativen Risikoabschätzung zunehmende Aufmerksamkeit gewonnen [8, 179]. Die Triebfeder dieser Entwicklung liegt in der wachsenden Erkenntnis darüber, dass der Einfluss einzelner Risikoprädiktoren auf das postoperative Komplikationsrisiko häufig nicht-linear ist [180]. Allerdings stützen sich die aktuellen Algorithmen überwiegend auf Risikomodelle, die ein lineares Verhältnis voraussetzen. Im Gegensatz dazu kann maschinelles Lernen wie *Classification and Regression Trees*, *Support Vector Machines* und *Artificial Neural Network* als neue Klassifikationstechnik komplexe, nicht-lineare Funktionen verarbeiten [179, 180]. Künftige Studien mit umfangreichen, validen klinischen Daten werden die Anwendbarkeit dieser neuen Methoden prüfen und zur weiteren Optimierung der präoperativen Risikoabschätzung vor anatomischer Lungenresektion beitragen.

5 Anlagen

5.1 Anlage 1

Zhang R, Lee SM, Wigfield C, Vigneswaran WT, Ferguson MK. Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(5):1761-7.

Lung Function Predicts Pulmonary Complications Regardless of the Surgical Approach

Ruoyu Zhang, MD, Sang Mee Lee, PhD, Chris Wigfield, MD, Wickii T. Vigneswaran, MD, and Mark K. Ferguson, MD

Section of Thoracic, Cardiac, Transplant and Vascular Surgery, Department of Surgery, Hannover Medical School, Hannover, Germany; and Department of Public Health Sciences and Section of Cardiac and Thoracic Surgery, Department of Surgery, University of Chicago, Chicago, Illinois

Background. Although postoperative predicted forced expiratory volume in the first second and diffusing capacity of lung (ppoFEV₁% and ppoDLCO%, respectively) have been identified as independent predictors of postoperative pulmonary complications after open lobectomy, it has been suggested that their predictive abilities may not extend to patients undergoing minimally invasive lobectomy.

Methods. We evaluated outcomes in 805 patients undergoing isolated lobectomy through open (n = 585) or minimally invasive approaches (n = 220) using a prospective database. Demographic and physiologic data were extracted and compared with complications classified as pulmonary, cardiac, other, mortality, and any.

Results. Patients included 428 women and 377 men; mean age was 65.0 years. Minimally invasive patients were older (66.6 versus 64.3 years, $p = 0.006$), had better ppoFEV₁% (71.5% versus 65.6%, $p < 0.001$) and performance status (0.1 94.1% versus 88.4%, $p = 0.017$), and less

often underwent induction therapy (0.5% versus 4.8%, $p = 0.003$). Pulmonary and other complications were less common after minimally invasive lobectomy (3.6% versus 10.4%, $p = 0.0034$; 8.6% versus 15.8%, $p = 0.008$). Operative mortality occurred in 1.4% of minimally invasive patients and 3.9% of open patients ($p = 0.075$). Pulmonary complication incidence was related to predicted postoperative lung function for both minimally invasive and open approaches. On multivariate analysis with stratification for stage, ppoFEV₁% and ppoDLCO% were predictive of pulmonary complications for both minimally invasive and open approaches.

Conclusions. Our results suggest that the predictive abilities of ppoFEV₁% and ppoDLCO% are retained for minimally invasive lobectomy and can be used to estimate the risk of pulmonary complications.

(Ann Thorac Surg 2015;99:1761–7)

© 2015 by The Society of Thoracic Surgeons

Accurate prediction of the risk of postoperative complications after major lung resection is crucial to optimize therapeutic strategies for lung cancer patients, particularly in the era of multimodality therapy and advanced nonsurgical treatment options. Lung function, including forced expiratory volume in the first second expressed as a percent predicted (FEV₁%) and diffusing capacity for carbon monoxide expressed as a percent predicted (DLCO%)—and especially their predicted postoperative values (ppoFEV₁% and ppoDLCO%)—have been widely used as independent predictors of risk, especially the risk of postoperative pulmonary complications [1, 2]. Current risk assessment algorithms including these parameters are based on clinical data obtained primarily from open lung resections [2, 3].

In the last decade, minimally invasive thoracic surgery approaches, especially video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy and to some extent robotic-assisted

VATS, have been increasingly used for treating early stage non-small cell lung cancer. These approaches provide at least equal oncologic efficacy and long-term outcomes in comparison with open lobectomy [4–6]. Because of its minimally invasive nature, VATS lobectomy is associated with better preservation of lung function in the postoperative period [7–9]. This advantage might result in a change in the prognostic impact of risk algorithms that utilize pulmonary function to predict postoperative outcomes of lung resections performed using minimally invasive techniques. In a case-control study of patients with impaired lung function, FEV₁% and DLCO% were predictive of pulmonary complication when lobectomy was performed through thoracotomy but not through a minimally invasive approach [10].

In the present study, we reviewed our institutional database to assess the predictive ability of ppoFEV₁% and ppoDLCO% for complications after minimally invasive lobectomy and compared this to their predictive ability for open lobectomies.

Patients and Methods

A retrospective study was performed using the prospective database of the thoracic surgery service at University of Chicago Medicine. All patients undergoing elective

Accepted for publication Jan 6, 2015.

Presented at the Sixty-first Annual Meeting of the Southern Thoracic Surgical Association, Tucson, AZ, Nov 5–8, 2014.

Address correspondence to Dr Ferguson, Department of Surgery, Section of Cardiac and Thoracic Surgery, University of Chicago Medicine, 5841 S Maryland Ave, MC 5040, Chicago, IL 60637; e-mail: mferguso@surgeary.bsd.uchicago.edu.

isolated lobectomy for cancer or benign disease from 1994 through 2013 were included and were divided into two groups according to the ultimate surgical approach: open thoracotomy and minimally invasive (either VATS or robotic-assisted VATS). This study was approved by the Institutional Review Board, and specific patient consent was waived.

Predicted postoperative lung function determinants (ppoFEV₁% and ppoDLCO%) were calculated using the functional segment technique or, when available, using results of quantitative perfusion scans. Staging was performed according to the American Joint Committee on Cancer 7th edition manual [11]. Stage was reported based on the final histopathologic findings after lobectomy in patients who did not undergo preoperative induction therapy. In patients undergoing induction therapy and subsequent lobectomy, the preoperative clinical stage was reported.

In our institution, VATS lobectomy is performed using a three-port approach, including a 4-cm anterolateral access incision without rib spreading and with visualization only through the monitor. Lobar vessels and the bronchus are individually ligated. Hilar and mediastinal lymph nodes are dissected. Since 2010, the da Vinci Surgical Robotic System (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) has been used for minimally invasive lobectomies using a three-arm or four-arm approach in a manner similar to that used for VATS lobectomy; patients are selected for this approach based on availability of the robot.

Operative mortality was defined as death during hospitalization for lung resection or within 30 days of resection. Postoperative complications were classified as

pulmonary, cardiac, other, and any. Pulmonary morbidity was defined as pneumonia, atelectasis requiring bronchoscopy, adult respiratory distress syndrome, initial ventilator support more than 24 hours, reintubation, and tracheostomy. Cardiovascular morbidity was defined as acute myocardial infarction based on electrocardiographic or biochemical findings, pulmonary embolism, congestive heart failure, and atrial or ventricular arrhythmia requiring intervention. All other major postoperative complications that occurred during hospitalization for lung resection were defined as "other complications." "Any complication" was defined as the occurrence of any major postoperative complication including mortality.

Categorical variables were expressed as percentages and evaluated with χ^2 or Fisher's exact test. Continuous data were presented as mean $\pm$ SD and were compared using the two-sample Student *t* test. The ppoFEV₁% and ppoDLCO% along with the tumor stage were entered into multivariate logistic regression analysis to estimate their stage-adjusted relationship to postoperative morbidity. Inclusion of more variables in the model was not considered appropriate given the size of the dataset and the incidence of complications. Statistical significance was declared if *p* less than 0.05. All statistical analyses were performed using SPSS, version 16.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL).

Results

From 1994 through 2013, 805 patients underwent isolated lobectomy. There were 428 women and 377 men with a mean age of 65 years. An open thoracotomy approach

Table 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics

Variable	Minimally Invasive (n = 220) ^a	Open (n = 585) ^a	<i>p</i> Value
Age, years	66.6 $\pm$ 9.9	64.3 $\pm$ 10.9	0.006
Male	86 (39.1)	291 (49.7)	0.007
Body mass index, kg/m ²	27.6 $\pm$ 6.6	27.6 $\pm$ 5.8	0.991
Diabetes mellitus	38 (17.3)	97 (16.6)	0.823
Hypertension	119 (54.1)	292 (50)	0.301
Coronary artery disease	44 (20.1)	125 (21.4)	0.693
Cerebrovascular disease	7 (3.2)	4 (0.7)	0.006
Induction therapy	1 (0.5)	28 (4.8)	0.003
Performance status 0, 1	207 (94.1)	510 (88.4)	0.017
Never smoker	32 (14.6)	73 (12.5)	0.443
FEV ₁ %	89.9 $\pm$ 22.8	82.2 $\pm$ 22.6	<0.001
ppoFEV ₁ %	71.5 $\pm$ 18.6	65.6 $\pm$ 18.5	<0.001
DLCO%	86.0 $\pm$ 22.8	82.6 $\pm$ 23.1	0.066
ppoDLCO%	68.4 $\pm$ 18.7	65.8 $\pm$ 18.7	0.086
Disease/stage			<0.001
Benign	2 (1.0)	59 (10.1)	
Stage 0-1	177 (80.5)	335 (57.3)	
Stage 2-3	40 (18.2)	181 (20.9)	
Stage 4	1 (0.5)	10 (1.7)	

^a Value or number affected (%).

DLCO% = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide expressed as percent of predicted; expressed as percent of predicted; ppo = predicted postoperative.

FEV₁% = forced expiratory volume in the first second

Table 2. Postoperative Outcomes

Outcomes	Minimally Invasive (n = 220)	Open (n = 585)	p Value
Pulmonary complication	8 (3.6)	61 (10.4)	0.003
Cardiovascular complication	31 (14.1)	68 (11.6)	0.407
Cardiopulmonary complication	36 (16.4)	95 (16.2)	0.966
Other complication	19 (8.6)	92 (15.8)	0.013
Mortality	3 (1.4)	23 (3.9)	0.075
Any complication	45 (20.5)	147 (25.2)	0.192

Values are n (%).

was applied in 585 patients, whereas a minimally invasive approach was used in 220 patients, including VATS (198) and robotic techniques (22). Patient demographics and clinical characteristics are listed in Table 1. The patients in the minimally invasive group were older, were more likely to be female, had more early stage disease, had better FEV₁%, ppoFEV₁%, and performance status, and underwent induction therapy less often. Patients in the open group more often had benign disease.

The perioperative outcomes are listed in Table 2. No statistically significant differences in overall postoperative morbidity and mortality were found between the two groups. Pulmonary complications and other complications were significantly less common in the minimally invasive group.

The incidence of pulmonary complications was related to ppoFEV₁% and ppoDLCO% for both minimally invasive and open approaches ($p = 0.014$ for ppoFEV₁% through open approach; $p = 0.005$ for ppoDLCO% through open approach; numbers were insufficient for statistical comparisons for minimally invasive approaches; Fig 1). Cumulative pulmonary and overall complications are illustrated in Figures 2 and 3. Few complications occurred for ppoFEV₁% and ppoDLCO% values above 100. Below that value, there was an increasing rate of complications relative to change in lung function until values of about 40 were reached. Below values of 40, the rate of complications tapered off, resulting in a sigmoid-shaped curve. That is best seen for open procedures, but the curves appear to be similarly shaped and positioned for both open and minimally invasive approaches and for both ppoFEV₁% and ppoDLCO% metrics.

Univariate logistic regression demonstrated that ppoFEV₁% and ppoDLCO% were significant predictors of pulmonary complications and overall morbidity for both minimally invasive and open approaches (Table 3). On multivariate analysis with stratification for cancer stage, ppoFEV₁% and ppoDLCO% were strongly predictive of pulmonary complications regardless of the surgical approach (Table 4). Overall morbidity for both operative approaches was significantly associated with ppoFEV₁% and was significantly associated with ppoDLCO% for minimally invasive approaches; ppoDLCO% did not reach statistical significance for overall complications for open approaches. For every 1% decrease in ppoFEV₁%, the odds of pulmonary complication increased by 5% in patients undergoing a minimally invasive approach and by 3% in patients undergoing an open approach. For ppoDLCO%, every 1% decrease was associated with a 6% and a 2% increase in the odds of pulmonary complications in patients undergoing minimally invasive and open approaches, respectively.

Comment

Risk assessment is important in identifying patients who are at increased odds for mortality and morbidity after major lung resection. The FEV₁%, DLCO%, and their predicted postoperative values are among the most useful predictors of postoperative pulmonary complications [3, 12, 13]. Their predictive ability was established almost exclusively from datasets of patients undergoing open

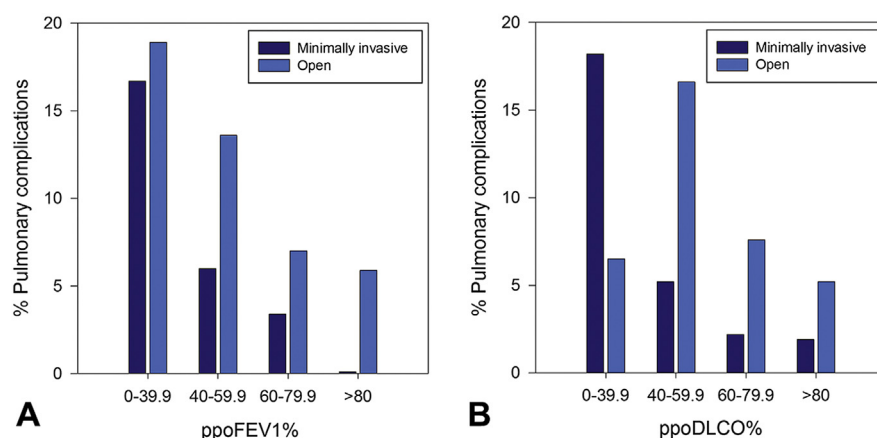
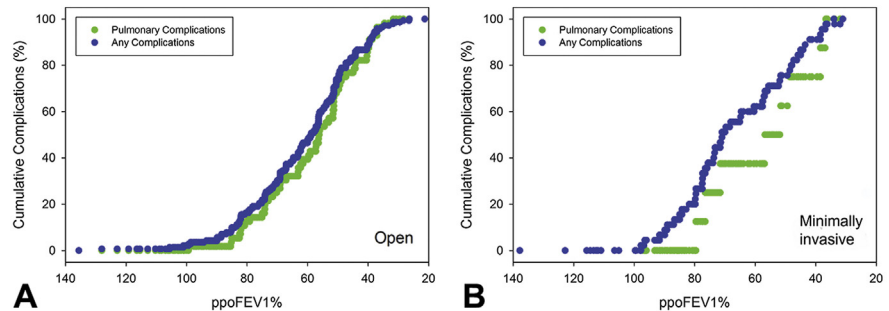


Fig 1. The incidence of pulmonary complications according to surgical approach—minimally invasive (dark blue bars) or open (light blue bars)—for categories of predicted postoperative values of (A) forced expiratory volume in 1 second as percent of predicted (ppoFEV₁%) and (B) diffusing capacity of lung for carbon monoxide as percent of predicted (ppoDLCO%).

Fig 2. Cumulative incidence of pulmonary complications (green) and any complications (blue) according to predicted post-operative value of forced expiratory volume in 1 second as percent of predicted (ppoFEV₁%) for (A) open approach and (B) minimally invasive approach.



lung resections [1-3, 13]. In the last decade, minimally invasive approaches, especially VATS lobectomy, have been increasingly used for treatment of early stage non-small cell lung cancer and have achieved at least equal oncologic efficacy and long-term outcomes in comparison with open lobectomy [5, 6, 14]. Large propensity-matched studies have shown that VATS lobectomy is associated with fewer pulmonary complications than open lobectomy [14-16]. That may result in part because pulmonary function is better preserved after VATS lobectomy than after open lobectomy in the early postoperative period [7-9].

It has been suggested that the established physiologic predictors of adverse outcomes after lung resection might be unreliable when lobectomy is performed by a minimally invasive approach, especially in higher risk patients [10, 16]. Berry and colleagues [10] reviewed postoperative outcomes in 340 lung cancer patients with impaired pulmonary function ($FEV_1\%$ or $DLCO\% \leq 60$) who underwent open or VATS lobectomy. They found that $FEV_1\%$ and $DLCO\%$ were predictive of pulmonary complications when lobectomy was performed through thoracotomy but not through thoracoscopy. They postulated that this difference could be attributed to VATS lobectomy being associated with better preservation of pulmonary function and less trauma to the chest wall. This finding raised important questions regarding the utility of using standard physiologic evaluation algorithms for patients undergoing VATS rather than open lobectomy. Accordingly, we used our institutional database to further explore the relationship of predicted

postoperative pulmonary function to outcomes after VATS lobectomy.

We found that the incidence of pulmonary complications was significantly lower among patients undergoing minimally invasive lobectomy compared with open resection, as has been reported by others [14-16]. That may be a result of patient selection, patient fitness for surgery, and the proposed advantages of preserved lung function and chest wall mechanics in the early postoperative period [8, 9, 17].

The most important finding of our study was that ppoFEV₁% and ppoDLCO% were highly predictive of pulmonary and overall morbidity after lobectomy regardless of whether the operation was performed by thoracotomy or was minimally invasively. That our results confirm the predictive ability of ppoFEV₁% and ppoDLCO% for open lobectomy is not surprising, as this finding has been previously reported by our group using a portion of the dataset used in this study. What is important is that these lung function determinants also predict adverse outcomes when applied to patients undergoing a minimally invasive approach to lobectomy.

There are several possible reasons why our results differ from those of Berry and others. They investigated high-risk patients rather than a more inclusive patient cohort, which resulted in a smaller dataset that may have precluded identification of important outcome relationships. We have previously demonstrated that the association of adverse outcomes with predicted postoperative pulmonary function is not confined to high-risk patients, but appears to encompass the entire

Fig 3. Cumulative incidence of pulmonary complications (green) and any complications (blue) according to predicted post-operative value of diffusing capacity of lung for carbon monoxide as percent of predicted (ppoDLCO%) for (A) open approach and (B) minimally invasive approach.

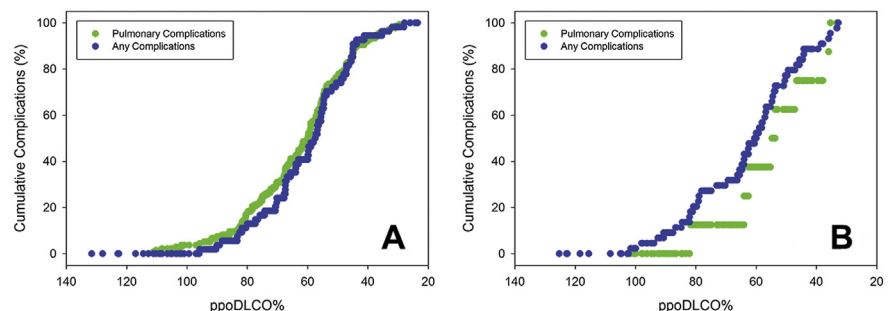


Table 3. Univariate Logistic Regression Analysis of Outcomes

Outcomes	Minimally Invasive			Open		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Pulmonary complication						
ppoFEV ₁ %	0.95	0.91–0.99	0.033	0.97	0.96–0.99	0.002
ppoDLCO%	0.95	0.90–0.99	0.033	0.98	0.96–1.00	0.017
Cardiac complication						
ppoFEV ₁ %	0.98	0.95–1.00	0.024	0.99	0.97–1.00	0.083
ppoDLCO%	0.99	0.96–1.01	0.198	0.99	0.98–1.01	0.311
Other complication						
ppoFEV ₁ %	0.99	0.97–1.02	0.694	0.98	0.97–1.00	0.008
ppoDLCO%	0.97	0.94–0.99	0.028	0.99	0.98–1.00	0.126
Any complication						
ppoFEV ₁ %	0.98	0.96–1.00	0.035	0.98	0.97–0.99	0.003
ppoDLCO%	0.98	0.96–1.00	0.025	0.99	0.98–1.00	0.032
Mortality						
ppoFEV ₁ %	0.99	0.93–1.05	0.757	1.00	0.97–1.02	0.726
ppoDLCO%	0.95	0.87–1.02	0.202	0.98	0.96–1.01	0.152

CI = confidence interval; OR = odds ratio; ppoDLCO% = predicted postoperative diffusing capacity for carbon monoxide expressed as percent of normal; ppoFEV₁% = predicted postoperative forced expiratory volume in the first second expressed as percent of normal.

spectrum of lung function [1, 13]. Failure to include all patients at potential risk may have limited the findings in their study. Finally, Berry and colleagues used preoperative values for their investigation, whereas our study used predicted postoperative values, which have been demonstrated to have better correlation with adverse outcomes after major lung resection [3, 18, 19]. Others have reported that the predictive relationships between preoperative lung function and outcomes after major lung resection held regardless of the approach to resection for higher risk patients [20].

There is ongoing debate about the safety of lung resection in high-risk patients. Several studies have demonstrated that, in carefully selected patients, outcomes for lobectomy are acceptable and not dramatically different than for average risk patients [21–23]. Patient selection is likely the most important element in producing these results. The findings may also be due to the proposed lung volume reduction effect in patients with heterogeneous emphysema focused in the resected lobe or to benefits from muscle sparing or minimally invasive approaches to the lung resection. Interestingly, our data

Table 4. Multivariate Logistic Regression Analysis of Outcomes

Outcomes	Minimally Invasive			Open		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Pulmonary complication						
ppoFEV ₁ %	0.95	0.91–0.99	0.030	0.97	0.96–0.99	0.004
ppoDLCO%	0.94	0.89–0.99	0.027	0.98	0.96–1.00	0.016
Cardiac complication						
ppoFEV ₁ %	0.98	0.95–1.00	0.024	0.99	0.97–1.00	0.088
ppoDLCO%	0.99	0.96–1.01	0.196	1.00	0.98–1.01	0.537
Other complication						
ppoFEV ₁ %	1.00	0.97–1.02	0.707	0.98	0.97–1.00	0.017
ppoDLCO%	0.97	0.94–1.00	0.031	0.99	0.98–1.01	0.254
Any complication						
ppoFEV ₁ %	0.98	0.96–1.00	0.036	0.98	0.97–1.00	0.006
ppoDLCO%	0.98	0.96–1.00	0.025	0.99	0.98–1.00	0.095
Mortality						
ppoFEV ₁ %	0.99	0.93–1.05	0.761	1.00	0.97–1.02	0.932
ppoDLCO%	0.95	0.87–1.02	0.202	0.99	0.96–1.01	0.310

CI = confidence interval; OR = odds ratio; ppoDLCO% = predicted postoperative diffusing capacity for carbon monoxide expressed as percent of normal; ppoFEV₁% = predicted postoperative forced expiratory volume in the first second expressed as percent of normal.

demonstrated evidence for a decrease in the rate of complications for predicted postoperative function for patients traditionally thought to be in the high-risk range—either ppoFEV₁ or ppoDLCO less than 40% of predicted. That is almost certainly a result of careful patient selection. In addition, the actual postoperative function in these higher risk patients is likely poorly correlated with predicted postoperative function—actual postoperative function has been shown to be higher, on average, than predicted in this group. Estimates of postoperative lung function in this range using the functional segment technique are generally conceded to be inaccurate [24–26]. More information is needed about the accuracy of quantitative computed tomography in calculating regional postoperative lung function, which has the potential to substantially improve our estimates of postoperative lung function and thus potentially our estimates of postoperative risk [27].

There are potential limitations to the present study, including the inherent bias of a single institution retrospective study. Most open lobectomies were performed in the first decade of the study, whereas VATS and robotic approaches were routinely used in more recent years. That might introduce bias due to the use of different selection criteria for surgical approaches and perioperative management.

In conclusion, our results suggest that ppoFEV₁% and ppoDLCO% remain powerful predictors of pulmonary and overall complications after lobectomy regardless of surgical approaches. Lung function determinants can be used to estimate the risk of pulmonary and overall complications in patients undergoing minimally invasive approaches.

This work was funded by the Donald J. Ferguson, MD, Surgical Research Fund.

References

1. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1158–65.
2. Brunelli A. Algorithm for functional evaluation of lung resection candidates: time for reappraisal? *Respiration* 2009;78:117–8.
3. 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(Suppl):e166–90.
4. D'Amico TA, Niland J, Mamet R, et al. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:226–32.
5. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:11–8.
6. Su S, Scott WJ, Allen MS, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:747–52.
7. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;72:362–5.
8. 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;37:1209–14.
9. Seok Y, Jheon S, Cho S. Serial changes in pulmonary function after video-assisted thoracic surgery lobectomy in lung cancer patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:133–9.
10. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1044–52.
11. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
12. Poonyagariyagorn H, Mazzone PJ. Lung cancer: preoperative pulmonary evaluation of the lung resection candidate. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:271–84.
13. Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1297–302.
14. 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;139:366–78.
15. Park HS, Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW. Impact of hospital volume of thoracoscopic lobectomy on primary lung cancer outcomes. *Ann Thorac Surg* 2012;93:372–9.
16. Boffa DJ, Dhamija A, Kosinski AS, et al. Fewer complications result from a video-assisted approach to anatomic resection of clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:637–43.
17. Garzon JC, Ng CS, Sihoe AD, et al. Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1996–2003.
18. 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.
19. Ferguson MK, Watson S, Johnson E, Vigneswaran WT. Predicted postoperative lung function is associated with all-cause long-term mortality after major lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:660–4.
20. Ceppa DP, Kosinski AS, Berry MF, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: a Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *Ann Surg* 2012;256:487–93.
21. Kachare S, Dexter EU, Nwogu C, Demmy TL, Yendamuri S. Perioperative outcomes of thoracoscopic anatomic resections in patients with limited pulmonary reserve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:459–62.
22. Paul S, Andrews WG, Nasar A, et al. Outcomes of lobectomy in patients with severely compromised lung function (predicted postoperative diffusing capacity of the lung for carbon monoxide % $\leq$ 40%). *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:616–21.
23. Wang W, Xu Z, Xiong X, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 3):253–9.
24. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg* 2002;74: 999–1003.
25. 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;30:644–8.

26. 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;32:783-6.
27. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, et al. State-of-the-art radiological techniques improve the assessment of postoperative lung function in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2011;77:97-104.

DISCUSSION

DR MITCHELL MAGEE (Dallas, TX): Mark, can you draw conclusions from your data to give you a floor below which you would go for a predicted postoperative value for video-assisted thoracic surgery (VATS) versus open? Would you be more inclined to go lower in a predicted postoperative pulmonary function patient if you were going to approach them through VATS?

DR FERGUSON: I think VATS gives you a little bit better margin of safety. Our dataset may not be large enough to demonstrate a difference in survival, but that may be the deciding point ultimately. But there is still a relatively low mortality rate for either approach. We have been talking about cutoff values since at least the late 1980s, and I don't think there is a specific cutoff value that I would recommend for either approach. It is always an individualized decision based on the surgeon's impression of risk and the patient's willingness to accept risk.

DR ROBERT J. CERFOLIO (Birmingham, AL): Mine is more of a comment, and then I would like to get your comments on the comment. There are a lot of young, talented general thoracic surgeons here, and there is a recurring and important theme in this meeting this year. We have world experts presenting data on the very topic that made them famous. We have Richard Freeman talking about stents; we have you, the world's expert on DLCO, talking about DLCO; Tom Watson, a world expert on the esophagus, talking about the esophagus. And so I think it is a great lesson for the younger surgeons to see—to hit one specific area and really become an expert in that niche, and then you are recognized an expert by patients, by your hospital, by industry, by your colleagues, and by our societies. I don't think it pigeonholes you, because it gives you the chance to also branch out and do other things.

But I would love to hear your comments on the pluses and minuses of continued research in one area. I see it as an incredible advantage and a lesson to young general thoracic surgeons. So what do you think about that, and how do you view further delving into the expertise of these areas as a career growth for our younger, especially academic, surgeons of which there are so many here? Thank you.

DR FERGUSON: So you are talking about career development?

DR CERFOLIO: Yes.

DR FERGUSON: In general, my comment is I am not interested in one-off topics for scientific investigations. So if you are planning an investigation, plan the next three or four or five steps ahead so you know how to build on the results that you produce. But also I don't feel it's appropriate to limit yourself, I think as you pointed out, to one area, but you can be involved in several

areas with the same approach, and it does sometimes require a fair amount of flexibility and a lot of support staff and so on. Maybe I'm known as a DLCO guy, but I don't think of myself as that.

DR MARK ONAITIS (Durham, NC): You lumped all pulmonary complications together. How many of those were pneumonias?

DR FERGUSON: The vast majority.

DR ONAITIS: So many of them were just patients who needed a therapeutic bronchoscopy?

DR FERGUSON: We hardly ever use therapeutic bronchoscopy, just a diagnosis of pneumonia with a pulmonary infiltrate, fever, and the requirement for antibiotics. That's probably 80% of the pulmonary complications.

DR TRAVES CRABTREE (St. Louis, MO): Dr Ferguson, I know you are not just a DLCO guy. All the work you have done in terms of looking at how we predict risk in these patients is, I think, a great body of work.

So what do we do with this? Do we now say, well, we're not going to operate on these patients? My feeling is we have this presentation and we know these patients are higher risk, but all we have really looked at as surgeons is the numerator, and we are missing that denominator of patients who we are turning away. If we are attempting to use these data to decide who should get surgery and who should get nonoperative therapy, should we also potentially include risk in the patients who we turn away so that we can complete this evaluation?

DR FERGUSON: Yes, I agree, it is important to keep track of the denominator, and I confess that we don't do a very good job of that at our institution. This paper is really about whether you can use pulmonary function to assess risk in VATS resection, but it is not really about overall assessment of risk.

I think the concept going forward is to have objective assessments. You guys are working on frailty, we're working on frailty, we're going to start work on sarcopenia. Hopefully, the technology of computed tomography scanning will improve sufficiently that we will get automated estimates of subcutaneous fat, visceral fat, muscle volume and ratios for those, as well as quantitative regional assessment of emphysema, and those will be additional objective scores that we can use to assess risk in patients.

So I think we are missing out on some of the technological opportunities that we have and are just looking a little bit more carefully at our patients' performance status and things of that sort right now. There is a lot of room for improvement.

5.2 Anlage 2

Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Hansen M, Boedeker E, Friedel G. American Society of Anesthesiologists physical status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(5):973-979.

Cite this article as: Zhang R, Kyriass T, Dippon J, Hansen M, Boedeker E, Friedel G. American Society of Anesthesiologists physical status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:973–9.

American Society of Anesthesiologists physical status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy

Ruoyu Zhang^{a,*}, Thomas Kyriass^a, Jürgen Dippon^b, Matthias Hansen^c, Enole Boedeker^a and Godehard Friedel^a

^a Department of Thoracic Surgery, Center for Pneumology and Thoracic Surgery, Chest Hospital Schillerhoehe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Teaching Hospital of the University of Tuebingen, Stuttgart, Germany

^b Institute of Stochastics and Applications, Department of Mathematics, University Stuttgart, Stuttgart, Germany

^c Department of Anesthesia, Chest Hospital Schillerhoehe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Teaching Hospital of the University of Tuebingen, Stuttgart, Germany

* Corresponding author. Department of Thoracic Surgery, Center for Pneumology and Thoracic Surgery, Schillerhoehe Hospital, Solitudestrasse 18, Stuttgart/Gerlingen, Germany. Tel: +49-7156-2037731; fax: +49-7156-2032024; e-mail: ruoyu.zhang@klinik-schillerhoehe.de (R. Zhang).

Received 5 April 2017; received in revised form 6 November 2017; accepted 12 November 2017

Abstract

OBJECTIVES: Accurate risk assessments are particularly important for elderly patients being considered for lobectomy. Considering the positive effects of the thoracoscopic approach on postoperative outcomes, we sought to review the reliability of the established risk factors for elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy.

METHODS: From January 2009 to March 2016, 441 patients in our institution underwent thoracoscopic lobectomy for early-stage lung cancer. Clinical outcomes were compared between elderly (>70 years, $n = 176$) and younger patients ($n = 265$).

RESULTS: There was no significant difference in postoperative mortality and morbidity between elderly and younger patients. In the regression analyses restricted to elderly patients, American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS) was the single strong predictor of postoperative morbidity. The odds of pulmonary and cardiopulmonary complications increased nearly 6- and 3-fold, respectively, in those with ASA-PS Grade 3 compared with patients with ASA-PS Grade <3. Additionally, male gender was found to have a possible causal effect of pulmonary complication in elderly patients. After confounder adjustment using propensity score matching, the generalized linear mixed model revealed more than an 8-fold increase in the odds of pulmonary complications in elderly men compared with elderly women. To check the robustness of the above-mentioned finding, inverse probability of treatment weighting was used as an alternative analysis indicating a weaker but still substantively significant effect of male gender, with an odds ratio >3.

CONCLUSIONS: Our results suggest that ASA-PS is a strong predictor of morbidity among elderly patients considered for thoracoscopic lobectomy. Compared with elderly women, elderly men are particularly prone to postoperative pulmonary complications.

Keywords: Elderly • Risk assessment • American Society of Anesthesiologists physical status • Lung resection • Minimally invasive thoracic surgery • Outcomes

INTRODUCTION

The number of elderly patients with early-stage lung cancer is expected to increase rapidly because of the current demographic trends [1]. Increased age is associated with impaired respiratory performance and a greater burden of comorbidities [2, 3]. These age-related changes in turn cause a higher risk of postoperative mortality and morbidity following major lung resection [4, 5]. Moreover, elderly patients have limited physiological reserve to cope with the increased stress associated with postoperative complications [6]. Thus, an accurate preoperative risk assessment and careful patient selection are particularly important for this special patient population.

Thoracoscopic lobectomy has been widely adopted in the past decade and is currently the recommended surgical approach for the treatment of early-stage lung cancer. Cumulative evidence

has demonstrated that relative to thoracotomy, thoracoscopic lobectomy results in reduced postoperative mortality and morbidity, particularly in high-risk patients, e.g. those with impaired pulmonary function or older age [5, 7, 8]. In fact, a propensity score-matched study found a 6-fold decrease in the odds of morbidity in elderly patients after thoracoscopic lobectomy compared with an open approach [5]. Accordingly, there is growing interest in the application of this minimally invasive procedure in elderly patients. This development has also raised the important question of the validity of previously published risk assessment models, which are based on clinical data primarily obtained from open lung resections [9]. Given the positive effects of the thoracoscopic approach on postoperative outcomes, it is reasonable to speculate that the magnitude and the impact of established morbidity predictors may be altered in elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy.

In this study, we reviewed our institutional database regarding thoracoscopic major lung resection and explored the relationships between established predictors and postoperative complications following thoracoscopic lobectomy in elderly patients with early-stage lung cancer.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective study was performed using our institutional database, which includes retrospective data on thoracoscopic major lung resections from 2009 to 2014 and prospective data thereafter. All adult patients undergoing thoracoscopic lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer were included in this study. Patients older than 70 years were considered elderly, because the age of 70 is usually considered the lower boundary of senescence [10]. In fact, organ dysfunction and comorbid conditions increase sharply after this age [3]. We compared the clinical outcomes of elderly patients with those of younger patients. This study was approved by the local institutional review board, and specific patient consent was waived.

All patients received computed tomography and positron emission tomography scans as well as brain magnetic resonance imaging to screen for regional and distal metastases. Patients with suspected mediastinal nodal metastases underwent endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration or transcervical mediastinoscopy. Intensive assessment of clinical history, physiological evaluation and laboratory tests were obtained in all patients prior to surgery. Performance status of patients was considered marginal or poor for an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale ≥ 2 . The predicted postoperative value of forced expiratory volume in 1 s expressed as the percent

predicted (ppoFEV₁%) and the diffusing capacity of the lung expressed as the percent predicted (ppoDLCO%) were calculated using the functional segment technique; in this technique, preoperative FEV₁% or DLCO% was multiplied by the fraction of the functional lung segments expected to remain after lobectomy [9]. All patients with preoperative lung function testing that demonstrated impaired pulmonary function (ppoFEV₁% or ppoDLCO% <40) were submitted to a stair-climbing test or cardiopulmonary exercise testing (cycle ergometry) as additional risk stratification measures prior to lobectomy. When the performance of the patients on the stair-climbing test was not satisfactory, cycle ergometry was indicated to determine their eligibility. A maximum oxygen consumption greater than 10 ml/kg/min or 35% of predicted was considered sufficient for lobectomy.

Comorbidity was assessed using the Charlson comorbidity index (CCI). In this study, we adopted an updated version of the CCI that encompassed 23 medical conditions, which are summarized in Table 1 [11]. Compared with the original version, the updated version includes 4 more comorbid conditions including hypertension, depression, use of warfarin and skin ulcers/cellulitis and was found to better predict health outcomes in previous analyses of data from the national population health surveys [12]. Because the lung cancer patients involved in this study underwent thoracoscopic lobectomies with a curative intent, lung cancer was not scored as a malignancy, in accordance with previous reports. Additionally, modifications were made to score coronary artery disease and myocardial infarction together with a value of 1. Moderate or severe comorbidity was indicated when the CCI score was ≥ 3 .

All cases were preoperatively reviewed by our multidisciplinary lung oncology team, which includes oncologists, respiratory physicians, radiologists, pathologists, nuclear medicine physicians

Table 1: Charlson comorbidity index and prevalence of comorbid conditions

Score	Condition	Elderly patients (n = 176) Affected, n (%)	Younger patients (n = 265) Affected, n (%)	P-value
1	Coronary artery disease/myocardial infarction	39 (22.2)	35 (13.2)	0.010
	Congestive heart failure	29 (16.5)	18 (6.8)	0.001
	COPD/asthma	52 (29.5)	97 (36.6)	0.15
	Hypertension	118 (67.0)	128 (48.3)	0.001
	Peripheral vascular disease	29 (16.5)	23 (8.7)	0.016
	Mild liver disease	3 (1.7)	5 (1.9)	1.00
	Cerebrovascular disease	22 (12.5)	24 (9.1)	0.27
	Connective tissue disease	2 (1.1)	7 (2.6)	0.33
	Diabetes without end-organ damage	37 (21.0)	25 (9.4)	0.001
	Dementia	0	0	
	Depression	5 (2.9)	9 (3.4)	1.00
	Ulcer disease	12 (6.8)	13 (4.9)	0.41
	Takes warfarin	17 (9.7)	8 (3.0)	0.005
	Hemiplegia	1 (0.6)	1 (0.4)	1.00
2	Moderate-to-severe renal disease	8 (4.5)	5 (1.9)	0.15
	Diabetes with end-organ damage	2 (1.1)	0	0.16
	Any prior tumour (within 5 years of the diagnosis) ^a	27 (15.3)	32 (12.1)	0.32
	Skin ulcers/cellulitis	0	0	
	Leukaemia	0	1 (0.4)	1.00
	Lymphoma	6 (3.4)	3 (1.1)	0.17
3	Moderate-to-severe liver disease	0	1 (0.4)	1.00
6	Metastatic solid tumour	2 (1.1)	0	0.16
	HIV/AIDS	0	0	

^aExcept basal cell skin carcinoma.

AIDS: acquired immune deficiency syndrome; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HIV: human immunodeficiency virus.

and thoracic surgeons. As a measure of overall health status, the American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS) was determined by the responsible anaesthesiologists for all patients prior to surgery according to the modern version [13]. Lung cancer staging was performed according to the American Joint Committee on Cancer seventh edition manual [14]. Pathological stage was reported based on the final histopathological findings after lobectomy and radical mediastinal lymph node dissection.

In our institution, thoracoscopic lobectomy is performed using a 3-port approach, including a 3-cm anterolateral access incision in the fourth intercostal space without rib spreading and with visualization through the monitor only. Lobar vessels and the bronchus are individually ligated, and the hilar and the mediastinal lymph nodes are dissected.

Mortality was defined as death during hospitalization for thoracoscopic lobectomy or within 30 days of the operation. Postoperative complications were defined according to the Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons (STS/ESTS) joint standardization of variable definitions and terminology [15]. Pulmonary complications included pneumonia, atelectasis requiring bronchoscopy, adult respiratory distress syndrome, initial ventilator support >48 h and unplanned reintubation or tracheotomy. Cardiovascular complications were defined as acute myocardial infarction, pulmonary embolism and atrial or ventricular arrhythmia requiring intervention. All other adverse events including postoperative bleeding, wound infection, recurrent laryngeal nerve injury, bronchopleural fistula and other relevant events were defined as 'other major complications'. Although postoperative bleeding and recurrent laryngeal nerve injury result mostly from technical complications, we considered them to be other major complications because they are commonly associated with other serious adverse events. Overall morbidity was defined as the occurrence of any major complication including mortality.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as percentages and were evaluated with the Fisher's exact test. Continuous data were presented as the median and interquartile range and were compared using the Wilcoxon rank-sum test. Logistic regression analyses were performed to explore the relationships between established risk factors and postoperative complications in elderly patients. The variables included were gender (male), ppoFEV₁%, ppoDLCO%, CCI score (3 vs <3), ECOG performance status (≥2 vs <2) and ASA-PS scale (3 vs <3). While ppoFEV₁% and ppoDLCO% were modelled as continuous variables, the remaining variables were modelled as binary categorical variables. To evaluate the causal effect of gender on postoperative pulmonary complications in elderly patients, the nearest neighbour propensity score matching with replacement was used to establish male and female elderly patients with balanced demographics and clinical characteristics. To estimate the size of the causal effect, generalized linear mixed model with random effects was fitted. Because matching might introduce a dependency structure, each male patient together with all of his matched female counterparts were considered as an individual group and associated with a random intercept in the logistic regression model. To account for the fact that a male patient could be matched to more than 1 female patient, the reciprocal number of this male patient's

drawings was used as a weight, whenever this male patient occurred in the matched data set. To evaluate the robustness of the above approach, propensity score adjustment using inverse probability of treatment weighting was performed. In this method, a weight was calculated for each subject that was equal to the inverse of the estimated probability of receiving the treatment (gender) that was actually received, conditionally on the observed covariates. These weights were then incorporated into a logistic regression model to estimate the effect of gender on the outcome variable [16]. Statistical significance was determined by a *P*-value <0.05. Propensity score matching and analysis using generalized linear mixed model, as well as inverse probability of treatment weighting, were conducted using R Project for Statistical Computing, version 3.3.3, along with R package 'MatchIt' version 2.4-22, 'lme4' version 1.1-13 and 'ipw' 1.0-11 [17-20]. The other statistical analyses were performed using SPSS, version 16.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

From 2009 through March 2016, 441 patients underwent thoracoscopic lobectomy for clinical early-stage non-small-cell lung cancer at our institution. There were 191 women and 250 men, with a median age of 68 (61-74) years. In 12 (2.7%) patients, the thoracoscopic approach had to be converted to open thoracotomy to complete the lobectomy. Impaired pulmonary function (ppoFEV₁% or ppoDLCO% <40) was observed in 113 patients in the entire cohort. Of these patients, 49 underwent cycle ergometry with maximum oxygen consumption measurements ranging from 10.9 to 27.0 ml/kg/min (43.0-162.0%). Pathological analysis indicated Stage I in 341 (77.3%) patients, Stage II in 67 (15.2%) patients and Stage III in 33 (7.5%) patients.

Of the included patients, 176 were elderly and 265 were younger. Patient demographics and clinical characteristics are provided in Table 2. Compared with younger patients, elderly patients were more likely to be men. Moderate or severe comorbidity (CCI ≥3) and severe systemic disease (ASA-PS Grade 3) were more likely in elderly patients. No patients had an ASA-PS scale >3. The incidences of each comorbid condition are summarized in Table 1. The most common comorbid conditions were hypertension and chronic pulmonary disease, followed by cardiac disease and diabetes without end-organ damage. Two patients had a history of metastatic solid tumour: 1 patient with breast cancer and solitary cerebellar metastasis and the other with prostate cancer and a bony metastasis. Both patients received treatment with a curative intent and were disease-free from prior tumours. Compared with younger patients, elderly patients were more likely to have hypertension, diabetes and cardiovascular disease.

Four postoperative deaths (0.9%) occurred in the entire patient cohort. Three patients died from postoperative pneumonia, while 1 patient developed bronchopleural fistula, followed by multiple organ failure and died on postoperative Day 12. Postoperative pulmonary and cardiovascular complications and overall morbidity occurred in 36 (8.2%), 24 (5.4%) and 105 (23.8%) patients, respectively. The rates of postoperative complications including mortality in both groups are depicted in Table 3. Elderly patients had higher postoperative complication rates than younger patients. However, these differences did not reach statistical significance. There was a trend towards a higher pulmonary complication rate in elderly patients (*P* = 0.052). In the univariable

Table 2: Patient demographics and clinical characteristics

Variables	Elderly patients (n = 176) Affected	Younger patients (n = 265) Affected	P-value
Age (years), median (IQR)	76.0 (73.0–80.0)	62.0 (56.0–67.0)	<0.001
Male, n (%)	111 (63.1)	139 (52.5)	0.031
Overweight (BMI ≥ 25 kg/m ²), n (%)	77 (43.8)	126 (47.5)	0.44
Smoker, n (%)	120 (68.2)	203 (76.7)	0.12
CCI ≥ 3 , n (%)	97 (55.1)	107 (40.4)	0.003
ASA-PS Grade 3, n (%)	93 (52.8)	75 (28.3)	<0.001
ECOG ≥ 2 , n (%)	3 (1.7)	6 (2.3)	1.00
FEV ₁ %, median (IQR)	72.9 (64.7–80.2)	73.6 (64.0–80.8)	0.65
ppoFEV ₁ %, median (IQR)	58.1 (51.3–67.3)	58.0 (51.6–65.8)	0.66
DLCO%, median (IQR)	64.5 (54.5–79.1)	64.8 (50.5–79.1)	0.77
ppoDLCO%, median (IQR)	51.3 (43.7–63.2)	50.8 (39.6–63.7)	1.00
Pathological stage, n (%)			0.29
I	136 (77.3)	205 (77.4)	
II	29 (16.5)	38 (14.4)	
III	11 (6.3)	22 (8.3)	

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists physical status; BMI: body mass index; CCI: Charlson comorbidity index; DLCO%: diffusing capacity of lung expressed as percent predicted; IQR: interquartile range; ppo: predicted postoperative; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FEV₁%, forced expiratory volume in 1 s expressed as percent predicted.

Table 3: Surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy in elderly and younger patients

Outcomes	Elderly patients (n = 176) Affected, n (%)	Younger patients (n = 265) Affected, n (%)	P-value
Postoperative mortality	3 (1.7)	1 (0.4)	0.31
Pulmonary complications	20 (11.4)	16 (6.0)	0.052
Pneumonia	16 (9.1)	12 (4.5)	0.072
Atelectasis requiring bronchoscopy	4 (2.3)	3 (1.1)	0.45
Adult respiratory distress syndrome	3 (1.7)	2 (0.8)	0.39
Initial ventilator support >48 h	4 (2.3)	2 (0.8)	0.22
Unplanned reintubation or tracheotomy	9 (5.1)	4 (1.5)	0.041
Cardiovascular complications	13 (7.4)	11 (4.2)	0.20
Acute myocardial infarction	1 (0.6)	1 (0.4)	1.00
Pulmonary embolism	0	0	–
Atrial arrhythmia	10 (5.7)	10 (3.8)	0.359
Ventricular arrhythmia	3 (1.7)	1 (0.4)	0.307
Other major complications	29 (16.5)	35 (13.2)	0.34
Postoperative bleeding	4 (2.3)	6 (2.3)	0.70
Wound infection	0	1 (0.4)	1.00
Recurrent laryngeal nerve injury	5 (2.8)	3 (1.1)	0.28
Bronchopleural fistula	2 (1.1)	6 (2.3)	0.49
Other relevant events	21 (11.9)	24 (9.1)	0.34
Overall morbidity	47 (26.7)	58 (21.9)	0.26

logistic regression analyses restricted to elderly patients, postoperative complications were not related to ppoFEV₁%, ppoDLCO%, moderate or severe comorbidity (CCI ≥ 3) or worse performance status (ECOG ≥ 2 , Table 4). In contrast, more than a 6-fold increase in the odds of pulmonary complications was observed in elderly male patients compared with their female counterparts. In addition, the ASA-PS was the only strong predictor of pulmonary and cardiopulmonary complication rates and overall morbidity. Compared with patients with ASA-PS Grade <3, the odds of pulmonary and cardiopulmonary complications increased nearly 6-fold and 3-fold, respectively, in those with an ASA-PS Grade 3. Because of the limited postoperative adverse events and concern about misleading results, multivariable logistic regression analysis was not performed.

To further explore the causal effect of gender on postoperative pulmonary complications in elderly patients, propensity score matching was used to identify male and female elderly patients with balanced demographics and clinical characteristics. Of the 176 elderly patients, there were 111 men and 65 women. Compared with elderly women, elderly men had significantly lower ppoDLCO% values and were significantly more likely to have a history of smoking and moderate or severe comorbidity (Table 5). Additionally, there was a moderate trend towards a lower ppoFEV₁% and a higher incidence of overweight in elderly male patients. Accordingly, propensity scores were assessed using a multivariable logistic regression model, which included overweight (body mass index ≥ 25 kg/m² vs <25 kg/m²), history of smoking, ppoFEV₁%, ppoDLCO%, CCI (≥ 3 vs <3) and pathological

Table 4: Results of univariable logistic regression analyses of established risk factors for postoperative complications in elderly patients ($n = 176$)

	Pulmonary complication			Cardiopulmonary complication			Overall morbidity		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Gender (male)	6.663	1.513–29.355	0.012	1.965	0.796–4.850	0.14	1.121	0.570–2.203	0.74
ppoFEV ₁ %	0.976	0.937–1.016	0.24	0.996	0.962–1.030	0.79	0.979	0.951–1.007	0.14
ppoDLCO%	0.974	0.939–1.011	0.17	0.980	0.949–1.012	0.21	0.977	0.951–1.003	0.09
CCI ≥ 3	2.052	0.750–5.616	0.16	1.772	0.748–4.198	0.19	1.138	0.580–2.233	0.71
ECOG ≥ 2	4.053	0.351–46.837	0.26	2.827	0.247–32.31	0.40	1.380	0.122–15.587	0.79
ASA-PS Grade 3	5.965	1.680–21.174	0.006	2.975	1.187–7.454	0.020	2.378	1.176–4.808	0.016

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists physical status; CCI: Charlson comorbidity index; CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; OR: odds ratio; ppoDLCO%: predicted postoperative diffusing capacity of lung expressed as percent predicted; ppoFEV₁%: predicted postoperative forced expiratory volume in 1 s expressed as percent predicted.

Table 5: Demographic and clinical characteristics of unmatched elderly patients ($n = 176$), stratified by gender

Variables	Male elderly ($n = 111$) Affected	Female elderly ($n = 65$) Affected	P-value
Age (years), median (IQR)	75.0 (73.0–79.0)	76.0 (73.0–80.0)	0.83
Overweight (BMI ≥ 25), n (%)	55 (49.5)	22 (33.8)	0.059
Smoker, n (%)	92 (82.9)	28 (43.0)	<0.001
CCI ≥ 3 , n (%)	70 (63.1)	27 (41.5)	0.007
ECOG ≥ 2 , n (%)	3 (2.7)	0	0.30
ppoFEV ₁ %, median (IQR)	57.8 (50.6–62.8)	59.8 (54.1–69.8)	0.069
ppoDLCO%, median (IQR)	48.7 (39.6–59.2)	55.3 (45.8–65.4)	0.031
Advanced pathologic stage, n (%)	8 (7.2)	6 (9.2)	0.77

BMI: body mass index; CCI: Charlson comorbidity index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ppoDLCO%: predicted postoperative diffusing capacity of lung expressed as a percent predicted; ppoFEV₁%: predicted postoperative forced expiratory volume in the 1 s expressed as percent predicted.

Table 6: Demographic and clinical characteristics of matched elderly patients ($n = 94$), stratified by gender

Variables	Male elderly ($n = 29$) Affected	Female elderly ($n = 65$) Affected	P-value
Age (years), median (IQR)	76.0 (73.0–78.0)	76.0 (73.0–80.0)	0.82
Overweight (BMI ≥ 25 kg/m ²), n (%)	12 (41.4)	22 (33.8)	0.50
Smoker, n (%)	18 (62.1)	28 (43.0)	0.12
CCI ≥ 3 , n (%)	16 (55.2)	27 (41.5)	0.27
ECOG ≥ 2	0	0	
ppoFEV ₁ %, median (IQR)	59.2 (52.1–67.7)	59.8 (54.2–69.8)	0.75
ppoDLCO%, median (IQR)	48.3 (44.6–63.4)	55.3 (45.8–65.4)	0.36
Advanced pathological stage, n (%)	2 (6.9)	6 (9.2)	1.00

BMI: body mass index; CCI: Charlson comorbidity index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IQR: interquartile range; ppoDLCO%: predicted postoperative diffusing capacity of lung expressed as percent predicted; ppoFEV₁%: predicted postoperative forced expiratory volume in 1 s expressed as percent predicted.

stage (advanced vs early). Because of very different distribution of propensity scores in 2 groups, the nearest neighbour propensity score matching with replacement was performed. The matching established 2 well-balanced groups consisting of 29 male and 65 female elderly patients (Table 6). After the matching process, the pulmonary complication rate was significantly higher in elderly male patients than in their female counterparts (20.7% vs 3.1%, $P = 0.010$). Our analysis of matched data using generalized linear mixed model indicated that male gender was associated with more than an 8-fold increase in the odds of pulmonary complications [odds ratio (OR) 8.591, 95% confidence interval 1.284–57.456; $P = 0.027$]. To evaluate the robustness of the above-mentioned results, we additionally performed propensity score adjustment using inverse probability of treatment weighting, which revealed more than a 3-fold increase in the odds of pulmonary complications in elderly male patients compared with

elderly female patients (OR 3.290, 95% confidence interval 1.531–7.738, $P = 0.004$).

COMMENTS

The proportion of elderly patients with lung cancer increases as the population ages. Compared with younger patients, elderly patients are more likely to have higher comorbidity burden and worse physical status; these trends were reflected in our analyses of preoperative clinical characteristics. Despite the exposure to these risk factors, thoracoscopic lobectomy resulted in low mortality and reasonable morbidity in our elderly patient cohort. Our data support those of previously reported smaller series, which indicated that thoracoscopic lobectomy is safe and justifiable for elderly patients with early-stage lung cancer [21, 22].

Although an increasing amount of evidence has demonstrated the positive effect of thoracoscopic lobectomy on the postoperative outcomes of elderly patients, the authors believe that the favourable outcomes in our elderly patient cohort were also attributable to the thorough risk assessment and careful patient selection performed before surgery. Indeed, both ppoFEV₁% and ppoDLCO% in the elderly patients were comparable to those of their younger counterparts. In addition, the majority of our elderly patients presented with a good preoperative performance status (ECOG <2). Careful patient selection is one of the most important responsibilities of a surgeon and is particularly important when the patients are old and present with relevant comorbidities [23]. However, from a statistical perspective, our data were affected by substantial selection bias, which may explain why ppoFEV₁%, ppoDLCO% and ECOG performance status were not related to postoperative complications.

Interestingly, we found that the ASA-PS was a strong predictor of postoperative adverse outcomes following thoracoscopic lobectomy in elderly patients. Compared with elderly patients with an ASA-PS Grade <3, those with an ASA-PS Grade 3 had approximately 6-fold and 3-fold greater odds of pulmonary and cardiopulmonary complications, respectively. The ASA-PS is a classification system that assesses a patient's overall health status and degree of sickness. This scale has been widely used by anaesthesiologists to estimate the operative and anaesthesiological risk. Despite the inherent subjectivity of this scoring system, the predictive ability of the ASA-PS for postoperative complications has been extensively studied and validated in a number of clinical studies. A recent large study involving over 2.3 million patients demonstrated that the ASA-PS has strong, independent associations with postoperative mortality and morbidity [24]. To date, limited data exist regarding the ASA-PS as a predictor of morbidity after major lung resection. Only a few prospective studies have identified the ASA-PS as an independent risk factor for postoperative atrial fibrillation and pulmonary complications following open lung resection [25, 26]. Notably, the ASA-PS scale has rarely been considered in the risk assessment process prior to major lung resection thus far. Similar to many other centres, in our institution, the ASA-PS was assigned by the responsible anaesthesiologist 1 day before the scheduled surgery. This information was usually not available when the treatment decision was made in our multidisciplinary lung oncology team meeting. Moreover, most lung cancer patients were counselled on the treatment options and risks prior to the anaesthesiologist's determination of the ASA-PS scale. Based on our findings, assignment of the ASA-PS scale is recommended to be integrated into the preoperative risk assessment for elderly patients who are being considered for thoracoscopic lobectomy. Due to the possible inter-rater inconsistency, especially in assigning Grades 2 (mild systemic disease) and 3 (severe systemic disease), elderly patients with ASA-PS Grade ≥2 should consult senior anaesthesiologists as early as possible. We believe that incorporating the ASA-PS will enable more accurate preoperative risk assessments and will facilitate decision-making for this frail patient population.

As a normal part of ageing, elderly patients experience a series of respiratory changes in terms of central regulation, chest wall dynamics, parenchymal elasticity and gas exchange [2]. This decline in respiratory performance, especially the reduced efficiency in mucociliary transport and the weakening of respiratory muscles, predisposes elderly patients to postoperative pulmonary complications. Notably, the physiological stress caused by postoperative complications is generally poorly tolerated by elderly patients [6].

Because of its minimally invasive nature, thoracoscopic lobectomy is associated with less pain and better preservation of lung function in the initial postoperative period. These advantages then enable improved deep breathing and early expectoration and ambulation in the postoperative period, which are crucial for elderly patients [27]. Accordingly, elderly patients seem to be among the greatest beneficiaries of thoracoscopic lobectomy [28]. Nevertheless, in this study, we found that there was a trend towards a higher pulmonary complication rate in elderly patients when compared with their younger counterparts. With a large enough sample size, the difference in pulmonary complication rates between elderly and younger patients may become significant. More importantly, our analysis of propensity-matched data using generalized linear mixed model revealed more than an 8-fold increase in the odds of pulmonary complications for elderly male patients compared with their female counterparts. Interestingly, the alternative analysis using inverse probability of treatment weighting showed a lower OR for pulmonary complication (3.290). However, it is fairly difficult to determine where the discrepancy in the results of the 2 different approaches for causal effect analysis originated from. While propensity score matching with replacement yielded samples with well-balanced baseline characteristics and hence reduced the bias, this advantage was at the cost of a higher variance because of the smaller sample size. The inverse probability of treatment weighting using propensity score, on the other hand, used all data sets and weighted each subject based on propensity score to control for imbalance. This advantage was reflected in the narrower confidence interval for OR in our analysis. However, this approach might have exaggerated the importance of the patients with very low propensity score [29]. Nevertheless, both the analysis of propensity-matched data using generalized linear mixed model and the estimation using inverse probability of treatment weighting indicated a significant effect of male gender on postoperative pulmonary complication in elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy. Our findings again highlight the importance of early postoperative pulmonary care and close monitoring of elderly patients undergoing major lung resection, particularly elderly men.

Limitations

This study has certain limitations. As mentioned above, the thorough risk assessment and careful patient selection prior to surgery may have caused substantial selection bias. The inherent bias of retrospective data was also of concern. The clinical data on thoracoscopic lobectomies were prospectively evaluated only in and after 2015. Therefore, it is possible that some postoperative adverse events were undisclosed in patients undergoing thoracoscopic lobectomy from 2009 through 2014. Additionally, our results were based on data from a single institution, which may not fully reflect other clinical scenarios. Thus, the general applicability of the findings to other institutions is debatable. Similar studies in other institutions or multicentre studies are warranted to confirm and generalize our findings. Despite the imperfect data, our results may help improve preoperative risk assessments and optimize perioperative management of elderly patients with early-stage lung cancer.

CONCLUSION

In conclusion, our results suggest that thoracoscopic lobectomy is safe for appropriately selected elderly patients with early-stage

lung cancer. The ASA-PS is a strong predictor of morbidity in elderly patients being considered for thoracoscopic lobectomy. Early involvement of anaesthesiologists in the preoperative risk assessment is recommended to obtain more accurate risk stratifications in this frail patient population. Close monitoring and early postoperative pulmonary care are particularly important for elderly male patients who are more prone to postoperative pulmonary complications than their female counterparts.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014;149:1244–53.
- [2] Heerdt PM, Park BJ. The emerging role of minimally invasive surgical techniques for the treatment of lung malignancy in the elderly. *Thorac Surg Clin* 2009;19:345–51.
- [3] Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leigh NB, Winton TL *et al.* Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol* 2008;26:54–9.
- [4] Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J *et al.* Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:654–8.
- [5] Berry MF, Hanna J, Tong BC, Burfeind WR, Harpole DH, D'amico TA *et al.* Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1093–9.
- [6] Rosenthal RA. *Principles and Practice of Geriatric Surgery*, 2nd edn. Berlin: Springer, 2011, 361.
- [7] Zhang R, Ferguson MK. Video-assisted versus open lobectomy in patients with compromised lung function: a literature review and meta-analysis. *PloS One* 2015;10:e0124512.
- [8] Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, Onaitis MW, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:19–28.
- [9] 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:e166S–90S.
- [10] Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000;36:1741–54.
- [11] Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008;61:1234–40.
- [12] Witt EA, Goren A. A comparison of the utility of variants of the Charlson comorbidity index (CCI) in predicting patient-reported health outcomes: Abstract in International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2014. *Value Health* 2014;17:A194.
- [13] American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> (15 February 2017, date last accessed).
- [14] American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. American Joint Committee on Cancer, 7th edn. New York: Springer, 2010.
- [15] Fernandez FG, Falcoz PE, Kozower BD, Salati M, Wright CD, Brunelli A. The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery databases: joint standardization of variable definitions and terminology. *Ann Thorac Surg* 2015;99:368–76.
- [16] Hernan MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:578–86.
- [17] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org> (21 November 2017, date last accessed).
- [18] Ho D, Imai K, King G, Stuart E. MatchIt: nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *J Stat Soft* 2011;42:1–28.
- [19] Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Soft* 2015;67:48.
- [20] van der Wal WM, Geskus RB. ipw: an R package for inverse probability weighting. *J Stat Soft* 2011;43:1–23.
- [21] Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ *et al.* Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85:231–5.
- [22] McVay CL, Pickens A, Fuller C, Houck W, McKenna R Jr. VATS anatomic pulmonary resection in octogenarians. *Am Surg* 2005;71:791–3.
- [23] Ramesh HS, Boase T, Audisio RA. Risk assessment for cancer surgery in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2006;1:221–7.
- [24] Hackett NJ, Oliveira GS. D, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg* 2015;18:184–90.
- [25] Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB *et al.* Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010;65:815–8.
- [26] Ciszewski P, Tyczka J, Nadolski J, Roszak M, Dyszkiewicz W. Lower preoperative fluctuation of heart rate variability is an independent risk factor for postoperative atrial fibrillation in patients undergoing major pulmonary resection. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013;17:680–6.
- [27] Kachare S, Dexter EU, Nwogu C, Demmy TL, Yendamuri S. Perioperative outcomes of thoracoscopic anatomic resections in patients with limited pulmonary reserve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:459–62.
- [28] Audisio RA, Zbar AP, Jaklitsch MT. Surgical management of oncogeriatric patients. *J Clin Oncol* 2007;25:1924–9.
- [29] Halpern EF. Behind the numbers: inverse probability weighting. *Radiology* 2014;271:625–8.

5.3 Anlage 3

Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Ciupa S, Boedeker E, Friedel G. Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1806-14.

Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: a propensity-matched analysis

Ruoyu Zhang¹, Thomas Kyriss¹, Jürgen Dippon², Sebastian Ciupa³, Enole Boedeker¹, Godehard Friedel¹

¹Department of Thoracic Surgery, Center for Pneumology and Thoracic Surgery, Chest Hospital Schillerhoehe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Teaching Hospital of the University of Tuebingen, Stuttgart, Germany; ²Institute of Stochastics and Applications, University Stuttgart, Stuttgart, Germany; ³Department of Anaesthesia, Chest Hospital Schillerhoehe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Teaching hospital of the University of Tuebingen, Stuttgart, Germany

Contributions: (I) Conception and design: R Zhang, T Kyriss, G Friedel; (II) Administrative support: T Kyriss, E Boedeker; (III) Provision of study materials or patients: T Kyriss; (IV) Collection and assembly of data: R Zhang, S Ciupa, G Friedel; (V) Data analysis and interpretation: R Zhang, J Dippon, G Friedel; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Ruoyu Zhang, MD. Department of Thoracic Surgery, Schillerhoehe Hospital, Solitudestr 18, Gerlingen, Germany. Email: ruoyu.zhang@klinik-schillerhoehe.de.

Background: Given the positive effect of a thoracoscopic approach on improving postoperative outcomes, it is reasonable to speculate whether an increased comorbidity burden is related to higher morbidity following thoracoscopic lobectomy. We sought to evaluate the impact of comorbidity burden on adverse postoperative outcomes in this patient population.

Methods: A retrospective review of our institutional database included 512 patients undergoing thoracoscopic lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) from 2009 through 2016. Comorbidity burden was assessed by the Charlson comorbidity index (CCI) and classified as high (CCI ≥ 3) or low (CCI < 3) grade. Propensity score matching and random effects model were performed.

Results: Patients included 228 women and 284 men with a median age of 67 years. High and low comorbidity burdens were found in 193 and 319 patients, respectively. The postoperative mortality, pulmonary and cardiovascular complication rates and overall morbidity in patients with high comorbidity burden were comparable to those with low comorbidity burden (1.6% vs. 0.6%, 9.3% vs. 8.5%, 6.2% vs. 6.0%, 24.4% vs. 22.9%, respectively). Similar results were seen after propensity score matching, which balanced differences in demographics and preoperative characteristics between the comorbidity groups. On the analyses of propensity-matched data using generalized linear mixed model, a high comorbidity burden was not related to greater postoperative complication rates.

Conclusions: Our results suggest that thoracoscopic lobectomy can be performed with low mortality and reasonable morbidity in lung cancer patients presenting with multiple comorbid diseases. The presence of a high comorbidity burden measured by CCI does not have a perceptible impact on adverse postoperative outcomes following thoracoscopic lobectomy.

Keywords: Comorbidity; Charlson comorbidity index (CCI); outcomes; thoracoscopic lobectomy; minimally invasive thoracic surgery

Submitted Nov 06, 2017. Accepted for publication Feb 05, 2018.

doi: 10.21037/jtd.2018.02.62

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.02.62>

Introduction

As the population ages, the proportion of lung cancer patients with multiple comorbidities is rising (1). While some major comorbid diseases, such as cardiopulmonary and renal diseases, pose higher risks of mortality and morbidity following major lung resection, the impact of overall comorbidity burden on postoperative outcomes has not been thoroughly examined (2-4). So far, Charlson comorbidity index (CCI) is the most widely used method of assessing a patient's overall comorbidity burden in clinical research (5). Systematic reviews of published data demonstrated that controversy still exists regarding the relationship of higher comorbidity burden measured by CCI with nonfatal complications after major lung resection, though unequivocal data indicate it as a predictor of postoperative mortality (see the protocol of literature review in the supplementary Appendix 1) (6-10).

Thoracoscopic lobectomy has been introduced in the early 1990s and increasingly adopted since 2005 (11). Currently, it is the preferred surgical approach for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Owing to less trauma to the chest wall and better preservation of lung function in the initial postoperative period, thoracoscopic lobectomy is associated with reduced postoperative mortality and morbidity, particularly in high-risk patients (12,13). In patients with an increased comorbidity burden, thoracoscopic lobectomy has been found feasible and safe in some early case series (14). Given the positive effect of a thoracoscopic approach on improving postoperative outcomes, the question has arisen as to whether the magnitude and impact of an increased comorbidity burden may be different comparing open and minimally invasive approaches to lobectomy.

We therefore decided to review our institutional database on thoracoscopic major lung resection and assess the comorbidity burden of individual patients through the CCI. The purpose of the present study was to evaluate the relationship of an increased comorbidity burden to complications after thoracoscopic lobectomy.

Methods

A retrospective study was performed using our institutional database on thoracoscopic major lung resections including retrospective data from 2009 to 2014 and prospective data thereafter. From 2009 through 2016, 609 patients underwent thoracoscopic lobectomy or segmentectomy

in our institution. Of those, 512 patients with early stage NSCLC were included in the present study. Excluded were 97 patients operated on for benign disease or pulmonary metastases. This study was approved by the local Institutional Review Board (ID: 019/2016BO2), and specific patient consent was waived.

The overall comorbidity burden was assessed using CCI, which was developed in 1987 and originally included 19 medical conditions exerting substantial impact on survival (1). In the current study, we used the revised version of CCI encompassing 23 medical conditions (*Table 1*) (15). Compared with the original version, the updated version was found to better predict health outcomes in previous analyses of data from national population health surveys (16). Because lung cancer patients involved in the present study underwent thoracoscopic lobectomies and segmentectomies with curative intent, lung cancer was not scored as malignancy in accordance with previous reports (17). Additionally, a modification was made to score coronary artery disease and myocardial infarction together with a value of 1. Based on the CCI score, the severity of comorbidity burden is usually classified into three grades: mild (CCI score 1-2), moderate (CCI score 3-4) and severe (CCI score ≥ 5) (18). Accordingly, we considered the comorbidity burden as high grade if CCI score was equal or greater than 3 and low grade if CCI score was less than 3.

All patients underwent computed tomography, positron emission tomography, and brain magnetic resonance imaging for clinical staging. Those patients with suspected mediastinal nodal metastases were submitted to endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration or cervical mediastinoscopy. Lung cancer staging was performed according to the American Joint Committee on Cancer 7th edition manual. Pathologic stage was reported based on the final histopathologic findings after lung resection and systematic mediastinal lymph node dissection.

Physiologic evaluation was undertaken in all patients prior to surgery. Performance status was considered as marginal or poor when Eastern Cooperative Oncology Group scale (ECOG) was equal or higher than 2. Predicted postoperative value of forced expiratory volume in the first second expressed as a percent predicted and of diffusing capacity of lung expressed as a percent predicted (ppoFEV1%, ppoDLCO%) were calculated using the functional segment technique (19). Patients with preoperative lung function testing demonstrating impaired pulmonary function (ppoFEV1% or ppoDLCO% <40) were submitted to stair climb test or cardiopulmonary

Table 1 Charlson comorbidity index and prevalence of comorbid conditions of all patients (n=512)

Score	Condition	Number of patients (%)
1	Coronary artery disease/ myocardial infarction	81 (15.8)
	Congestive heart failure	50 (9.8)
	COPD/Asthma	167 (32.6)
	Hypertension	278 (54.3)
	Peripheral vascular disease	56 (10.9)
	Mild liver disease	8 (1.6)
	Cerebrovascular disease	51 (10.0)
	Connective tissue disease	9 (1.8)
	Diabetes without end organ damage	73 (14.3)
	Dementia	0
	Depression	18 (3.5)
	Ulcer disease	26 (5.1)
	Takes warfarin	32 (6.3)
2	Hemiplegia	2 (0.4)
	Moderate to severe renal disease	16 (3.1)
	Diabetes with end organ damage	2 (0.4)
	Any prior tumor (within 5 years at the diagnosis)	73 (14.3)
	Skin ulcers/cellulitis	0
	Leukemia	1 (0.2)
	Lymphoma	10 (2.0)
3	Moderate to severe liver disease	1 (0.2)
6	Metastatic solid tumor	2 (0.4)
	HIV/AIDS	0

exercise testing (cycle ergometry) as additional risk stratification prior to lung resection. When performance in stair climb test was not satisfactory, cycle ergometry was used to determine the eligibility. Maximum oxygen consumption higher than 10 mL/kg/min or 35% predicted was considered to be sufficient for major lung resection.

Thoracoscopic lobectomy and segmentectomy were performed using a three-port approach, including a 3-cm

anterolateral access incision in the fourth intercostal space without rib spreading and with visualization only through the monitor. Lobar vessels and the bronchus were individually divided. Hilar and mediastinal lymph nodes were dissected.

Mortality was defined as death during the hospitalization for thoracoscopic lobectomy or within 30 days of the operation. Postoperative complications were defined according to the STS/ESTS joint standardization of variable definitions and terminology (3). Pulmonary complications include pneumonia, atelectasis requiring bronchoscopy, adult respiratory distress syndrome, initial ventilator support >48 hours, unplanned re-intubation or tracheotomy. Cardiovascular complications are defined as acute myocardial infarction, pulmonary embolism, and atrial or ventricular arrhythmia requiring intervention. All other adverse events including postoperative bleeding, wound infection, recurrent laryngeal nerve injury, bronchopleural fistula and other relevant events are defined as “other major complications”. Overall morbidity is defined as the occurrence of any major complication including mortality.

Categorical variables were expressed as percentages and evaluated with Fisher's exact test. Continuous data are reported as median and interquartile range (IQR) and compared using the Wilcoxon rank-sum test. Nearest-neighbor 1:1 propensity score matching without replacement was conducted to control for differences in baseline characteristics between patients with high comorbidity burden and those with low comorbidity burden. To evaluate the causal effect of a high comorbidity burden on postoperative complications, generalized linear mixed model with random effects was fitted. Since matching might introduced a dependency structure, each patient with high comorbidity burden together with the matched counterpart with low comorbidity burden was considered as an individual group and associated with a random intercept in the logistic regression model. We used two-sample comparisons of proportions to calculate the sample size for logistic regression. It was assumed that postoperative complications occurred in 25% and 40% of patients with low and high comorbidity burden, respectively (odds ratio =2). Accordingly, we estimated that 200 patients were required for each group to reach a statistical power of 90% at 5% level significance. Statistical significance was declared for $P < 0.05$. Statistical analyses were performed using SPSS, version 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Propensity score matching and analysis using generalized linear mixed model were carried out using R Project for Statistical Computing,

Table 2 Demographics, clinical and operative characteristics of all patients (n=512), stratified by comorbidity burden

Variable	High comorbidity burden (n=193), value or number affected (percent)	Low comorbidity burden (n=319), value or number affected (percent)	P value
Age, years (median, IQR)	69 [63–76]	66 [58–73]	<0.001
Male	128 (66.3)	156 (48.9)	<0.001
Overweight (BMI $\geq$ 25)	98 (50.8)	143 (44.8)	0.20
History of smoking	144 (75.0)	226 (70.8)	0.18
ECOG $\geq$ 2	7 (3.6)	3 (0.9)	0.046
ppoFEV1% (median, IQR)	57.4 (51.2–64.2)	59.6 (52.6–69.8)	0.005
ppoDLCO% (median, IQR)	49.9 (41.1–60.6)	52.3 (43.6–64.3)	0.12
Procedure			1.00
Lobectomy	181 (93.8)	299 (93.7)	
Segmentectomy	12 (6.2)	20 (6.3)	
Lobe			0.39
Upper	114 (59.1)	191 (59.9)	
Lower	55 (28.5)	100 (31.3)	
Middle	24 (12.4)	28 (8.8)	
Pathologic stage			0.23
Stage I	152 (78.7)	245 (76.9)	
Stage II	22 (11.4)	54 (16.9)	
Stage III	19 (9.8)	20 (6.3)	

IQR, interquartile range; BMI, body mass index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group scale.

Version 3.3.3 along with R package “MatchIt” version 2.4–22 and “lme4” version 1.1–13 (20–22).

Results

There were 228 women and 284 men with a median age of 67 (IQR 61–74) years. The surgical procedures included 480 lobectomies (93.8%) and 32 segmentectomies (6.3%). In 17 patients (3.3%), thoracoscopic procedures had to be converted to thoracotomy. Pathologic analysis demonstrated stage I in 397 (77.7%), stage II in 76 (14.9%) and stage III in 39 patients (7.6%). A high comorbidity burden was found in 193 patients (37.7%), with the remainder of patients having a low comorbidity burden (n=319, 62.3%). The prevalences of each individual comorbid condition are summarized in *Table 1*. The most common comorbid conditions were hypertension and chronic pulmonary disease, followed by cardiac disease. There were two patients with metastatic solid tumor in their histories.

One had breast cancer and a solitary cerebellar metastasis. Another presented with prostate cancer and a bony metastasis. Both patients received curative intent treatments and were disease-free from their prior tumors.

Table 2 categorizes patient demographics, clinical and operative characteristics stratified by comorbidity burden. When compared with their counterparts, patients with a high comorbidity burden more commonly had other risk factors such as increased age, male gender, worse performance status and lower pulmonary function. Postoperative complications are listed in *Table 3*. Postoperative mortality and morbidity were comparable between patients with high and low comorbidity burdens. There were 5 postoperative deaths for the entire patient cohort. Three patients died from postoperative pneumonia. One patient developed a bronchopleural fistula followed by sepsis and multiple organ failure and died on postoperative day 12. Another developed pneumonia and atrial arrhythmia on postoperative day 5 followed by a bronchopleural fistula,

Table 3 Postoperative complications in all patients (n=512), stratified by comorbidity burden

Outcomes	High comorbidity burden (n=193), number affected (percent)	Low comorbidity burden (n=319), number affected (percent)	P value
Postoperative mortality	3 (1.6)	2 (0.6)	0.37
Pulmonary complication	18 (9.3)	27 (8.5)	0.75
Pneumonia	13 (6.7)	19 (6.0)	0.71
Atelectasis requiring bronchoscopy	4 (2.1)	9 (2.8)	0.78
Adult respiratory distress syndrome	5 (2.6)	1 (0.3)	0.030
Initial ventilator support >48 hours	4 (2.1)	2 (0.6)	0.21
Unplanned re-intubation or tracheotomy	8 (4.1)	6 (1.9)	0.16
Cardiovascular complication	12 (6.2)	19 (6.0)	1.00
Acute myocardial infarction	1 (0.5)	1 (0.3)	1.00
Pulmonary embolism	0	1 (0.3)	1.00
Atrial arrhythmia	9 (4.7)	17 (5.3)	0.84
Ventricular arrhythmia	3 (1.6)	1 (0.3)	0.15
Other major complication	31 (16.1)	37 (11.6)	0.18
Postoperative bleeding	6 (3.1)	5 (1.6)	0.24
Wound infection	0	1 (0.3)	1.00
Recurrent laryngeal nerve injury	4 (2.1)	5 (1.7)	0.75
Bronchopleural fistula	5 (2.6)	4 (1.3)	0.31
Other events	23 (11.9)	23 (7.3)	0.081
Overall morbidity	47 (24.4)	73 (22.9)	0.75

and died on postoperative day 79.

To control for significant differences in baseline characteristics between patients with high and low comorbidity burdens as potential confounders, propensity score matching was performed. The propensity score was assessed using a multivariate logistic regression model which included the following variables: age, gender, ppoFEV1%, ppoDLCO%, and ECOG performance status (≥ 2 vs. < 2). The matching established two well balanced groups each consisting of 193 patients with high or low comorbidity burden (Table 4). After matching, the postoperative complication rates were still comparable between the groups (Table 5). To estimate the causal effect of a high comorbidity burden on postoperative outcomes, analyses of the propensity-matched data were performed using generalized linear mixed model. The results indicated that a high comorbidity burden was not related to greater complication rates after thoracoscopic lobectomy (Table 6).

Discussion

Owing to an ageing population, the presence of multiple comorbid diseases is increasingly common among lung cancer patients (23). Accurate assessment of comorbidity is therefore crucial for determining an optimal treatment strategy, and may be more important than functional assessment in this regard (24). In the present study, we objectively assessed a patient's overall comorbidity burden using CCI, which considers both number and seriousness of concurrent medical conditions and provides a weighted score for comorbidity (1,24). Interestingly, the incidence of higher comorbidity burden in our patient cohort was greater than that in previously published studies (1,25,26). This discrepancy may be explained by the incorporation of hypertension as the most common comorbid condition into the updated version of CCI used in the current study.

Despite the well established relationship of some major comorbid conditions such as cardiopulmonary and

Table 4 Demographics, clinical and operative characteristics of propensity-matched patients (n=386), stratified by comorbidity burden

Variable	High comorbidity burden (n=193), value or number affected (percent)	Low comorbidity burden (n=193), value or number affected (percent)	P value
Age, years (median, IQR)	70 [64–76]	70 [63–76]	0.84
Male	128 (66.3)	120 (62.2)	0.46
Overweight (BMI ≥ 25)	98 (50.8)	90 (46.6)	0.48
History of smoking	144 (75.0)	139 (72.1)	0.30
ECOG ≥ 2	7 (3.6)	3 (1.6)	0.34
ppoFEV1% (median, IQR)	57.0 (51.2–64.1)	56.6 (50.4–65.6)	0.80
ppoDLCO% (median, IQR)	49.4 (41.1–60.6)	50.8 (40.2–61.3)	0.81
Procedure			1.00
Lobectomy	181 (93.8)	180 (93.3)	
Segmentectomy	12 (6.2)	13 (6.7)	
Lobe			0.10
Upper	114 (59.1)	117 (60.6)	
Lower	55 (28.5)	64 (33.2)	
Middle	24 (12.4)	12 (6.2)	
Pathologic Stage			0.35
Stage I	152 (78.7)	146 (75.7)	
Stage II	22 (11.4)	35 (18.1)	
Stage III	19 (9.8)	12 (6.2)	

IQR, interquartile range; BMI, body mass index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group scale.

Table 5 Postoperative complications in propensity-matched patients (n=386), stratified by comorbidity burden

Outcomes	High comorbidity burden (n=193), number affected (percent)	Low comorbidity burden (n=193), number affected (percent)	P value
Postoperative mortality	3 (1.6)	2 (1.0)	1.00
Pulmonary complication	18 (9.3)	21 (10.9)	0.74
Cardiovascular complication	12 (6.2)	12 (6.2)	1.00
Other major complication	31 (16.1)	31 (16.1)	1.00
Overall morbidity	47 (24.4)	54 (28.0)	0.49

Table 6 The causal effects of a high comorbidity burden on postoperative complications estimated using propensity-matched data (n=386) and generalized linear mixed model

Outcomes	Odds ratio	95% CI	P value
Pulmonary complication	1.201	0.604–2.387	0.60
Cardiopulmonary complication	1.098	0.603–2.000	0.76
Other major complication	1.000	0.581–1.722	1.00
Overall morbidity	1.207	0.766–1.902	0.42

renal diseases to higher postoperative complication rates, the impact of a patient's overall comorbidity burden on postoperative outcomes following major lung resection has not been thoroughly examined. In a clinical study published in 2003, Birim and colleagues studied 205 patients undergoing lung resections for lung cancer and found that increased comorbidity burden (CCI 3–4) was a strong predictor of major postoperative complications (1). However, the data published in the last 10 years show that the relationship of a higher comorbidity burden to the morbidity after major lung resection is still an object of controversy. While a higher comorbidity burden was found predictive of increased morbidity following lung resection by Rueth *et al.* and Pei *et al.*, there also have been reports that higher CCI score was not associated with greater postoperative complication rates (6–10). Worthy of notice are substantial selection bias and a wide variety in surgical approaches, extent of resection and cancer stages in these studies. More importantly, none of the recent studies specifically focused on patients undergoing thoracoscopic lobectomy, which has been widely adopted and preferred as surgical approach for treatment of early stage NSCLC (13). Given the positive effect of thoracoscopic approach on postoperative outcomes, it is reasonable to speculate whether a strong relationship still exists between increased comorbidity burden and postoperative morbidity, when lobectomy is performed via a minimally invasive approach.

In the present study, we specifically studied lung cancer patients who underwent thoracoscopic lobectomies in our institution. The analyses indicate that thoracoscopic lobectomy can be performed with low postoperative mortality and reasonable morbidity in patients with a high comorbidity burden. Our results support previous small case series suggesting that thoracoscopic lobectomy is feasible and safe for this patient group (14). In addition, we found that pulmonary, cardiopulmonary complication rates and overall morbidity were comparable between patients with high and low comorbidity burdens. To take into account differences between the comorbidity groups and limit selection bias, we performed propensity score matching to balance preoperative characteristics in the groups. The analyses of propensity-matched data demonstrated similar results. More importantly, our causal effect analyses using propensity-matched data and generalized linear mixed model indicated that a high comorbidity burden measured by CCI was not related to greater complication rates. Thus, our results suggest that the presence of a high comorbidity burden might not be relevant for determining the eligibility

for thoracoscopic lobectomy.

Despite recent advances in chronic disease management and perioperative care, the authors felt that the favourable outcomes in our patients with a high comorbidity burden were, at least in part, attributable to the positive effect of thoracoscopic approach on postoperative outcomes and thorough physiologic evaluation performed before surgery. Yet, we also fully acknowledge the limitations of CCI used as a measure of overall comorbidity burden in the present study. These lie mainly in the fact that CCI was not originally constructed to predict postoperative adverse outcomes (27). Notably, the weight assigned to the individual comorbid conditions in CCI may not reflect their relative importance on the risk of postoperative complications. Moreover, CCI includes some comorbid diseases that may not have an impact on the postoperative adverse events following lung resections, e.g. AIDS, skin ulcer and lymphoma. It is, however, worthy of note that those comorbid conditions were either absent or rare in our patient cohort.

Based on our findings, we suggest that future efforts to improve risk assessment for lung cancer patients with multiple comorbid conditions should be directed towards refined preoperative examination of major comorbid diseases and thorough physiologic evaluation. Recently, the ESTS database committee has presented the EuroLung1 score to predict major complications following anatomic lung resection (28). They analyzed nearly 48 thousand anatomic lung resections and identified eight independent morbidity predictors, which encompass three major comorbid diseases: coronary artery disease, cerebrovascular disease and chronic kidney disease. According to the results of regression analyses, they assigned a score ranging from 1 to 3 points to each predictor. The aggregation of these points results in the EuroLung1 score. Given that the underlying data were derived from a large clinical thoracic surgery database like the ESTS database, EuroLung1 score is supposed to be a reliable instrument of risk stratification prior to major lung resection. More encouragingly, new knowledge has emerged showing that frailty assessment is a reliable tool for predicting postoperative adverse outcomes, as the number of elderly patients with lung cancer is growing rapidly. Compared with CCI, frailty assessment is a multidimensional risk assessment quantified not only by comorbid diseases, but also by physical and cognitive impairments, psychosocial risk factors etc. (29). It will be important to focus future research towards identifying the method of measuring frailty best suited for patients

considered for major lung resection.

Besides the known imperfection of CCI, the authors also acknowledge other potential limitations of the present study. First, there was the inherent bias of a retrospective approach. Next, our results are derived from single institution data, which may not fully reflect the clinical scenario elsewhere. Caution should be taken in using our results in decision making for patients in other institutions. Of concern also is the selection bias in the present study. Although propensity score matching has mitigated selection bias to some extent by balancing the known confounders, there might be some unknown confounding variables that influence the results. Despite the imperfect data and limitations known to CCI, our results fill the gap in the literature and may help in improving preoperative patient selection and perioperative risk assessment for this patient population.

In conclusion, our results suggest that thoracoscopic lobectomy can be performed with low mortality and reasonable morbidity in lung cancer patients presenting with multiple comorbid diseases. If technically feasible, it is recommended to use a thoracoscopic approach for anatomic lung resection in this patient population. The presence of a high comorbidity burden measured by CCI may not have a perceptible impact on adverse postoperative outcomes following thoracoscopic lobectomy. Preoperative risk assessment for patients with multiple comorbid diseases should focus on examination of major comorbid diseases and physiologic evaluation.

Acknowledgements

We thank Dr. Mark K. Ferguson in The University of Chicago, Chicago, USA for the thorough editing of the manuscript.

Footnote

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: This study was approved by the local Institutional Review Board (ID: 019/2016BO2), and specific patient consent was waived.

References

1. Birim O, Maat AP, Kappetein AP, et al. Validation of the

Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:30-4.

2. Brunelli A, Salati M, Rocco G, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database†,‡. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:490-7.
3. Fernandez FG, Falcoz PE, Kozower BD, et al. The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery databases: joint standardization of variable definitions and terminology. *Ann Thorac Surg* 2015;99:368-76.
4. Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: Higher Quality Data and Superior Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2016;102:370-7.
5. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin* 2016;66:337-50.
6. Pei G, Zhou S, Han Y, et al. Risk factors for postoperative complications after lung resection for non-small cell lung cancer in elderly patients at a single institution in China. *J Thorac Dis* 2014;6:1230-8.
7. Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB, et al. Surgical treatment of lung cancer: predicting postoperative morbidity in the elderly population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:1314-23.
8. Haruki T, Yurugi Y, Wakahara M, et al. Simplified comorbidity score for elderly patients undergoing thoracoscopic surgery for lung cancer. *Surg Today* 2017;47:718-25.
9. Eguchi T, Bains S, Lee MC, et al. Impact of Increasing Age on Cause-Specific Mortality and Morbidity in Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Competing Risks Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:281-90.
10. Endoh H, Yamamoto R, Satoh Y, et al. Risk analysis of pulmonary resection for elderly patients with lung cancer. *Surg Today* 2013;43:514-20.
11. Sihoe ADL. The evolution of VATS lobectomy. In: Cardoso P, editor. *Topics in thoracic surgery*. Intech, Croatia (Rijeka), 2011:181-210.
12. Zhang R, Ferguson MK. Video-Assisted versus Open Lobectomy in Patients with Compromised Lung Function: A Literature Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124512.
13. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and

- mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:19-28, discussion 28-29.e1.
14. Nakanishi R, Nakagawa M, Tokufuchi H, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy for clinical stage I non-small cell lung cancer: experience with 111 consecutive patients demonstrating comorbidity. *Minerva Chir* 2012;67:67-75.
 15. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008;61:1234-40.
 16. Witt EA, Goren A. A comparison of the utility of variants of the charlson comorbidity index (CCI) in predicting patient-reported health outcomes. Abstract in International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2014. Value in Health 2014;17:A194. Available online: <https://www.ispor.org/awards/19meet/PRM78.pdf>
 17. Kastner C, Armitage J, Kimble A, et al. The Charlson comorbidity score: a superior comorbidity assessment tool for the prostate cancer multidisciplinary meeting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:270-4.
 18. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
 19. 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:e166S-e90S.
 20. Ho DE, Imai K, King G, et al. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Soft* 2011;42:1-28.
 21. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online: <http://www.R-project.org/>
 22. Bates D, Mächler M, Bolker B, et al. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Soft* 2015;67:1-48.
 23. Grose D, Morrison DS, Devereux G, et al. Comorbidities in lung cancer: prevalence, severity and links with socioeconomic status and treatment. *Postgrad Med J* 2014;90:305-10.
 24. Guerra M, Neves P, Miranda J. Surgical treatment of non-small-cell lung cancer in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:673-80.
 25. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:759-62.
 26. Battaifarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:280-7.
 27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
 28. Brunelli A, Salati M, Rocco G, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:490-7.
 29. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:722-7.

Cite this article as: Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Ciupa S, Boedeker E, Friedel G. Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(3):1806-1814. doi: 10.21037/jtd.2018.02.62

Table of contents

Investigator	1
Objectives	1
Methods	1
Results	1
References	2

Investigator

Ruoyu Zhang, MD

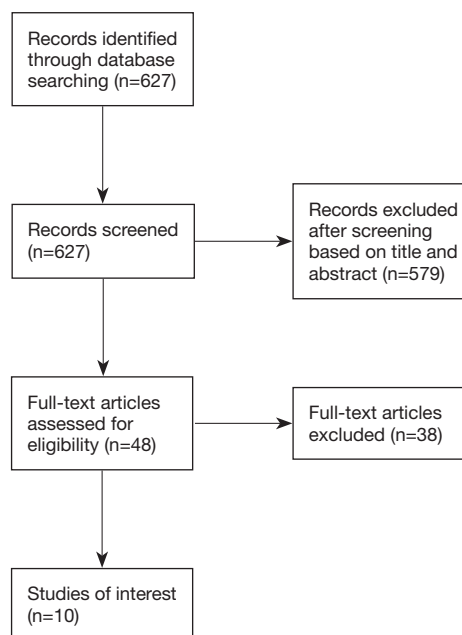
Objectives

To assess the impact of comorbidity burden measured by Charlson comorbidity index or other indexes on the mortality and morbidity following major lung resection.

Methods

A PICO-formatted matrix was developed to guide selection of appropriate search terms. PubMed was searched for studies published in English from January 1st 2007 through April 31st 2017. Studies are considered eligible if they report the impact of comorbidity burden on postoperative outcomes following major lung resection regardless of surgical approaches and pathology.

Results



Search terms		
Domain	Search terms	Boolean operator
Population of interest	Co-morbidity*, Comorbidity*, multimorbidity, coexisting disease*	OR
Intervention	Lobectomy*, "Lung resectio**", "pulmonary resectio**", pneumonectomy ^a	OR
Comparator	Not specified	-
Outcome	Outcome*, complication*, Treatment outcome ^a	OR

^a, MeSH major topic; * is the PubMed truncation symbol.

Summary of the studies assessing impact of comorbidity burden on morbidity following major lung resection

Study	Year of publication	Comorbidity measurement	Number of patients	Conclusion	Notes
Haruki <i>et al.</i> (30)	2017	CCI	216	CCI <3 vs. ≥3, not predictive	Thoracoscopic lobectomy in 54% patients
Eguchi <i>et al.</i> (31)	2017	CCI	2,186	CCI score, not predictive	Lobectomy in 73.7% patients, no information concerning surgical approach
Pei <i>et al.</i> (32)	2014	CCI	476	CCI <3 vs. ≥3, predictive	Lobectomy in 63.0% patients, thoracoscopic approach in 13.9% patients
Endoh <i>et al.</i> (33)	2013	CCI	295	CCI <2 vs. ≥2, not predictive	Lobectomy in 80.3% patients, thoracoscopic approach in 35.9% patients
Rueth <i>et al.</i> (34)	2012	CCI	4,171	CCI <2 vs. ≥2, predictive	No information concerning surgical approach

CCI, Charlson comorbidity index.

Summary of the studies assessing impact of comorbidity burden on mortality following major lung resection

Study	Year of publication	Comorbidity measurement	Number of patients	Conclusion	Notes
Melvan <i>et al.</i> (35)	2015	CCI	215,645	CCI score 1 and ≥2 predictive	Lobectomy in 75.3% patients, no information concerning surgical approach
Husain <i>et al.</i> (36)	2015	CCI	71,175	CCI score 1 and 2 predictive	Lobectomy in 80.9% patients, no information concerning approach
Rosen <i>et al.</i> (37)	2014	CCI	119,146	CCI 0 vs. 1 vs. ≥2 predictive	Lobectomy in 71.4% patients, no information concerning approach
Kates <i>et al.</i> (38)	2009	CCI	14,297	CCI score predictive	Lobectomy in 59.0% patients, no information concerning approach
Strand <i>et al.</i> (39)	2007	CCI	4,395	CCI score predictive	Lobectomy in 60.6% patients, no information concerning approach

CCI, Charlson comorbidity index.

References

30. Haruki T, Yurugi Y, Wakahara M, et al. Simplified comorbidity score for elderly patients undergoing thoracoscopic surgery for lung cancer. *Surg Today* 2017;47:718-25.
31. Eguchi T, Bains S, Lee MC, et al. Impact of Increasing Age on Cause-Specific Mortality and Morbidity in Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Competing Risks Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:281-90.
32. Pei G, Zhou S, Han Y, et al. Risk factors for postoperative complications after lung resection for non-small cell lung cancer in elderly patients at a single institution in China. *J Thorac Dis* 2014;6:1230-8.
33. Endoh H, Yamamoto R, Satoh Y, et al. Risk analysis of pulmonary resection for elderly patients with lung cancer. *Surg Today* 2013;43:514-20.
34. Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB, et al. Surgical treatment of lung cancer: predicting postoperative morbidity in the elderly population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:1314-23.
35. Melvan JN, Sancheti MS, Gillespie T, et al. Nonclinical Factors Associated with 30-Day Mortality after Lung Cancer Resection: An Analysis of 215,000 Patients Using the National Cancer Data Base. *J Am Coll Surg* 2015;221:550-63.
36. Husain ZA, Kim AW, Yu JB, et al. Defining the high-risk population for mortality after resection of early stage NSCLC. *Clin Lung Cancer* 2015;16:e183-7.
37. Rosen JE, Hancock JG, Kim AW, et al. Predictors of mortality after surgical management of lung cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg* 2014;98:1953-60.
38. Kates M, Perez X, Gribetz J, et al. Validation of a model to predict perioperative mortality from lung cancer resection in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:390-5.
39. Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, et al. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax* 2007;62:991-7.

5.4 Anlage 4

Zhang R, Dippon J, Friedel G. Refined risk stratification for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy. J Thorac Dis. 2019;11(1):222-230.

Refined risk stratification for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy

Ruoyu Zhang^{1,2}, Jürgen Dippon³, Godehard Friedel²

¹Department of General and Thoracic Surgery, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany; ²Department of Thoracic Surgery, Chest Hospital Schillerhoehe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, Germany; ³Department of Mathematics, University Stuttgart, Stuttgart, Germany

Contributions: (I) Conception and design: R Zhang, G Friedel; (II) Administrative support: None; (III) Provision of study materials or patients: None; (IV) Collection and assembly of data: R Zhang, G Friedel; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Ruoyu Zhang, MD. Department of General and Thoracic Surgery, Justus-Liebig-University Giessen, Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35385 Giessen, Germany. Email: zhang.ruoyu@yahoo.com.

Background: Given the wide adoption of thoracoscopic lobectomy and positive effect of the thoracoscopic approach for improving postoperative outcomes, questions have arisen regarding the validity of previously published risk assessment models. We sought to review the reliability of the established predictors for patients undergoing thoracoscopic lobectomy.

Methods: From January 2009 to May 2017, 606 patients (275 women, 331 men; median age 67 years) underwent thoracoscopic lobectomy or segmentectomy for confirmed or suspected early-stage lung cancer or metastasis at our institution. Logistic regression analyses were performed to determine the predictors of postoperative complications, followed by assessments of causal inference.

Results: The postoperative mortality, pulmonary complication, cardiovascular complication and overall morbidity rates were 1.0%, 8.9%, 5.8% and 18.0%, respectively. While the American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS) emerged as an independent morbidity predictor, only a slightly significant association between lung function determinants and overall morbidity was found in the univariable regression analyses. Regarding causal inference, inverse probability of treatment weighting using propensity scores revealed 2- and 1.7-fold increases in the odds of cardiopulmonary complications and overall morbidity in patients with ASA-PS grade 3 or 4 compared with those with ASA-PS grade 1 or 2 (OR =2.116, 95% CI: 1.252–3.577, P=0.005; OR =1.740, 95% CI: 1.095–2.765, P=0.019, respectively).

Conclusions: Our results suggested that the current physiologic evaluation algorithm is also applicable to major lung resection via thoracoscopic approach. ASA-PS is an easily assessable factor capable of predicting major complications following thoracoscopic lobectomy in patients properly selected in compliance with the current guideline. It is recommended to incorporate the ASA-PS into the existing algorithm for more accurate risk stratification in this patient population.

Keywords: Risk assessment; American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS); lung resection; minimally invasive thoracic surgery; outcomes

Submitted Oct 24, 2018. Accepted for publication Nov 29, 2018.

doi: 10.21037/jtd.2018.12.44

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.12.44>

Introduction

Accurate risk assessment prior to major lung resection is crucial for determining an optimal treatment strategy for patients with early-stage non-small cell lung cancer

(NSCLC). The latest guideline for preoperative physiologic assessment was published by the American College of Chest Physicians in 2013 (1). It is noteworthy that the evidence used in this guideline is predominantly based on clinical

studies published in the last decade. More importantly, none of those studies specifically focused on patients undergoing thoracoscopic lobectomy, which has been widely adopted in this decade and is currently the preferred surgical approach for treatment of early stage NSCLC (2).

Owing to less trauma to the chest wall and better preservation of lung function in the initial postoperative period, thoracoscopic lobectomy is associated with reduced postoperative mortality and morbidity compared with lobectomy via thoracotomy (3). Cumulative evidence has demonstrated that these benefits over open approach is most evident in high-risk patients, e.g., those with compromised pulmonary function or older age (4,5). Our previous studies also indicated that increased age and comorbidity burden were not associated with higher risk of morbidity following thoracoscopic lobectomy (6,7). Regarding the positive effect of the thoracoscopic approach on improving postoperative outcomes, important questions have arisen as to the recommendation for preoperative physiologic evaluation in the current guideline, which is applicable only to major lung resections via thoracotomy (1). Moreover, the previously published data derived from the large clinical thoracic surgery database showed that the rates of postoperative major complications and overall morbidity were still not negligible, when major lung resection was performed via thoracoscopic approach (5). Accordingly, there is growing interest in refining risk assessment algorithms, specifically for patients undergoing thoracoscopic lobectomy. Thus, we decided to review our institutional database on thoracoscopic major lung resections. The purpose of the current study was to explore the relationships of established predictors to postoperative complications following thoracoscopic lobectomy or segmentectomy and examine their causal effect.

Methods

A retrospective study was performed using our institutional database on thoracoscopic major lung resections that included retrospective data from 2009 to 2014 and prospective data thereafter. From January 2009 through May 2017, 644 patients underwent thoracoscopic lobectomy or segmentectomy at our institution. Of those patients, 606 with confirmed or suspected early-stage NSCLC or pulmonary metastasis were included in the present study. Thirty-eight patients with infectious disease, e.g., bronchiectasis, were excluded, because they comparatively exposed for much higher risk of postoperative complication.

This study was approved by the local Institutional Review Board (project number 086/2018BO2), and specific patient consent was waived.

All patients with confirmed or suspected early-stage NSCLC underwent computed tomography, positron emission tomography and brain magnetic resonance imaging for clinical staging. Patients with suspected mediastinal nodal metastases were submitted to endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration or cervical mediastinoscopy. All cases were preoperatively reviewed by our lung oncology multidisciplinary team. Lung cancer staging was performed according to the American Joint Committee on Cancer 7th edition manual (8). Pathologic stage was reported based on the final histopathologic findings after lung resection and systematic mediastinal lymph node dissection.

Physiologic evaluation was performed for all patients prior to surgery. The predicted postoperative values of forced expiratory volume in the first second expressed as the percent predicted (ppoFEV₁%) and of diffusing capacity of the lung expressed as the percent predicted (ppoDLCO%) were calculated using the functional segment technique (1). Patients in whom preoperative lung function testing demonstrating impaired pulmonary function (ppoFEV₁% or ppoDLCO% <40) were subjected to a stair climb test or cardiopulmonary exercise testing (cycle ergometry) for additional risk stratification prior to lung resection. When performance in the stair climbing test was not satisfactory, cycle ergometry was used to determine eligibility. Maximum oxygen consumption >10 mL/kg/min or 35% predicted was considered to be sufficient for warranting major lung resection.

Performance status was considered marginal or poor when the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale score was ≥2. An American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS) scale score was assigned to all patients by the responsible anesthesiologists prior to surgery according to the modern version (9). In accordance with previous studies, we collapsed multiple ASA-PS grades into high- and low-grade strata, with 1 or 2 representing low grade and 3 or 4 denoting high grade (10,11).

Thoracoscopic lobectomy and segmentectomy were performed using a three-port approach, including a 3-cm anterolateral access incision in the fourth intercostal space without rib spreading and with visualization only through the monitor. Lobar vessels and the bronchus were individually divided. Hilar and mediastinal lymph nodes

were dissected.

Mortality was defined as death during hospitalization for surgery or within 30 days of the operation. Postoperative complications were defined according to the Society of Thoracic Surgeons and The European Society of Thoracic Surgeons (STS/ESTS) joint standardization of variable definitions and terminology (12). Pulmonary complications included pneumonia, atelectasis requiring bronchoscopy, adult respiratory distress syndrome, initial ventilator support for >48 hours, unplanned re-intubation, or tracheotomy. Cardiovascular complications were defined as acute myocardial infarction, pulmonary embolism, and atrial or ventricular arrhythmia requiring intervention. Other complications included bronchopleural fistula, empyema, wound infection, other postoperative infections, cerebrovascular events, delirium, renal failure, postoperative bleeding, chylothorax, recurrent laryngeal nerve injury and other relevant events. Overall morbidity was defined as the occurrence of any of the abovementioned complications, including mortality, except for technical complications such as postoperative bleeding, chylothorax and recurrent laryngeal nerve injury.

Categorical variables are expressed as percentages and were evaluated with Fisher's exact test. Continuous data are reported as the median and interquartile range (IQR) and were compared using the Mann-Whitney test. Logistic regression analyses were performed to assess the relationships of the established risk factors for cardiopulmonary complications and overall morbidity. The following variables were included: gender (male), ppoFEV₁%, ppoDLCO%, smoking history, ECOG performance status (≥ 2 vs. < 2), ASA-PS scale score (high grade vs. low grade) and advanced pathologic stage ($> \text{II}$). While ppoFEV₁% and ppoDLCO% were modeled as continuous variables, the remaining variables were modeled as binary categorical variables. Age was not included in the logistic regression model, as chronologic age is not considered an absolute risk factor according to the current guideline for physiologic evaluation prior to major lung resection (1). In fact, an accumulating body of published data including our previously published study has illustrated comparable postoperative outcomes between elderly patients and their younger counterparts undergoing major lung resection by either thoracotomy or thoracoscopic approach (7,13). We used two-sample comparisons of proportions to calculate the sample size for logistic regression. It was assumed that postoperative complications occurred in 10% and 20% of patients with low and high risk, respectively

(odds ratio = 2.25). Accordingly, we estimated that 275 patients were required for each group to reach a statistical power of 90% at a 5% significance level. To yield an accurate estimation of the impact of high-grade ASA-PS, propensity score adjustment using inverse probability of treatment weighting was performed. In this method, a weight was calculated based on propensity score for each subject that was equal to the inverse of the estimated probability of receiving the treatment (high-grade ASA-PS) that was actually received, conditionally on the observed covariates. These weights were then incorporated into a logistic regression model to estimate the effect of high-grade ASA-PS on the outcome variables (14). Statistical significance was declared for $P < 0.05$. Inverse probability of treatment weighting using propensity scores was conducted using R Project for Statistical Computing, version 3.3.3, along with R package "twang" 1.5 and "survey" 3.32 (15-17). The other statistical analyses were performed using SPSS, version 22.0, for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

This study included 275 women and 331 men with a median age of 67 (IQR, 59–74) years. A total of 252 (41.6%) patients were older than 70 years. The surgical procedures included 544 (89.8%) lobectomies and 62 (10.2%) segmentectomies. In 23 (3.8%) patients, thoracoscopic procedures had to be converted to thoracotomy. Among the entire cohort, pathological analyses demonstrated confirmed NSCLC in 542 (89.4%) patients and pulmonary metastasis in 30 (5.0%) patients, while benign processes were found on pathologic examination in 34 (5.6%) patients with preoperative suspicion for lung cancer. Patient demographics and clinical characteristics are shown in *Table 1*. Impaired pulmonary function (ppoFEV₁% or ppoDLCO% < 40) was found in 116 (19.1%) patients. Of these patients, 50 underwent cycle ergometry, with a measurement of the maximum oxygen consumption, ranging from 10.9 to 27.0 mL/kg/min (43.0–162.0%).

There were 6 (1.0%) postoperative deaths for the entire patient cohort. Four patients died from postoperative pneumonia. One patient developed a bronchopleural fistula followed by sepsis and multiple organ failure and died on postoperative day 12. Another developed pneumonia and atrial arrhythmia on postoperative day 5 followed by a bronchopleural fistula, and died on postoperative day 79. The postoperative cardiopulmonary complication and overall morbidity occurred in 76 (12.5%) and 109 (18.0%)

Table 1 Patient demographics and clinical characteristics

Variable	Value or number affected (%)
Total	606 [100]
Age, years	67 [59–74]
Male	331 (54.6)
Overweight (BMI ≥ 25)	290 (47.9)
Smoker	416 (68.6)
Comorbid diseases	
Coronary artery disease	92 (15.2)
Congestive heart failure	55 (9.1)
Chronic pulmonary disease	182 (30.0)
Peripheral vascular disease	61 (10.1)
Cerebrovascular disease	55 (9.1)
Diabetes	79 (13.0)
Moderate to severe renal disease	18 (3.0)
ECOG ≥ 2	12 (2.0)
High-grade ASA-PS	231 (38.1)
FEV ₁ %	75.1 (66.7–84.6)
ppoFEV ₁ %	59.6 (52.6–69.5)
DLCO%	66.5 (54.0–80.5)
ppoDLCO%	52.9 (43.2–64.9)
Pathologic stage (n=542)	
Stage I	421 (77.7)
Stage II	82 (15.1)
Stage III	39 (7.2)

FEV₁%, forced expiratory volume in the first second expressed as the percent predicted; DLCO%, diffusing capacity of the lung expressed as the percent predicted; ppo, predicted postoperative; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ASA-PS, American Society of Anesthesiologists physical status.

patients, respectively. The incidences of single postoperative complication are depicted in *Table 2*.

Table 3 describes the relationships of the established risk factors to the postoperative complications. In the univariable logistic regression analyses, cardiopulmonary complication rates and overall morbidity were not related to male gender, smoking history, advanced pathologic stage or worse performance status (ECOG ≥ 2). There was a slightly significant relationship of ppoFEV₁% and

Table 2 Frequency of single postoperative complications (n=606)

Outcomes	Number affected (%)
Postoperative mortality	6 (1.0)
Pulmonary complications	54 (8.9)
Pneumonia	38 (6.3)
Atelectasis requiring bronchoscopy	15 (2.5)
Adult respiratory distress syndrome	7 (1.2)
Initial ventilator support for >48 hours	8 (1.3)
Unplanned re-intubation or tracheotomy	16 (2.6)
Cardiovascular complications	35 (5.8)
Acute myocardial infarction	2 (0.3)
Pulmonary embolism	1 (0.2)
Atrial arrhythmia	29 (4.8)
Ventricular arrhythmia	4 (0.7)
Other complications	64 (10.6)
Bronchopleural fistula	9 (1.5)
Empyema	17 (2.8)
Wound infection	2 (0.3)
Other postoperative infection	5 (0.8)
Cerebrovascular event	1 (0.2)
Delirium	5 (0.8)
Renal failure	4 (0.7)
Postoperative bleeding	13 (2.1)
Recurrent laryngeal nerve injury	12 (2.0)
Chylothorax	3 (0.5)
Other relevant events	11 (1.8)
Overall morbidity*	109 (18.0)

*, the occurrence of postoperative bleeding, chylothorax and recurrent laryngeal nerve injury was not included.

ppoDLCO% with overall morbidity. In contrast, there were specific correlations of high-grade ASA-PS with a greater cardiopulmonary complication rate and overall morbidity. In the multivariable regression analysis, high-grade ASA-PS emerged as the single strong predictor of both cardiopulmonary complication rates and overall morbidity. The odds of cardiopulmonary complications and overall morbidity increased by two-fold in patients

Table 3 Results of logistic regression analyses of risk factors for postoperative complications

Factors	Univariable analyses						Multivariable analyses					
	Cardiopulmonary complications			Overall morbidity			Cardiopulmonary complications			Overall morbidity		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Gender (male)	1.496	0.911–2.458	0.11	1.344	0.881–2.050	0.17	1.214	0.719–2.052	0.47	1.156	0.737–1.813	0.53
ppoFEV ₁ %	0.988	0.972–1.006	0.19	0.985	0.970–1.000	0.044	0.997	0.977–1.017	0.76	0.992	0.975–1.010	0.38
ppoDLCO%	0.989	0.973–1.004	0.15	0.987	0.973–1.000	0.048	0.996	0.978–1.014	0.67	0.995	0.979–1.011	0.51
Smoking history	1.833	1.026–3.275	0.041	1.399	0.875–2.236	0.16	1.174	0.703–1.958	0.54	1.174	0.703–1.958	0.54
ECOG ≥ 2	1.405	0.302–6.540	0.66	2.329	0.688–7.876	0.18	1.054	0.220–5.065	0.95	1.662	0.464–5.666	0.45
High-grade ASA-PS	2.096	1.291–3.404	0.003	1.944	1.280–2.954	0.002	1.913	1.161–3.154	0.011	1.746	1.133–2.693	0.012
Advanced pathologic stage*	1.524	0.586–3.966	0.388	1.004	0.486–2.071	0.99	–	–	–	–	–	–

* advanced pathologic stage was not included in the multivariable logistic regression due to the patient subset with benign disease and pulmonary metastasis. FEV₁%, forced expiratory volume in the first second expressed as the percent predicted; DLCO%, diffusing capacity of the lung expressed as the percent predicted; ppo, predicted postoperative; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ASA-PS, American Society of Anesthesiologists physical status.

Table 4 Patient demographic and clinical characteristics stratified by ASA-PS

Covariables	High-grade ASA-PS (affected) (n=231)	Low-grade ASA-PS (affected) (n=375)	Unweighted		Weighted	
			Std. effect size*	P value	Std. effect size	P value
Age (years), median [IQR]	72 [64–77]	65 [56–72]	0.666	<0.001	0.220	0.019
Male, n (%)	149 (64.5)	182 (48.5)	0.334	<0.001	0.147	0.121
Smoker, n (%)	172 (74.5)	244 (65.1)	0.215	0.016	0.100	0.299
ECOG ≥ 2 , n (%)	10 (4.3)	2 (0.5)	0.187	0.001	0.077	0.434
ppoFEV ₁ %, median (IQR)	57.2 (50.1–67.6)	61.3 (53.9–70.3)	–0.237	0.005	–0.087	0.330
ppoDLCO%, median (IQR)	49.4 (39.4–60.1)	55.2 (45.4–67.1)	–0.355	<0.001	–0.074	0.439
Benign disease, n (%)	3 (1.3)	31 (8.3)	–0.615	<0.001	–0.253	0.144

*, standardized effect size was defined as difference in mean values of the two groups divided by the pooled sample standard deviation. ppoFEV₁%, predicted postoperative forced expiratory volume in the first second expressed as the percent predicted; ppoDLCO%, predicted postoperative diffusing capacity of the lung expressed as the percent predicted; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

with high-grade ASA-PS compared with those with low-grade ASA-PS.

To examine the causal effect of a high-grade ASA-PS on postoperative adverse outcomes, inverse probability of treatment weighting using propensity scores was performed. In our patient cohort, there were 375 (61.9%) patients with low-grade ASA-PS, with the remainder of patients having high-grade ASA-PS (n=231, 38.1%), including two

patients with grade 4. Compared with patients with low-grade ASA-PS, those with high-grade ASA-PS were older and had lower pulmonary function. They were also more likely to be male and to have a history of smoking and worse performance status (Table 4). However, they were less likely to have benign disease. According to these differences in demographics and clinical characteristics, propensity scores were assessed using a multivariable logistic regression

model, which included age, male gender, history of smoking, ppoFEV₁%, ppoDLCO%, ECOG score (≥ 2 vs. < 2) and benign disease. Inverse probability of treatment weighting using the estimated propensity score resulted in well balanced patient characteristics in both groups except for still significant difference in age (*Table 4*). Our analysis of weighted data using generalized linear model revealed 2- and 1.7-fold increases in the odds of cardiopulmonary complications and overall morbidity, respectively, in patients with high-grade ASA-PS compared with those with low-grade ASA-PS (odds ratio = 2.116, 95% CI: 1.252–3.577, $P=0.005$; odds ratio = 1.740, 95% CI: 1.095–2.765, $P=0.019$, respectively).

Discussion

Because of its minimally invasive nature, thoracoscopic lobectomy is associated with less pain and better preservation of lung function in the initial postoperative period (18,19). These advantages, in turn, translate into reduced postoperative adverse events compared with lobectomy via thoracotomy (3). In the present study, thoracoscopic lobectomy resulted in low mortality and reasonable morbidity. Our postoperative outcomes are in accordance with those of the previously published study based on large clinical thoracic surgery database (5). Nevertheless, the rates of major complications and overall morbidity following thoracoscopic lobectomy and segmentectomy were not negligible in our patient cohort despite thorough preoperative physiologic evaluation. This fact implies a greater need for refining preoperative risk stratification in this special patient population.

Lung function determinants, including FEV₁% and DLCO%, are essential for the risk stratification prior to major lung resection (1). Due to the consideration of resected functioning lung, ppoFEV₁% and ppoDLCO% are admittedly more accurate in predicting postoperative complications than the preoperative values (1). Previous studies suggested that ppoFEV₁% and ppoDLCO% are predictive of cardiopulmonary complications regardless of whether lobectomy is performed by an open or thoracoscopic approach (5,20). However, there were only slightly significant relationships of ppoFEV₁% and ppoDLCO% with overall morbidity in our univariable analyses. The multivariable regression analyses failed to associate ppoFEV₁% and ppoDLCO% with cardiopulmonary complications or overall morbidity after thoracoscopic lobectomy in our study. These results may

be explained by our thorough workup and careful patient selection performed before surgery. Indeed, the vast majority of our patients presented with a good preoperative performance status (ECOG score < 2). Moreover, in accordance with the guidelines for preoperative physiologic evaluation, all patients with impaired pulmonary function were submitted to a stair climbing test or cardiopulmonary exercise testing for additional risk stratification. Only those patients who presented with satisfactory performance in the stair climbing test or who had adequate maximum oxygen consumption were operated on and included in the present study. In this aspect, our favorable postoperative outcomes indicate that the current physiologic evaluation algorithm is also applicable to identify patients amenable to major lung resection performed via thoracoscopic approach.

Interestingly, the ASA-PS exhibited distinct power in predicting the major complications following thoracoscopic lobectomy in our properly selected patient cohort. Compared with patients with low-grade ASA-PS, those with high-grade ASA-PS had a two-fold greater risk of cardiopulmonary complications and overall morbidity in the multivariable regression analyses. More importantly, causal effect analyses using inverse probability of treatment weighting demonstrated a similar effect size of high-grade ASA-PS. As a currently popular method for causal inference, propensity score matching combined with logistic regression models with random effects was initially considered to analyze the causal effect of high-grade ASA-PS. However, our attempt to perform propensity score matching without replacement for balancing the differences in baseline characteristics between patients with high- and low-grade ASA-PS was unsuccessful because the propensity score distribution was very different in the two groups. While propensity score matching with replacement yielded two groups with well-balanced baseline characteristics, there was reasonable doubt about the results based on the matched data due to a considerably reduced sample size. In contrast, the inverse probability of treatment weighting using propensity scores retained all subjects in the analysis and was believed to be a superior approach for causal effect analyses in our study (14).

The ASA-PS is a classification system that assesses a patient's overall health status and degree of sickness based on systemic disease. Although it has been widely used by anesthesiologists to estimate operative and anesthesiological risks, the ASA-PS has rarely been considered in the risk assessment process prior to major lung resection to date (21).

This is thought to be due, at least in part, to the fact that very few studies have previously investigated the impact of the ASA-PS as a predictor of postoperative adverse outcomes following major lung resection (22,23). Notably, these data are characterized by various limitations, particularly smaller sample sizes. Additionally, little is known about the predictive capability of ASA-PS in patients undergoing major lung resection via minimally invasive approach. In a recent study based on data derived from the STS General Thoracic Database, Fernandez and colleagues evaluated postoperative outcomes of over 27 thousand lung resections through an open or minimally invasive approach (10). They found a 1.25-fold increase in the odds of major complications in patients with ASA-PS grade 3 compared with those with ASA-PS grade 1 or 2. In a study involving 176 elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy, our group has previously reported a nearly 3-fold increase in the odds of cardiopulmonary complications in those with ASA-PS grade ≥ 3 compared with patients with ASA-PS grade <3 (7). It is worth mentioning that this finding was based on the univariable logistic regression analyses restricted to elderly patients. In contrast, the present study used multivariable regression model for confounder adjustment and showed that ASA-PS was an independent morbidity predictor in a general patient population considered for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy. Moreover, the present study is the first to determine the size of causal effect of high-grade ASA-PS on postoperative complications following major lung resection using propensity-adjusted analysis. Based on our findings, early involvement of anesthesiologists and assignment of an ASA-PS scale are recommended for the risk assessment prior to thoracoscopic lobectomy or segmentectomy. We believe that the ASA-PS, as an easily assessable gauge of surgical risks, can be used to identify patients who require more comprehensive physiologic evaluation prior to major lung resection. In conjunction with other predictors, the ASA-PS will enhance the current algorithms for risk stratification and improve informed decision making for patients with early-stage NSCLC. Due to the possible inter-rater inconsistency, especially in assigning grades 2 (mild systemic disease) and 3 (severe systemic disease), patients with ASA-PS grade 2 or higher should consult with senior anesthesiologists as early as possible (24).

The authors acknowledge potential limitations of the present study. First, there was the inherent bias due to the use of retrospective data. Only thoracoscopic major lung resections in and after 2015 at our institution were

prospectively evaluated. Therefore, it is possible that some postoperative adverse events were undisclosed in patients operated on from 2009 through 2014. Additionally, our results are derived from single institution data, which may not fully reflect the clinical scenario elsewhere. On the other side, our postoperative outcomes are in line with those of previously published large-scale studies on thoracoscopic lobectomy (5). Though further investigation involving a multicenter design is necessary to validate our findings, our data may have mitigated the bias caused by the variety in surgical techniques and perioperative care strategies commonly seen in multicenter studies. Selection bias was another concern in the present study. Although propensity score adjustment using inverse probability of treatment weighting mitigated the selection bias to some extent by balancing the known confounders, there may be some unknown confounding variables that influenced the results.

In conclusion, our results suggested that the current physiologic evaluation algorithm is also applicable to identify patients amenable to major lung resection performed by thoracoscopic approach. Despite thorough physiologic evaluation in compliance with the current guideline, the major complications following thoracoscopic lobectomy were still not negligible. As an easily assessable factor the ASA-PS is capable of predicting postoperative adverse events after thoracoscopic lobectomy in properly selected patients. Early involvement of anesthesiologists in the preoperative risk assessment and assignment of the ASA-PS scale are recommended for refined risk stratification in this patient population. Future efforts are warranted to incorporate the ASA-PS into the existing algorithm for risk assessment prior to major lung resection.

Acknowledgements

We acknowledge the substantial contributions of all surgical and anesthesiological team members. We also thank Mr. Sebastian Ciupa for his kind support during data collection.

Footnote

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: This study was approved by the local Institutional Review Board (project number 086/2018BO2), and specific patient consent was waived.

References

- 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:e166S-90S.
- Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e278S-313S.
- Boffa DJ, Dhamija A, Kosinski AS, et al. Fewer complications result from a video-assisted approach to anatomic resection of clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:637-43.
- Zhang R, Ferguson MK. Video-Assisted versus Open Lobectomy in Patients with Compromised Lung Function: A Literature Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124512.
- Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:19-28.
- Zhang R, Kyriss T, Dippon J, et al. Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: A propensity-matched analysis. *J Thorac Dis* 2018;10:1806-14.
- Zhang R, Kyriss T, Dippon J, et al. American Society of Anesthesiologists physical status facilitates risk stratification of elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:973-9.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. American Joint Committee on Cancer. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- American Society of Anesthesiologists. *ASA Physical Status Classification System*. Schaumburg, IL: American Society of Anesthesiologists; 2014 Oct 15 [cited 2018 Oct 15]. Available online: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
- Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: Higher Quality Data and Superior Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2016;102:370-7.
- Miller TJ, Jeong HS, Davis K, et al. Evaluation of the American Society of Anesthesiologists Physical Status classification system in risk assessment for plastic and reconstructive surgery patients. *Aesthet Surg J* 2014;34:448-56.
- Fernandez FG, Falcoz PE, Kozower BD, et al. The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery databases: joint standardization of variable definitions and terminology. *Ann Thorac Surg* 2015;99:368-76.
- Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85:231-5.
- Hernán MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:578-86.
- Ridgeway G, McCaffrey D, Morral A, et al. *twang: Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups*. R package version 1.5. 2017 Jul 2 [cited 2018 Oct 15]. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=twang>
- Lumley T. Analysis of Complex Survey Samples. *J Stat Soft* 2004;9:1-19.
- R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. [cited 2018 Oct 15] Available online: <https://www.R-project.org>
- 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;37:1209-14.
- Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:836-44.
- Zhang R, Lee SM, Wigfield C, et al. Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1761-7.
- Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, et al. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg* 2015;18:184-90.
- Ciszewski P, Tyczka J, Nadolski J, et al. Lower preoperative fluctuation of heart rate variability is an independent risk factor for postoperative atrial fibrillation in patients undergoing major pulmonary resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:680-6.

23. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: Are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010;65:815-8.
24. Riley R, Holman C, Fletcher D. Inter-rater reliability

of the ASA physical status classification in a sample of anaesthetists in Western Australia. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:614-8.

Cite this article as: Zhang R, Dippon J, Friedel G. Refined risk stratification for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy. *J Thorac Dis* 2018. doi: 10.21037/jtd.2018.12.44

5.5 Anlage 5

Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Boedeker E, Friedel G. Preoperative serum biomarkers predictive of major complications following thoracoscopic lobectomy: a propensity-adjusted analysis. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2019;56:294-300.

Cite this article as: Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Boedeker E, Friedel G. Preoperative serum lactate dehydrogenase level as a predictor of major complications following thoroscopic lobectomy: a propensity-adjusted analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:294–300.

Preoperative serum lactate dehydrogenase level as a predictor of major complications following thoroscopic lobectomy: a propensity-adjusted analysis

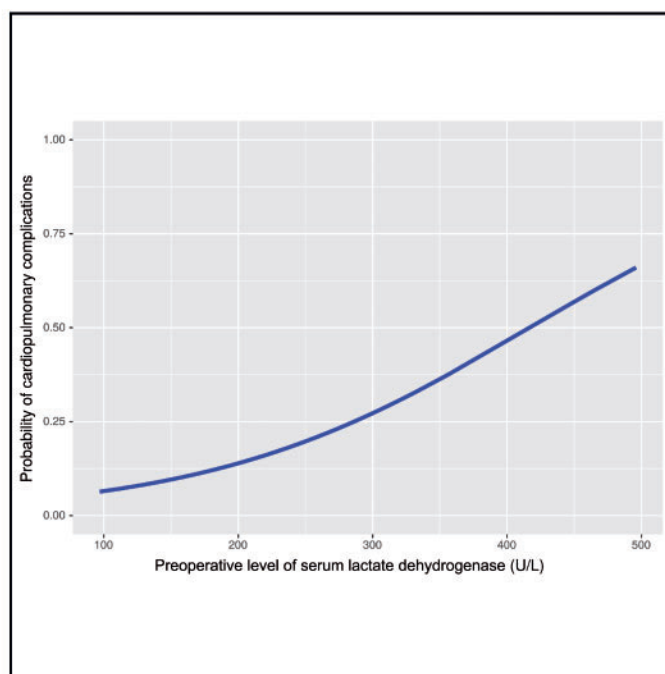
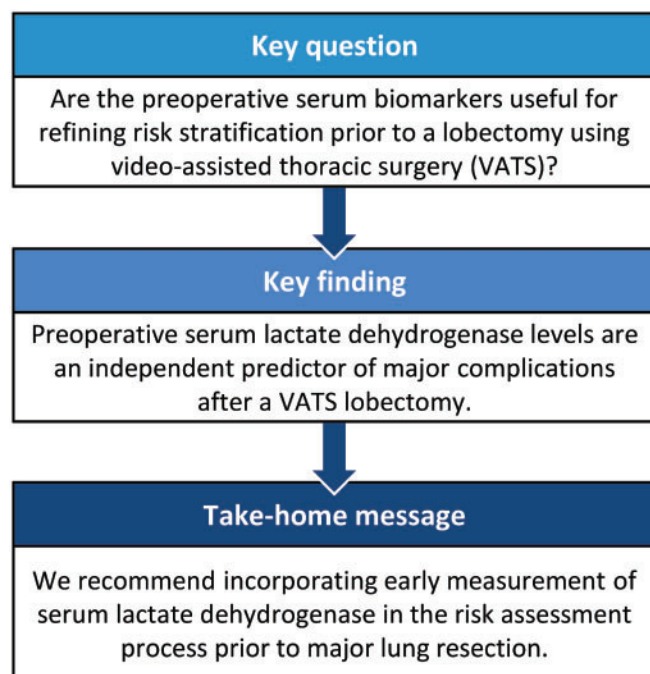
Ruoyu Zhang^{a,*}, Thomas Kyriss^a, Jürgen Dippon^b, Enole Boedeker^a and Godehard Friedel^a

^a Department of Thoracic Surgery, Chest Hospital Schillerhoehe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Teaching Hospital of the University of Tuebingen, Stuttgart, Germany

^b Department of Mathematics, University Stuttgart, Stuttgart, Germany

* Corresponding author. Department of Thoracic Surgery, Schillerhoehe Hospital, Solitudestrasse 18, 70839 Gerlingen, Germany. Tel: +49-7156-2037731; e-mail: zhang.ruoyu@yahoo.com (R. Zhang).

Received 20 June 2018; received in revised form 21 December 2018; accepted 14 January 2019



Abstract

OBJECTIVES: Despite the positive effects of a thoroscopic approach on improving postoperative outcomes, the risk of major complications following thoroscopic lobectomy is not negligible. We sought to assess the usefulness of the preoperative determination of serum biomarkers to refine risk stratification in this patient population.

METHODS: From 2009 to 2017, 626 patients (285 women, 341 men; median age: 67 years) underwent thoroscopic lobectomy or anatomical segmentectomy for confirmed or suspected early-stage lung cancer or metastasis at our institution. Preoperative serum biomarkers, including albumin, C-reactive protein, haemoglobin and lactate dehydrogenase (LDH), were examined as predictors of postoperative cardiopulmonary complications using logistic regression analyses followed by causal inference.

RESULTS: The 90-day mortality, cardiopulmonary complication and overall morbidity rates were 1.0%, 13.1% and 18.1%, respectively. Although serum albumin, C-reactive protein and haemoglobin were not associated with cardiopulmonary complications in regression

analyses, preoperative serum LDH level emerged as an independent morbidity predictor (odds ratio 1.008, 95% confidence interval 1.002–1.013; $P=0.006$). The causal inference using the covariate balancing generalized propensity score methodology demonstrated similar results and an approximately positive linear relationship between the odds of cardiopulmonary complications and preoperative serum LDH level. For every 100 U/l increase in preoperative serum LDH, a 2-fold increase in the odds of cardiopulmonary complications was observed.

CONCLUSIONS: Our results suggest that the preoperative serum LDH level is an independent predictor of 90-day cardiopulmonary complications following thoracoscopic lobectomy or segmentectomy, even in properly selected patients. Therefore, we recommend incorporating early serum LDH measurements as a readily available method into the risk assessment process prior to major lung resection.

Keywords: Risk assessment • Serum biomarkers • Lactate dehydrogenase • Lung resection • Minimally invasive thoracic surgery • Outcomes

INTRODUCTION

Accurate risk stratification is crucial for the identification of patients who are amenable to major lung resection and pertains to the most important responsibilities of surgeons and physicians. In this decade, thoracoscopic lobectomy has been increasingly adopted and is the current preferred surgical approach for the treatment of early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) [1]. A body of evidence has demonstrated that, relative to thoracotomy, thoracoscopic lobectomy is associated with reduced postoperative mortality and morbidity, particularly in high-risk patients [2, 3]. Despite this positive effect of a thoracoscopic approach, the rate of cardiopulmonary complications as major adverse events following thoracoscopic lobectomy is not negligible [3, 4]. Moreover, cardiopulmonary complications are often the primary causes of postoperative death [4, 5]. Accordingly, interest is growing in refining the current risk assessment algorithms, which are predominantly based on clinical studies published over the last decade and are applicable only to major lung resections via thoracotomy [6].

As a readily available method, the preoperative determination of certain serum biomarkers has been increasingly used as an aid in predicting postoperative adverse outcomes [7]. Regarding lung resection, our thorough literature review demonstrated that albumin, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, B-type natriuretic peptide, haemoglobin and lactate dehydrogenase (LDH) were capable of predicting postoperative morbidity after major lung resection (Supplementary Data S1). However, existing data are commonly characterized by various limitations, particularly the small sample sizes, the wide variety of surgical approaches and the considerable number of patients undergoing pneumonectomy included in the study cohort. Notably, previous studies have only explored the associations of certain serum biomarkers with postoperative adverse outcomes, while the causal effects of these biomarkers remain obscure. More importantly, no published study has specifically focused on patients undergoing thoracoscopic lobectomy. Therefore, we reviewed our institutional database and assessed the utility of preoperative serum biomarkers in predicting major complications following thoracoscopic lobectomy or segmentectomy.

PATIENTS AND METHODS

We performed a retrospective study on thoracoscopic major lung resections using our institutional database, which included retrospective data from 2009 to 2014 and prospective data thereafter. From January 2009 through 2017, a total of 665 patients

underwent thoracoscopic lobectomy or segmentectomy at our institution. Of those patients, 626 patients with confirmed or suspected early-stage NSCLC or pulmonary metastasis were included in the present study. Thirty-nine patients with infectious diseases (e.g. bronchiectasis) were excluded because they were exposed to a much higher comparative risk of postoperative complications. The preoperative serum biomarkers were recorded after reviewing patient charts. At our institution, the CRP, LDH and haemoglobin levels were routinely obtained prior to surgery, whereas the preoperative albumin level was routinely measured starting in October 2015. The measurements of B-type natriuretic peptide and fibrinogen were, and are not currently, part of routine preoperative laboratory testing. Instead, these are only performed for patients with heart failure and suspected coagulation disturbance. This study was approved by the local Institutional Review Board, and specific patient consent was waived.

All patients with confirmed or suspected NSCLC underwent computed tomography, positron emission tomography and brain magnetic resonance imaging for clinical staging. Patients with suspected mediastinal nodal metastases underwent endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration or cervical mediastinoscopy. Our multidisciplinary lung oncology team preoperatively reviewed all cases. Lung cancer staging was performed according to the American Joint Committee on Cancer 7th edition manual in patients undergoing lung resection up to 2016 and the American Joint Committee on Cancer 8th edition starting in 2017. The pathological stage was reported based on the final histopathological findings following lung resection and systematic mediastinal lymph node dissection. All patients underwent a physiological evaluation prior to surgery. The predicted postoperative values of forced expiratory volume in the first second expressed as the % predicted (ppoFEV₁%), and of diffusing capacity of the lung expressed as the % predicted (ppoDLCO%) were calculated using the functional segment technique [1]. Patients who demonstrated impaired pulmonary function (ppoFEV₁% or ppoDLCO% <40) during preoperative lung function testing performed a stair climb test or cardiopulmonary exercise test (cycle ergometry) for additional risk stratification prior to lung resection. When performance in the stair climb test was not satisfactory, cycle ergometry was used to determine eligibility. A maximum oxygen consumption >10 ml/kg/min or 35% predicted was considered sufficient to warrant major lung resection.

The performance status was considered marginal or poor when the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale score was ≥ 2 . All patients were assigned a score based on the modern version of the American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS) scale by the responsible anaesthesiologists prior to surgery [8].

Thoracoscopic lobectomy and anatomical segmentectomy were performed using a 3-port approach, including a 3-cm anterolateral access incision in the 4th intercostal space without rib spreading and with visualization only through the monitor. Lobar or segmental vessels and the bronchus were individually divided. The hilar and mediastinal lymph nodes were dissected.

At our institution, patients undergoing major lung resection were followed up for 6 weeks and 3 months after the discharge in the outpatient department. Postoperative mortality and morbidity were defined as death and adverse events within 90 days of surgery. Postoperative complications were defined according to the Society of Thoracic Surgeons and The European Society of Thoracic Surgeons (STS/ESTS) joint standardization of variable definitions and terminology [9]. Specifically, pulmonary complications included pneumonia, atelectasis requiring bronchoscopy, adult respiratory distress syndrome, initial ventilator support for >48 h, unplanned reintubation or tracheotomy. Cardiovascular complications were defined as acute myocardial infarction, pulmonary embolism and atrial or ventricular arrhythmia requiring intervention. Other complications included bronchopleural fistula, empyema, wound infection, other postoperative infections, cerebrovascular events, delirium, renal failure, postoperative bleeding, chylothorax, recurrent laryngeal nerve injury and other relevant events. Overall morbidity was defined as the occurrence of any of these complications, including mortality, but except for technical complications, such as postoperative bleeding, chylothorax or recurrent laryngeal nerve injury. In addition, the length of hospital stay was not used to assess the postoperative outcomes, as it is dependent on many factors other than postoperative adverse events.

Categorical variables were expressed as percentages and were evaluated using the Fisher's exact test. Continuous data were reported as the median and interquartile range (IQR 25th–75th percentile) and were compared using the Mann-Whitney *U*-test. Logistic regression analyses were performed to assess the relationships among the serum biomarkers and cardiopulmonary complications. We used 2-sample comparisons of proportions to calculate the sample size for logistic regression. We assumed that postoperative complications occurred in 10% and 20% of patients with low and high risks, respectively [odds ratio (OR)=2.25]. Accordingly, we estimated that 550 patients were required to reach a statistical power of 90% at a 5% significance level. To estimate the causal effect of the preoperative serum LDH level, the covariate balancing generalized propensity score (CBPS) methodology of Fong *et al.* [10] was applied to account for the well-established predictors of major complications as covariates. In this method, inverse probability weighting using propensity scores was used to balance the covariate distribution across the treatment value (LDH level). As the most commonly used approach, a parametric propensity score model was assumed and included age, male gender, ppoFEV₁%, ppoDLCO%, smoking history and ASA-PS (>2 vs ≤2). Missing data were imputed using the random forest method of Ishwaran *et al.* [11]. Subsequently, the balanced data were used to estimate the effect size of the serum LDH level on postoperative cardiopulmonary complications in a logistic regression model with weights determined by covariate balancing propensity scores. To check the robustness of the above parametric approach, the non-parametric extension of the CBPS methodology was then applied as a more flexible approach. Although propensity score matching with or without replacement is currently a popular method for causal inference, this method has been confined to binary treatment

Table 1: Patient demographics and clinical characteristics

Variables	Value or number affected
Total, <i>n</i> (%)	626 (100)
Age (years), median (IQR)	67 (59–74)
Male gender, <i>n</i> (%)	341 (54.5)
Overweight (BMI ≥25) (kg/m ²), <i>n</i> (%)	315 (50.3)
Smoker, <i>n</i> (%)	432 (69.0)
Comorbid diseases, <i>n</i> (%)	
Coronary artery disease	94 (15.0)
Congestive heart failure	55 (8.8)
Chronic pulmonary disease	160 (25.6)
Peripheral vascular disease	62 (9.9)
Cerebrovascular disease	55 (8.8)
Diabetes	80 (12.8)
Moderate-to-severe renal disease	18 (2.9)
Moderate-to-severe liver disease	1 (0.2)
ECOG ≥2, <i>n</i> (%)	12 (1.9)
ASA-PS >2, <i>n</i> (%)	238 (38.0)
FEV ₁ %, median (IQR)	75.2 (66.8–85.3)
ppoFEV ₁ %, median (IQR)	59.6 (52.5–69.8)
DLCO%, median (IQR)	66.4 (53.7–80.3)
ppoDLCO%, median (IQR)	52.6 (42.3–64.4)
Pathological stage (<i>n</i> = 562), <i>n</i> (%)	
Stage I	431 (76.6)
Stage II	88 (15.6)
Stage III	43 (7.7)

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists physical status; BMI: body mass index; DLCO%: diffusing capacity of the lung expressed as the % predicted; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FEV₁%, forced expiratory volume in the first second expressed as the % predicted; IQR: interquartile range; ppo: predicted postoperative.

variables [10]. In contrast, CBPS is one of few currently available approaches for causal effect analyses of continuous treatment variables and is believed to be an appropriate method for our study [10]. Statistical significance was declared as *P*-value <0.05. CBPS and data imputation were conducted using the statistical computing environment R, version 3.3.3, along with the R packages 'CBPS' 0.18 and 'randomForestSRC' 2.5.1 [12–14]. The other statistical analyses were performed using SPSS, version 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

A total of 285 women and 341 men with a median age of 67 years (IQR 59–74 years) were included. The surgical procedures included 562 lobectomies (89.8%) and 64 anatomical segmentectomies (10.2%). In 25 patients (4.0%), the thoracoscopic procedures had to be converted to thoracotomy. As the present study aimed to assess the risk for major complications in thoracoscopic lobectomy or segmentectomy as an initially intended treatment, conversed cases were included in the analyses. Among the entire cohort, the final pathological analyses demonstrated confirmed NSCLC in 562 (89.8%) patients, benign disease in 34 (5.4%) patients and pulmonary metastasis in 30 (4.8%) patients. Patient demographics and clinical characteristics are shown in Table 1. Impaired pulmonary function (ppoFEV₁% or ppoDLCO% <40) was found in 132 patients (21.1%). Of those patients, 58 underwent cycle ergometry, with measurements of the maximum oxygen consumption ranging from 10.2 to 27.0 ml/kg/min (38.0–162.0%).

Six (1.0%) postoperative deaths occurred in the entire patient cohort. Four patients died from postoperative pneumonia. One patient developed a bronchopleural fistula followed by sepsis and multiple organ failure and died on postoperative day 12. Another patient developed pneumonia and atrial arrhythmia on postoperative day 5; this was followed by a bronchopleural fistula, and the patient died on postoperative day 79. Postoperative cardiopulmonary complications and overall morbidity occurred in 83 (13.1%) and 113 (18.1%) patients, respectively. The incidences of single postoperative complications are listed in Table 2.

Table 3 provides the values of the preoperative serum biomarkers, the number of patients measured and their relationships with cardiopulmonary complications. Based on univariable logistic regression analyses, the cardiopulmonary complication rate was not related to albumin, CRP or haemoglobin. In contrast, the LDH level was significantly associated with the risk of

cardiopulmonary complications. In the multivariable regression analysis adjusted for age, male gender, pulmonary function, smoking history and ASA-PS, LDH emerged as the single predictor of cardiopulmonary complications [OR 1.008, 95% confidence interval (CI) 1.002–1.013; $P=0.006$, Table 4].

To estimate the causal effect of the preoperative serum LDH level on postoperative cardiopulmonary complications, the distribution of covariates, including age, male gender, ppoFEV₁%, ppoDLCO%, smoking history and ASA-PS, were balanced using the CBPS methodology. As depicted in Table 5, this approach achieved an approximately equal covariate distribution across the preoperative serum LDH level as the treatment variable. Our analysis of balanced data using a generalized linear model revealed a similar effect size for the preoperative serum LDH level (OR 1.007, 95% CI 1.002–1.012; $P=0.011$). As illustrated in Fig. 1, an approximately linear increase occurred in the probability of cardiopulmonary complications relative to the elevation in the preoperative serum LDH level. For every 100 U/l increase in the preoperative serum LDH level, a 2-fold increase in the odds of cardiopulmonary complications following thoracoscopic lobectomy occurred. To assess the robustness of the above results, we additionally applied the non-parametric approach of the CBPS methodology, which revealed very similar results (OR 1.008, 95% CI 1.004–1.012; $P<0.001$).

Table 2: Frequency of single postoperative complications

Outcomes	Number affected (%)
Postoperative mortality	6 (1.0)
Pulmonary complications	57 (9.1)
Pneumonia	40 (6.4)
Atelectasis requiring bronchoscopy	15 (2.4)
Adult respiratory distress syndrome	7 (1.1)
Initial ventilator support for >48 h	10 (1.6)
Unplanned reintubation or tracheotomy	17 (2.7)
Cardiovascular complications	39 (6.2)
Acute myocardial infarction	2 (0.3)
Pulmonary embolism	1 (0.2)
Atrial arrhythmia	30 (4.8)
Ventricular arrhythmia	4 (0.6)
Other complications	73 (11.7)
Bronchopleural fistula	9 (1.4)
Empyema	17 (2.7)
Wound infection	2 (0.3)
Other postoperative infection	5 (0.8)
Cerebrovascular event	1 (0.2)
Delirium	5 (0.8)
Renal failure	4 (0.6)
Postoperative bleeding	13 (2.1)
Recurrent laryngeal nerve injury	13 (2.1)
Chylothorax	3 (0.5)
Other relevant events	11 (1.8)
Overall morbidity ^a	113 (18.1)

^aThe occurrence of postoperative bleeding, chylothorax and recurrent laryngeal nerve injury was not included.

Table 4: Results of logistic regression analysis of the preoperative LDH level for cardiopulmonary complications after adjustment for well-established risk factors

	Cardiopulmonary complication		
	OR	95% CI	P-value
Age (years)	1.005	0.977–1.033	0.746
Gender (male)	1.693	0.950–3.015	0.074
ppoFEV ₁ %	1.010	0.989–1.032	0.351
ppoDLCO%	0.988	0.969–1.008	0.233
Smoking history	1.749	0.888–3.445	0.106
ASA-PS >2	1.503	0.861–2.626	0.152
LDH (U/l)	1.008	1.002–1.013	0.006

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists physical status; CI: confidence interval; LDH; lactate dehydrogenase; OR: odds ratio; ppoDLCO%: predicted postoperative diffusing capacity of the lung expressed as the % predicted; ppoFEV₁%: predicted postoperative forced expiratory volume in the first second expressed as the % predicted.

Table 3: Preoperative serum biomarker levels and their relationships with postoperative cardiopulmonary complications assessed by univariable logistic regression analyses

Serum biomarker	n (%)	Median (IQR)	Univariable analyses		
			OR	95% CI	P-value
Albumin (g/dl)	191 (30.5)	4.1 (3.8–4.3)	0.797	0.338–1.881	0.605
C-reactive protein (mg/l)	590 (94.2)	3.0 (1.0–7.0)	0.994	0.954–1.036	0.776
Haemoglobin (g/l)	626 (100)	134 (124–143)	0.995	0.979–1.011	0.51
Lactate dehydrogenase (U/l)	618 (98.7)	186 (168–213)	1.007	1.002–1.012	0.003

CI: confidence interval; IQR: interquartile range; OR: odds ratio.

DISCUSSION

Despite the recent advances in perioperative care and the widespread adoption of minimally invasive approach, the rate of major complications following anatomic lung resection is still not negligible, even in a properly selected patient cohort, as shown in the present study. The postoperative outcomes in our patient cohort were in line with those of previously published data derived from a large clinical thoracic surgery database and highlight again the need to refine the current risk assessment algorithms, specifically for patients considered for thoracoscopic lobectomy or segmentectomy [3]. In this context, the preoperative determination of serum biomarkers predictive of postoperative adverse events may allow more elaborate risk stratification and better informed decision-making. To date, limited data are available regarding serum biomarkers as predictors of postoperative complications following major lung resection (see the Supplementary File). Notably, no recent study has specifically focused on patients undergoing thoracoscopic lobectomy, which

is currently the preferred surgical approach for the treatment of early-stage NSCLC [1].

The major finding of the present study was that the preoperative serum LDH level was an independent predictor of the cardiopulmonary complications following thoracoscopic lobectomy or segmentectomy after accounting for well-established risk factors. To assess the robustness of this finding, we performed causal inference using the CBPS methodology for both the parametric and non-parametric approaches, which revealed a similar effect size for serum LDH. For every 100 U/l increase in the preoperative serum LDH level, a 2-fold increase in the odds of cardiopulmonary complications occurred. To date, few studies have investigated the predictive value of the preoperative serum LDH level for adverse events following lung resection [15–17]. While a preoperative serum LDH level greater than 230 U/l was found to be predictive of pulmonary complications in a series of 89 lobectomies via thoracotomy, there has been report on a more than 4-fold increase in the odds of pulmonary complications following open lung surgeries with various extents of resection, when the preoperative serum LDH level was greater than 320 U/l [15, 16]. In addition, Mitsudomi *et al.* [17] studied 62 patients who underwent pneumonectomy and found significant associations between a higher preoperative serum LDH level (>178 U/l) and postoperative mortality and complications necessitating rethoractomy. It is important to note that, in addition to the inconsistent findings and various limitations, these previously published studies are characterized by dichotomizing the serum LDH level as a continuous treatment variable. This approach may result in a misleading impression that the odds of cardiopulmonary complications following lung resection are sharply increased when the preoperative serum LDH level exceeds a certain cut-off value. However, our analyses, including causal inference, clearly demonstrated an approximately positive linear relationship between the odds of cardiopulmonary complications and the preoperative serum LDH level. In addition, the present study is the first to embrace the predictive ability of the preoperative LDH level for postoperative adverse outcomes in patients undergoing

Downloaded from <https://academic.oup.com/ejcts/article-abstract/56/2/294/5315640> by Bibliotheksystem der Universitaet Giessen user on 06 November 2019

Table 5: Pearson correlations between the preoperative serum LDH level as the treatment variable and each risk factor as the covariate before and after balancing

Covariates	Unbalanced	Balanced
Age (years)	0.120	-0.00026
Male gender	-0.149	-0.00014
Smoker	-0.082	0.00011
ASA-PS >2	0.051	-0.00024
ppoFEV ₁ %	-0.058	-0.00031
ppoDLCO%	-0.001	0.00002

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists physical status; LDH: lactate dehydrogenase; ppoDLCO%: predicted postoperative diffusing capacity of the lung expressed as the % predicted; ppoFEV₁%: predicted postoperative forced expiratory volume in the first second expressed as the % predicted.

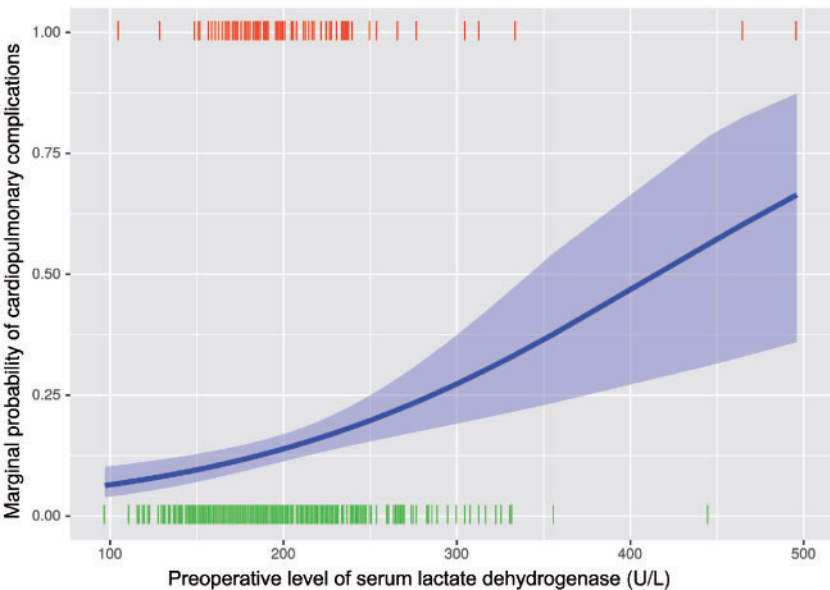


Figure 1: Estimated marginal probability of cardiopulmonary complications for a given preoperative serum lactate dehydrogenase level provided with a pointwise 95% confidence band.

major lung resection via thoracoscopic approach. According to our results, we believe that the determination of the serum LDH level can aid in more accurate risk stratification prior to major lung resection and better assignation of resources for postoperative care. Patients with higher preoperative serum LDH levels may require closer postoperative monitoring and more intensive pulmonary care. Therefore, we recommend incorporating an early measurement of the serum LDH level into the preoperative risk assessment process.

LDH is a cytoplasmic enzyme that catalyses the final step in anaerobic glycolysis through the reversible oxidation of pyruvate to lactate [18]. The appearance of LDH in the serum usually indicates cell damage or cell death [18]. As a non-specific biomarker, the total serum LDH level is elevated not only in acute diseases, such as myocardial infarction and severe infection, but also in a host of chronic disorders, including renal and liver diseases, disseminated malignancy and certain haematological disorders [18, 19]. Because we were not able to examine the activity pattern of the serum LDH isoenzymes preoperatively, determining the cause of the elevated preoperative serum LDH level in our patients was fairly difficult. First, moderate or severe renal and liver diseases were rarely present among our patients, who underwent a thorough preoperative work-up and careful selection for major lung resection. Second, although an elevated serum LDH level indicates interstitial fibrosis of the lung following alveolar damage, only 2 patients in our study presented with this disease [15, 20]. Finally, since serum LDH elevation was observed primarily in patients with metastatic lung cancer, early-stage lung cancer was very unlikely to be the source of the increased preoperative LDH level in our study [21, 22]. Of interest, serum LDH has been proposed as an indicator of early organ damage or inflammation, which is not detectable in a routine preoperative work-up [15, 16]. Based on these findings, the determination of serum LDH isoenzymes or the LDH level in bronchoalveolar lavage fluid may improve our understanding of the pathophysiological link between an elevated serum LDH level and an increased risk of morbidity following major lung resection, which is crucial for the arrangement of appropriate risk-reducing interventions prior to surgery, e.g. increased cell viability using anti-inflammatory agents [18, 23, 24].

Interestingly, our analyses failed to associate the preoperative serum albumin, CRP and haemoglobin levels with cardiopulmonary complications following thoracoscopic lobectomy or segmentectomy. We believe that these results are largely attributed to the thorough risk assessment and careful patient selection performed before surgery. Indeed, neither a very low serum albumin level nor mild or severe anaemia, indicating a poor physiological status, was found in our patient cohort [25]. To date, a significant association between the preoperative serum albumin level and pulmonary complications following lung resection was found in only one study involving 103 patients with serum albumin levels ranging from 2.4 to 5.1 g/dl [26]. Furthermore, in the study by Bernard *et al.* [25], who reported the predictive capability of preoperative haemoglobin for mortality and major complications after pneumonectomy, the haemoglobin level ranged widely from 7.4 to 17.5 g/dl. The same applies to CRP as an acute-phase response protein, which is elevated in response to acute and chronic inflammation. In a study involving over 1400 patients undergoing anatomic lung resections, Lopez-Pastorini *et al.* [5] found that a preoperative CRP level above 40 mg/l was associated with higher postoperative mortality and morbidity, while patients with a CRP level between 3 and 40 mg/l had no

significant increase in morbidity and mortality compared to those with values lower than 3 mg/l. Notably, a CRP level greater than 40 mg/l was present in 16.5% of the patients in their study, which was greater than the number of patients with this level in our study (i.e. 3.7%).

Limitations

We acknowledge potential limitations of the present study. First, inherent bias was present due to the use of retrospective data. Only thoracoscopic major lung resections performed starting in 2015 were prospectively evaluated at our institution. Additionally, our results are derived from data from a single institution, which may not fully reflect the clinical scenarios elsewhere. However, our postoperative outcomes are in line with those of previously published large-scale studies on thoracoscopic lobectomy [3]. Another cause for concern is the selection bias in the present study. Although causal inference using the CBPS methodology mitigated the selection bias to some extent by balancing known confounders, some unknown confounding variables may have influenced our results.

CONCLUSION

In conclusion, the major complications following thoracoscopic lobectomy and segmentectomy are not negligible despite the thorough preoperative physiological evaluation and the positive effect of a thoracoscopic approach on improving postoperative outcomes. The preoperative serum LDH level can predict major complications following thoracoscopic lobectomy after accounting for well-established risk factors. Therefore, we suggest incorporating an early determination of the preoperative serum LDH level as a readily available risk assessment method prior to major lung resection. Closer monitoring and more intensive postoperative care in patients with an elevated preoperative serum LDH level may further reduce adverse events following thoracoscopic lobectomy or segmentectomy. Future research is warranted to generate greater clarity regarding the pathophysiological link between an elevated serum LDH level and increased morbidity following major lung resection.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at *EJCTS* online.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the substantial contributions from all surgical and anaesthesia team members. The authors also thank Sebastian Ciupa for his kind support during data collection.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e278S–313S.

- [2] Zhang R, Ferguson MK. Video-assisted versus open lobectomy in patients with compromised lung function: a literature review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124512.
- [3] Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, Onaitis MW, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:19–28.
- [4] Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Ciupa S, Boedeker E, Friedel G. Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis* 2018;10:1806–14.
- [5] Lopez-Pastorini A, Riedel R, Koryllos A, Beckers F, Ludwig C, Stoelben E. The impact of preoperative elevated serum C-reactive protein on postoperative morbidity and mortality after anatomic resection for lung cancer. *Lung Cancer* 2017;109:68–73.
- [6] 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:e166S–90S.
- [7] Lin MY, Liu WY, Tolan AM, Aboulian A, Petrie BA, Stabile BE. Preoperative serum albumin but not prealbumin is an excellent predictor of postoperative complications and mortality in patients with gastrointestinal cancer. *Am Surg* 2011;77:1286–9.
- [8] American Society of Anesthesiologists—ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> (15 April 2018, date last accessed).
- [9] Fernandez FG, Falcoz PE, Kozower BD, Salati M, Wright CD, Brunelli A. The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery databases: joint standardization of variable definitions and terminology. *Ann Thorac Surg* 2015;99:368–76.
- [10] Fong C, Hazlett C, Imai K. Covariate balancing propensity score for a continuous treatment: application to the efficacy of political advertisements. *Ann Appl Stat* 2018;12:156–77.
- [11] Ishwaran H, Kogalur UB, Blackstone EH, Lauer MS. Random survival forests. *Ann Appl Stat* 2008;2:841–60.
- [12] Fong C, Ratkovic M, Imai K. CBPS: Covariate Balancing Propensity Score. R package version 0.18.; 2018. <https://cran.r-project.org/web/packages/CBPS/CBPS.pdf> (15 April 2018, date last accessed).
- [13] Ishwaran H, Kogalur UB. Random Forests for Survival, Regression, and Classification (RF-SRC), R package version 2.5.1.; 2017. <https://cran.r-project.org/web/packages/randomForestSRC/randomForestSRC.pdf> (15 April 2018, date last accessed).
- [14] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2017. <https://www.R-project.org/> (15 April 2018, date last accessed).
- [15] Turna A, Solak O, Cetinkaya E, Kilicgün A, Metin M, Sayar A *et al.* Lactate dehydrogenase levels predict pulmonary morbidity after lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:483–7.
- [16] Uramoto H, Nakanishi R, Fujino Y, Imoto H, Takenoyama M, Yoshimatsu T *et al.* Prediction of pulmonary complications after a lobectomy in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2001;56:59–61.
- [17] Mitsudomi T, Mizoue T, Yoshimatsu T, Oyama T, Nakanishi R, Okabayashi K *et al.* Postoperative complications after pneumonectomy for treatment of lung cancer: multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1996;61:218–22.
- [18] Drent M, Cobben N, Henderson RF, Wouters E, van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J* 1996;9:1736–42.
- [19] Wu L, Kao T, Lin C, Yang H, Sun Y, Liaw F *et al.* Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective observational study. *BMJ Open* 2016;6:e011186.
- [20] Matusiewicz SP, Williamson IJ, Sime PJ, Brown PH, Wenham PR, Crompton GK *et al.* Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis? *Eur Respir J* 1993;6:1282–6.
- [21] Liu L, He Y, Ge G, Li L, Zhou P, Zhu Y *et al.* Lactate dehydrogenase and creatine kinase as poor prognostic factors in lung cancer: a retrospective observational study. *PLoS One* 2017;12:e0182168.
- [22] Tas F, Aydinler A, Demir C, Topuz E. Serum lactate dehydrogenase levels at presentation predict outcome of patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:376–8.
- [23] Qi T, Xu F, Yan X, Li S, Li H. Sulforaphane exerts anti-inflammatory effects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through the Nrf2/ARE pathway. *Int J Mol Med* 2016;37:182–8.
- [24] Liu H, Mao P, Wang J, Wang T, Xie CH. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. *Neurochem Int* 2016;94:48–56.
- [25] Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD *et al.* Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1076–82.
- [26] Busch E, Verazin G, Antkowiak JG, Driscoll D, Takita H. Pulmonary complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest* 1994;105:760–6.

Protocol of Literature Review

Table of contents

Investigator.....	1
Objectives	1
Methods.....	2
Results.....	3
References.....	6

Investigator

Ruoyu Zhang, MD

Objectives

To assess blood biomarkers as predictors of mortality and morbidity following major lung resection.

Methods

A PICO-formatted matrix was developed to guide selection of appropriate search terms. PubMed was searched for studies published in English till December 31st 2017. Studies were considered eligible if they reported the value of blood biomarkers for predicting postoperative adverse outcomes following lung resection regardless of surgical approaches and pathology.

Search terms

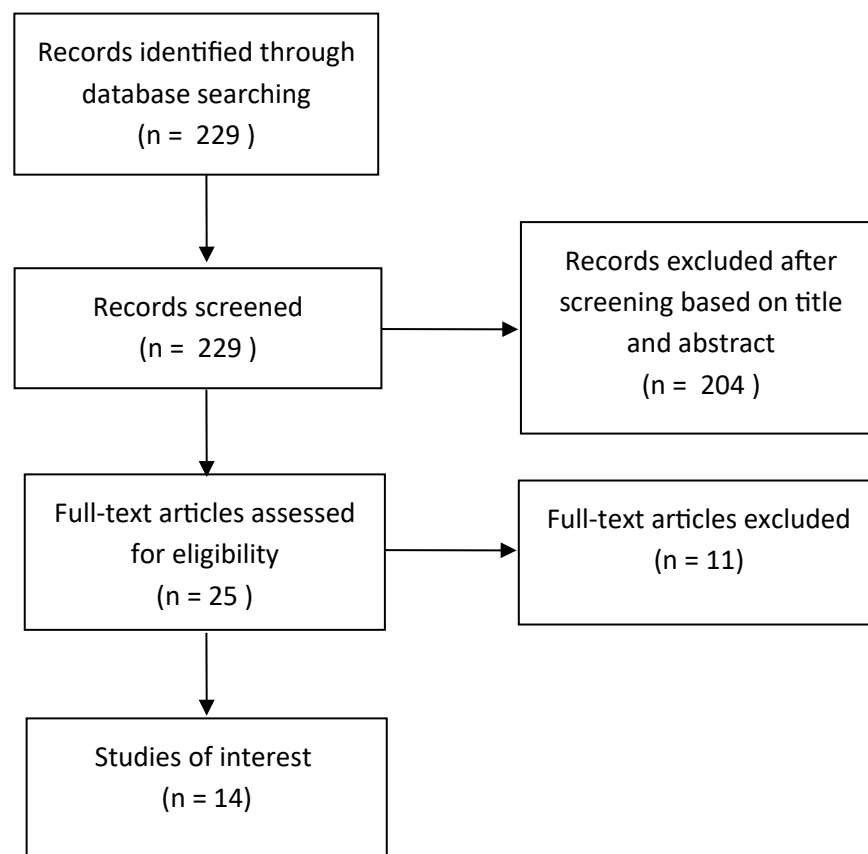
Domain	Search terms	Boolean Operator
Population of interest	“Lung resection*”, "pulmonary resection*", pneumonectomy ^a .	OR
Intervention ^b	Serum ^a , blood serum, biomarkers/blood ^a , lactate dehydrogenase, c-reactive protein, hemoglobin, leucocyte.	OR
Comparator	Not specified	-
Outcome	Outcome*, complication*, treatment outcome ^a , risk assessment ^a , adverse effect*	OR

^aMeSH major topic

Results

Study selection

A total of 229 publications were identified in PubMed and screened based on title and abstract. Of those, 25 publications were further assessed for eligibility based on full-text articles. Fourteen publications ultimately were included for critical assessment. The diagram of literature selection is depicted in the figure below. Eleven publications were excluded due to very specific postoperative complications ($n = 7$), evaluation of blood biomarkers as part of a scoring system ($n = 4$) or insufficient statistical analyses ($n = 1$).



Summary of the studies assessing the value of blood biomarkers for predicting postoperative adverse outcomes following lung resection.

Study	Year of publication	Number of patients	Patient population	Conclusion
Albumin				
Fiorelli et al.[1]	2014	117	Elderly patients undergoing open anatomic lung resections (85.5%) and wedge (14.5%)	Albumin not predictive of major complication
Ferguson et al. [2]	2008	1046	Patients undergoing anatomic lung resections including 8.5% bi-lobectomy and 16.9% pneumonectomy*	Albumin marginally related to cardiovascular and pulmonary complication
Song et al.[3]	2006	635	Patients undergoing lobectomy (79.5%), pneumonectomy (15.9%) and segmentectomy or wedge (4.6%)*	Albumin not predictive of pulmonary complication
Busch et al.[4]	1994	103	Patients undergoing open lobectomy (55.3%), pneumonectomy (28.2%) and segmentectomy or wedge (11.7%)	Albumin predictive of pulmonary complication
B-type natriuretic peptide (BNP)				
Nojiri et al.[5]	2015	675	Patients undergoing lobectomy (86.7%), pneumonectomy (1.2%) and segmentectomy or wedge (12.1%)*	BNP (>30 pg/ml) predictive of cardiopulmonary complication
Cagini et al.[6]	2014	294	Patients undergoing lobectomy (60%), bi-lobectomy or pneumonectomy (8%) and wedge (23%)*	Postoperative BNP (>118 pg/dl) predictive of cardiopulmonary complication
Nojiri et al.[7]	2011	80	Elderly patients undergoing lobectomy (81.2%) and segmentectomy or wedge (18.8%). Thoracoscopic approach in 58.8% of patients.	BNP (>30 pg/ml) predictive of cardiopulmonary complication
C-reactive protein (CRP)				
Lopez-Pastorini et al.[8]	2017	1414	Patients undergoing lobectomy (53%), sleeve resection, bi-lobectomy or pneumonectomy (31%) and segmentectomy (16%)*	CRP (> 40mg/l) predictive of mortality and morbidity
Fibrinogen				
Song et al.[3]	2006	635	Patients undergoing lobectomy (79.5%), pneumonectomy (15.9%) and	Fibrinogen (>400 mg/dl) predictive of pulmonary

			segmentectomy or wedge (4.6%)*	complication
Hemoglobin (Hb)				
Marret et al.[9]	2010	129	Patients undergoing pneumonectomy	Hb (< 10g/dl) predictive of major complications.
Song et al.[3]	2006	635	Patients undergoing lobectomy (79.5%), pneumonectomy (15.9%) and segmentectomy or wedge (4.6%)*	Hb not predictive of pulmonary complication
Bernard et al. [10]	2001	639	Patients undergoing pneumonectomy	Lower Hb predictive of mortality
Lactate dehydrogenase (LDH)				
Turna et al.[11]	2004	108	Patients undergoing open lobectomy (61.1%), bi-lobectomy (10.2%), pneumonectomy (28.7%) and wedge (3.7%)	LDH (> 320 U/l) predictive of pulmonary complication
Uramoto et al. [12]	2001	89	Patients undergoing open lobectomy	LDH ($\geq$ 230 U/l) predictive of pulmonary complication
Mitsudomi et al.[13]	1996	62	Patients undergoing pneumonectomy	LDH ($\geq$ 178 U/l) predictive of major complication
Sodium				
Jean et al.[14]	2016	6,435	Patients undergoing lobectomy. Thoracoscopic approach in 38.1% of patients.	Dysnatremia predictive of mortality

* No information concerning surgical approach.

References

1. Fiorelli A, Vicidomini G, Mazzella A, Messina G, Milione R, Di Crescenzo VG, Santini M. The influence of body mass index and weight loss on outcome of elderly patients undergoing lung cancer resection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:578–87.
2. Ferguson MK, Siddique J, Karrison T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:1085–9.
3. Song S, Lee H, Kim MS, Lee JM, Kim JH, Nam B, Zo JI. Preoperative serum fibrinogen level predicts postoperative pulmonary complications after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1974–81.
4. Busch E, Verazin G, Antkowiak JG, Driscoll D, Takita H. Pulmonary complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest*. 1994;105:760–6.
5. Nojiri T, Inoue M, Shintani Y, Takeuchi Y, Maeda H, Hamasaki T, Okumura M. B-type natriuretic peptide-guided risk assessment for postoperative complications in lung cancer surgery. *World J Surg*. 2015;39:1092–8.
6. Cagini L, Andolfi M, Leli C, Potenza R, Ragusa M, Scarnecchia E, et al. B-type natriuretic peptide following thoracic surgery: a predictor of postoperative cardiopulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:e74-80.
7. Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Okumura M. B-type natriuretic Peptide as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications in elderly patients undergoing pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1051–5.
8. Lopez-Pastorini A, Riedel R, Koryllos A, Beckers F, Ludwig C, Stoelben E. The impact of preoperative elevated serum C-reactive protein on postoperative morbidity and mortality after anatomic resection for lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;109:68–73.
9. Marret E, Miled F, Bazelly B, El Metaoua S, Montblanc J de, Quesnel C, et al. Risk and protective factors for major complications after pneumonectomy for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:936–9.

10. Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD, Pairolero PC. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1076–82.
11. Turna A, Solak O, Cetinkaya E, Kiliçgün A, Metin M, Sayar A, Gürses A. Lactate dehydrogenase levels predict pulmonary morbidity after lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:483–7.
12. Uramoto H, Nakanishi R, Fujino Y, Imoto H, Takenoyama M, Yoshimatsu T, et al. Prediction of pulmonary complications after a lobectomy in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2001;56:59–61.
13. Mitsudomi T, Mizoue T, Yoshimatsu T, Oyama T, Nakanishi R, Okabayashi K, et al. Postoperative complications after pneumonectomy for treatment of lung cancer: multivariate analysis. *J Surg Oncol.* 1996;61:218–22.
14. Jean RA, DeLuzio MR, Kraev AI, Wang G, Boffa DJ, Detterbeck FC, et al. Analyzing Risk Factors for Morbidity and Mortality after Lung Resection for Lung Cancer Using the NSQIP Database. *J Am Coll Surg.* 2016;222:992-1000.e1.

6 Literaturverzeichnis

1. Alberg A, Brock M, Ford J, Samet J, Spivack S. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143:e1S-e29S.
2. Postmus P, Kerr K, Oudkerk M, Senan S, Waller D, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv1-iv21.
3. Howington J, Blum M, Chang A, Balekian A, Murthy S. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143:e278S-e313S.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: 01.10.2019).
5. Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, van Raemdonck D, Decaluwe H, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51:490–7.
6. Yahya S, Ghafoor Q, Stevenson R, Watkins S, Allos B. Evolution of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Lung Cancer and Birmingham's (UK) Experience. Medicines (Basel) 2018;5(3). pii: E77.
7. Chang J, Senan S, Paul M, Mehran R, Louie A, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol. 2015;16:630–7.

8. Ferguson M, Siddique J, Karrison T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:1085–9.
9. Egenlauf B, Herth F, Kappes J. Präoperative Lungenfunktionsanalyse und kardiorespiratorische Risikoabschätzung, aktueller Standard. *Zentralbl Chir.* 2014;139 Suppl 1:6–12.
10. Colice G, Shafazand S, Griffin J, Keenan R, Bolliger C, 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). *Ann Surg.* 2007;132:161S - 77S.
11. Mokhles S, Maat AP, Aerts JG, Nuytens JJ, Bogers AJ, Takkenberg JJ. Opinions of lung cancer clinicians on shared decision making in early-stage non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25:278–84.
12. Gaenser E, Cugell D, Lindgren I, Verstraeten J, Smith S, Strieder J. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery for pulmonary tuberculosis. *J Thorac Surg.* 1955;29:163–87.
13. Zhang R, Kyriakos T, Dippon J, Ciupa S, Boedeker E, Friedel G. Impact of comorbidity burden on morbidity following thoracoscopic lobectomy: A propensity-matched analysis. *J Thorac Dis.* 2018;10:1806–14.
14. Lopez-Pastorini A, Riedel R, Koryllos A, Beckers F, Ludwig C, Stoelben E. The impact of preoperative elevated serum C-reactive protein on postoperative morbidity and mortality after anatomic resection for lung cancer. *Lung Cancer.* 2017;109:68–73.
15. Schulz C, Emslander H, Riedel M. Risikoabschätzung von Patienten vor Lungenresektion. *Chirurg.* 1999;70:664–73.
16. Burt B, Kosinski A, Shrager J, Onaitis M, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative

forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:19–28.

17. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax.* 2001;56:89–108.

18. Poonyagariyagorn H, Mazzone P. Lung Cancer: preoperative pulmonary evaluation of the lung resection candidate. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:271–84.

19. Boushy S, Billig D, North L, Helgason A. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1971;59:383–91.

20. Olsen G, Block A, Swenson E, Castle J, Wynne J. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111:379–87.

21. Tisi G. Preoperative evaluation of pulmonary function. Validity, indications, and benefits. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:293–310.

22. Groote-Bidlingmaier F von, Koegelenberg C, Bolliger C. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med.* 2011;32:773–82.

23. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves A, Wells F, Ritchie A, et al. Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *Eur Respir J.* 2005;25:594–9.

24. Mutlak H, Czerner S, Winter H, Zwissler B, Lacknermeier P. Präoperative Evaluation und Risikoeinschätzung in der Thoraxchirurgie. *Anaesthesist.* 2010;59:918–28.

25. Ferguson M, Little L, Rizzo L, Popovich K, Glonek G, Leff A, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:894–900.

26. Ferguson M, Reeder L, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:275-81.
27. Wang J, Olak J, Ferguson M. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1999;117:581-6.
28. Ferguson M, Gaissert H, Grab J, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:1297–302.
29. Ferguson M, Vigneswaran W. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1158–64.
30. Berry M, Villamizar-Ortiz N, Tong B, Burfeind W, Harpole D, D'Amico T, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1044.
31. Brunelli A, Refai M, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes N, 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;29:567–70.
32. Brunelli A, Kim A, Berger K, Addrizzo-Harris D. 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:e166S-90S.
33. Brunelli A, Charloux A, Bolliger C, Rocco G, Sculier J, 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;34:17–41.

34. Brunelli A, Varela G, Rocco G, Socci L, Novoa N, Gatani T, et al. A model to predict the immediate postoperative FEV1 following major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:783–6.
35. Markos J, Mullan B, Hillman D, Musk A, Antico V, Lovegrove F, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:902–10.
36. Wahi R, McMurtrey M, DeCaro L, Mountain C, Ali M, Smith T, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1989;48:33–7.
37. Putnam J, JR, Lammermeier D, Colon R, McMurtrey M, Ali M, Roth J. Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:909-14.
38. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Miyoshi S, Maeda H, Matsumura A, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:549–52.
39. 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;74:999–1003.
40. Seok Y, Jheon S, Cho S. Serial changes in pulmonary function after video-assisted thoracic surgery lobectomy in lung cancer patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62:133–9.
41. Taylor M, LaPar D, Isbell J, Kozower B, Lau C, Jones D. Marginal pulmonary function should not preclude lobectomy in selected patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:738–44.
42. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Marasco R, Jiménez M, Sciarra V, et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:644–8.

43. Endoh H, Tanaka S, Yajima T, Ito T, Tajima K, Mogi A, et al. Pulmonary function after pulmonary resection by posterior thoracotomy, anterior thoracotomy or video-assisted surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1209–14.
44. Santini M, Fiorello A, Vicidomini G, Di Crescenzo V, Laperuta P. Role of diffusing capacity in predicting complications after lung resection for cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55:391–4.
45. Loewen G, Watson D, Kohman L, Herndon JE, Shennib H, Kernstine K, et al. Preoperative exercise Vo₂ measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol*. 2007;2:619–25.
46. Puente Maestu L, Rodriguez Hermosa J, Ruiz de Ona J, Santa-Cruz Seminiani A, Lucas Ramos P de, Garcia de Pedro J, et al. Role of postoperative estimate of maximum oxygen uptake in predicting cardiorespiratory insufficiency in the immediate postoperative period in thoracic surgery. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:127–32.
47. Brutsche M, Spiliopoulos A, Bolliger C, Licker M, Frey J, Tschopp J. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J*. 2000;15:828–32.
48. Morice R, Peters E, Ryan M, Putnam J, Ali M, Roth J. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest*. 1992;101:356–61.
49. Walsh G, Morice R, Putnam J, JR, Nesbitt J, McMurtrey M, Ryan M, et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:704–10.
50. Towe C, Wu K, Khil A, Perry Y, Worrell S, Ho V, et al. Desaturation during Six-Minute Walk Testing Predicts Major Morbidity Following Anatomic Lung Resection among Patients with COPD. *Healthcare (Basel)* 2019;7(1). pii: E16.

51. Birim O, Maat AP, Kappetein A, van Meerbeeck J, Damhuis R, Bogers AJ. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:30–4.
52. Asmis T, Ding K, Seymour L, Shepherd F, Leighl N, Winton T, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:54–9.
53. Fleisher L, Fleischmann K, Auerbach A, Barnason S, Beckman J, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e77-137.
54. Kristensen S, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker H, Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383–431.
55. Lee T, Marcantonio E, Mangione C, Thomas E, Polanczyk C, Cook E, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043–9.
56. Ford M, Beattie W, Wijeyesundera D. Systematic review: Prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med*. 2010;152:26–35.
57. Eguchi T, Bains S, Lee MC, Tan K, Hristov B, Buitrago D, et al. Impact of increasing age on cause-specific mortality and mMorbidty in patients with stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: a competing risks analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35:281–90.

58. Endoh H, Yamamoto R, Satoh Y, Kuwano H, Nishizawa N. Risk analysis of pulmonary resection for elderly patients with lung cancer. *Surg Today*. 2013;43:514–20.
59. Pei G, Zhou S, Han Y, Liu Z, Xu S. Risk factors for postoperative complications after lung resection for non-small cell lung cancer in elderly patients at a single institution in China. *J Thorac Dis*. 2014;6:1230–8.
60. Rueth N, Parsons H, Habermann E, Groth S, Virnig B, Tuttle T, et al. Surgical treatment of lung cancer: predicting postoperative morbidity in the elderly population. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:1314–23.
61. 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;115:681–8.
62. Wyser C, Stulz P, Soler M, Tamm M, Muller-Brand J, Habicht J, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1450–6.
63. Bolliger C, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud A. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest*. 1995;108:341–8.
64. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
65. Kristersson S, Lindell S, Svanberg L. Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using 133 Xe-radiospirometry. *Chest*. 1972;62:694–8.
66. Olsen G, Block A, Tobias J. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest*. 1974;66:13–6.

67. Bolliger C, Jordan P, Soler M, Stulz P, Gradel E, Skarvan K, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1472–80.
68. Paul S, Altorki N, Sheng S, Lee P, Harpole D, Onaitis M, 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;139:366–78.
69. Nwogu C, D'Cunha J, Pang H, Gu L, Wang X, Richards W, et al. VATS lobectomy has better perioperative outcomes than open lobectomy: CALGB 31001, an ancillary analysis of CALGB 140202 (Alliance). *Ann Thorac Surg*. 2015;99:399–405.
70. Boffa D, Dhamija A, Kosinski A, Kim A, Detterbeck F, Mitchell J, et al. Fewer complications result from a video-assisted approach to anatomic resection of clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:637–43.
71. Begum S, Papagiannopoulos K, Falcoz PE, Decaluwe H, Salati M, Brunelli A. Outcome after video-assisted thoracoscopic surgery and open pulmonary lobectomy in patients with low VO₂ max: a case-matched analysis from the ESTS database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:1054–8.
72. Pichlmaier H. Instrumentarium, Material und Zugangswege. In: Pichlmaier H. Schildberg FW. *Thoraxchirurgie*. 1987th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006. p. 9–31.
73. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:170–80.
74. Sihoe A. The Evolution of VATS Lobectomy. In: Cardoso P, editor. *Topics in Thoracic Surgery*: InTech; 2012. p. 181–210.
75. Ochroch E, Gottschalk A. Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thorac Surg Clin*. 2005;15:105–21.

76. Zhang R, Schwabe K, Krüger M, Haverich A, Krauss J, Alam M. Electrophysiological evidence of intercostal nerve injury after thoracotomy: an experimental study in a sheep model. *J Thorac Dis.* 2017;9:2461–5.
77. Kirby T, Rice T. Video-assisted pulmonary lobectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;5:316–20.
78. Kaiser L. Video-assisted thoracic surgery. Current state of the art. *Ann Surg.* 1994;220:720–34.
79. Reichert M, Bodner J. Minimalinvasive anatomische Lungenresektion. In: Müller MR, Watzka SB. *Expertise Thoraxchirurgie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 181-210.
80. Swanson S, Herndon J, D'Amico T, Demmy T, McKenna R, Green M, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol.* 2007;25:4993–7.
81. Yan T, Cao C, D'Amico T, Demmy T, He J, Hansen H, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:633–9.
82. Hansen H, Petersen R, Christensen M. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy using a standardized anterior approach. *Surg Endosc.* 2011;25:1263–9.
83. Gonzalez-Rivas D, Fieira E, Delgado M, Mendez L, Fernandez R, La Torre M de. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 3:S234-45.
84. Hansen H, Petersen R. Video-assisted thoracoscopic lobectomy using a standardized three-port anterior approach - The Copenhagen experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1:70–6.
85. Hennon M, Sahai R, Yendamuri S, Tan W, Demmy T, Nwogu C. Safety of thoracoscopic lobectomy in locally advanced lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3732–6.

86. Huang J, Xu X, Chen H, Yin W, Shao W, Xiong X, et al. Feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery following neoadjuvant therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 3:S267-73.
87. Li Y, Wang J. Video-assisted thoracoscopic surgery sleeve lobectomy with bronchoplasty: an improved operative technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:1108–12.
88. Petersen R, Pham D, Burfeind W, Hanish S, Toloza E, Harpole D, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1245–9.
89. Petersen R, Pham D, Toloza E, Burfeind W, Harpole D, Hanish S, et al. Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients receiving induction therapy for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:214–8.
90. Kamel M, Nasar A, Stiles B, Altorki N, Port J. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Is the Preferred Approach Following Induction Chemotherapy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27:495–500.
91. Burfeind W, D’Amico T. Thoracoscopic lobectomy. *Op Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;9:98–114.
92. Hokschi B, Birken-Bertsch H, Müller J. Thoracoscopy before Jacobaeus. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1288–90.
93. Roviato G, Rebuffat C, Varoli F, Vergani C, Mariani C, Maciocco M. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. *Surg Laparosc Endosc.* 1992;2:244–7.
94. Walker W, Carnochan F, Pugh G. Thoracoscopic pulmonary lobectomy. Early operative experience and preliminary clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:1111–7.
95. McKenna R. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:879-81.

96. Yim A, Ko K, Chau W, Ma C, Ho J, Kyaw K. Video-assisted thoracoscopic anatomic lung resections. The initial Hong Kong experience. *Chest*. 1996;109:13–7.
97. Ceppa D, Kosinski A, Berry M, Tong B, Harpole D, Mitchell J, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: a Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *Ann Surg*. 2012;256:487–93.
98. Scott W, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:234S-242S.
99. Witte B, Stenz C, Vahl C, Huertgen M. Comparative intention-to-treat analysis of the video-assisted thoracoscopic surgery approach to pulmonary segmentectomy for lung carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21:276–83.
100. Witte B, Wolf M, Hillebrand H, Huertgen M. Complete video-assisted thoracoscopic surgery anatomic segmentectomy for clinical stage I lung carcinoma - technique and feasibility. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13:148–52.
101. Witte B, Wolf M, Hillebrand H, Huertgen M. Split-lobe resections versus lobectomy for lung carcinoma of the left upper lobe: a pair-matched case-control study of clinical and oncological outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:1034–9.
102. Yamashita S-i, Tokuishi K, Anami K, Moroga T, Miyawaki M, Chujo M, et al. Thoracoscopic segmentectomy for T1 classification of non-small cell lung cancer: A single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:83–8.
103. Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, Adachi Y, Fujioka S, Haruki T, et al. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59:137–41.
104. Shapiro M, Weiser T, Wisnivesky J, Chin C, Arustamyan M, Swanson S. Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy for patients with small stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:1388–93.

105. Yamashita S-i, Chujo M, Kawano Y, Miyawaki M, Tokuishi K, Anami K, et al. Clinical impact of segmentectomy compared with lobectomy under complete video-assisted thoracic surgery in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *J Surg Res*. 2011;166:46–51.
106. Rocco G, Internullo E, Cassivi S, van Raemdonck D, Ferguson M. The variability of practice in minimally invasive thoracic surgery for pulmonary resections. *Thorac Surg Clin*. 2008;18:235–47.
107. Scott W, Allen M, Darling G, Meyers B, Decker P, Putnam J, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:976–81.
108. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen R, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:602–9.
109. Zhang R, Ferguson M. Video-Assisted versus Open Lobectomy in Patients with Compromised Lung Function: A Literature Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0124512.
110. Flores R, Park B, Dycoco J, Aronova A, Hirth Y, Rizk N, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:11–8.
111. Yan T, Black D, Bannon P, McCaughan B. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2553–62.

112. Kachare S, Dexter E, Nwogu C, Demmy T, Yendamuri S. Perioperative outcomes of thoroscopic anatomic resections in patients with limited pulmonary reserve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:459–62.
113. Lau K, Martin-Ucar A, Nakas A, Waller D. Lung cancer surgery in the breathless patient--the benefits of avoiding the gold standard. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:6–13.
114. Augustin F, Maier H, Weissenbacher A, Ng C, Lucciarini P, Ofner D, et al. Causes, predictors and consequences of conversion from VATS to open lung lobectomy. *Surg Endosc.* 2016;30:2415–21.
115. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Filosso P, Molinatti M, Oliaro A, et al. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:207–10.
116. Joshi G, Bonnet F, Shah R, Wilkinson R, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Ann Surg.* 2008;107:1026–40.
117. Andreetti C, Menna C, Ibrahim M, Ciccone A, D'Andrilli A, Venuta F, et al. Postoperative pain control: videothoroscopic versus conservative mini-thoracotomic approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:907–12.
118. Bendixen M, Jørgensen O, Kronborg C, Andersen C, Licht P. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:836–44.
119. Seok Y, Cho S, Lee J, Yang H, Kim K, Jheon S. The effect of postoperative change in bronchial angle on postoperative pulmonary function after upper lobectomy in lung cancer patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:183–8.

120. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:362–5.
121. Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Ann Thorac Surg.* 2001;72:879–84.
122. Miyoshi S, Yoshimasu T, Hirai T, Hirai I, Maebeya S, Bessho T, et al. Exercise capacity of thoracotomy patients in the early postoperative period. *Chest.* 2000;118:384–90.
123. LoMauro A, Aliverti A, Chiesa M, Cattaneo M, Privitera E, Tosi D, et al. Ribcage kinematics during exercise justifies thoracoscopic versus postero-lateral thoracotomy lobectomy prompt recovery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52:1197–205.
124. Nakata M, Saeki H, Yokoyama N, Kurita A, Takiyama W, Takashima S. Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:938–41.
125. Kaseda S, Aoki T, Hangai N, Shimizu K. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1644–6.
126. Handy J, Asaph J, Douville E, Ott G, Grunkemeier G, Wu Y. Does video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer provide improved functional outcomes compared with open lobectomy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:451–5.
127. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg.* 2000;24:27–30.
128. D'Amico T, Niland J, Mamet R, Zornosa C, Dexter E, Onaitis M. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:226–31.

129. Su S, Scott W, Allen M, Darling G, Decker P, McKenna R, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:747–52.
130. Sugi K, Kobayashi S, Sudou M, Sakano H, Matsuda E, Okabe K. Long-term prognosis of video-assisted limited surgery for early lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:456–60.
131. Jiang G, Yang F, Li X, Liu J, Li J, Zhao H, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for administration of adjuvant chemotherapy after lobectomy for non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2011;9:170.
132. Santambrogio L, Musso V. VATS lobectomy: Does surgical heterogeneity prevent evidence on pain control? *J Thorac Dis.* 2018;10:S1029-S1031.
133. Abdelsattar Z, Allen M, Shen K, Cassivi S, Nichols F, Wigle D, et al. Variation in Hospital Adoption Rates of Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer and the Effect on Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:454–60.
134. Garzon J, Ng C, Sihoe A, Manlulu A, Wong R, Lee T, et al. Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1996–2003.
135. Park H, Detterbeck F, Boffa D, Kim A. Impact of hospital volume of thoracoscopic lobectomy on primary lung cancer outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:372–9.
136. Heerdt P, Park B. The emerging role of minimally invasive surgical techniques for the treatment of lung malignancy in the elderly. *Thorac Surg Clin.* 2009;19:345–51.
137. Berry M, Hanna J, Tong B, Burfeind W, Harpole D, D'Amico T, et al. Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1093–9.

138. Ginsberg R, Hill L, Eagan R, Thomas P, Mountain C, Deslauriers J, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:654–8.
139. Hackett N, Oliveira G de, Jain U, Kim J. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg.* 2015;18:184–90.
140. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat M, Rajesh P, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: Are there any modifiable risk factors? *Thorax.* 2010;65:815–8.
141. Ciszewski P, Tyczka J, Nadolski J, Roszak M, Dyszkiewicz W. Lower preoperative fluctuation of heart rate variability is an independent risk factor for postoperative atrial fibrillation in patients undergoing major pulmonary resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:680–6.
142. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> (Zugriff am: 01.10.2019).
143. Heinrichs W, Blumrich W, Deil S, Freitag M, Kutz N, Lüdtke I, et al. Kerndatensatz Anästhesie Version 3.0 / 2010. *Anästhesi Intensivmed.* 2010;33–55.
144. Möller T, Becker T, Egberts J. Präkonditionierung von Lunge und Kreislauf vor viszeral- oder thoraxchirurgischen Eingriffen. *Chirurg.* 2019;90:529–36.
145. LaPar D, Bhamidipati C, Harris D, Kozower B, Jones D, Kron I, et al. Gender, race, and socioeconomic status affects outcomes after lung cancer resections in the United States. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:434–9.
146. Tong B, Kosinski A, Burfeind W, Onaitis M, Berry M, Harpole D, et al. Sex differences in early outcomes after lung cancer resection: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:13–8.

147. Kozower B, Sheng S, O'Brien S, Liptay M, Lau C, Jones D, et al. STS database risk models: Predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:875-81.
148. Cerfolio R, Bryant A, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer S, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest*. 2006;130:1796–802.
149. Ferguson M, Wang J, Hoffman P, Haraf D, Olak J, Masters G, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:245-9.
150. Schroder J, Kahlke V, Staubach K, Zabel P, Stuber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg*. 1998;133:1200–5.
151. Fernandez F, Falcoz P, Kozower B, Salati M, Wright C, Brunelli A. The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery databases: joint standardization of variable definitions and terminology. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:368–76.
152. Fernandez F, Kosinski A, Burfeind W, Park B, DeCamp M, Seder C, et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: Higher Quality Data and Superior Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:370–7.
153. Charlson M, Charlson R, Peterson J, Marinopoulos S, Briggs W, Hollenberg J. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:1234–40.
154. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:337–50.
155. Haruki T, Yurugi Y, Wakahara M, Matsuoka Y, Miwa K, Araki K, et al. Simplified comorbidity score for elderly patients undergoing thoracoscopic surgery for lung cancer. *Surg Today*. 2017;47:718–25.

156. Charlson M, Szatrowski T, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245–51.
157. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
158. Zhang R, Kyriss T, Dippon J, Boedeker E, Friedel G. External validation of the European risk model for morbidity (EuroLung1) using an institutional database on thoroscopic lobectomy. The 26th European Conference on General Thoracic Surgery. Ljubljana, Slovenia; 27-30.10.2018.
159. Song S-W, Lee H-S, Kim M-S, Lee J-M, Kim J-H, Nam B-H, et al. Preoperative serum fibrinogen level predicts postoperative pulmonary complications after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1974–81.
160. Fiorelli A, Vicidomini G, Mazzella A, Messina G, Milione R, Di Crescenzo V, et al. The influence of body mass index and weight loss on outcome of elderly patients undergoing lung cancer resection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:578–87.
161. Busch E, Verazin G, Antkowiak J, Driscoll D, Takita H. Pulmonary complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest*. 1994;105:760–6.
162. Cagini L, Andolfi M, Leli C, Potenza R, Ragusa M, Scarnecchia E, et al. B-type natriuretic peptide following thoracic surgery: a predictor of postoperative cardiopulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:e74-80.
163. Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, et al. B-type natriuretic Peptide as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications in elderly patients undergoing pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1051–5.
164. Nojiri T, Inoue M, Shintani Y, Takeuchi Y, Maeda H, Hamasaki T, et al. B-type natriuretic peptide-guided risk assessment for postoperative complications in lung cancer surgery. *World J Surg*. 2015;39:1092–8.

165. Bernard A, Deschamps C, Allen M, Miller D, Trastek V, Jenkins G, et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1076–82.
166. Marret E, Miled F, Bazelly B, El Metaoua S, Montblanc J de, Quesnel C, et al. Risk and protective factors for major complications after pneumonectomy for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10:936–9.
167. Mitsudomi T, Mizoue T, Yoshimatsu T, Oyama T, Nakanishi R, Okabayashi K, et al. Postoperative complications after pneumonectomy for treatment of lung cancer: multivariate analysis. *J Surg Oncol.* 1996;61:218–22.
168. Turna A, Solak O, Cetinkaya E, Kiliçgün A, Metin M, Sayar A, et al. Lactate dehydrogenase levels predict pulmonary morbidity after lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:483–7.
169. Fong C, Hazlett C, Imai K. Covariate balancing propensity score for a continuous treatment: Application to the efficacy of political advertisements. *Ann Appl Stat.* 2018;12:156–77.
170. Uramoto H, Nakanishi R, Fujino Y, Imoto H, Takenoyama M, Yoshimatsu T, et al. Prediction of pulmonary complications after a lobectomy in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2001;56:59–61.
171. Drent M, Cobben N, Henderson R, Wouters E, van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J*;9:1736–42.
172. Wu L-W, Kao T-W, Lin C-M, Yang H-F, Sun Y-S, Liaw F-Y, et al. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective observational study. *BMJ Open*;6:e011186.

173. Tas F, Aydiner A, Demir C, Topuz E. Serum lactate dehydrogenase levels at presentation predict outcome of patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:376–8.
174. Liu L, He Y, Ge G, Li L, Zhou P, Zhu Y, et al. Lactate dehydrogenase and creatine kinase as poor prognostic factors in lung cancer: A retrospective observational study. *PLoS One*;12:e0182168.
175. Liu H, Mao P, Wang J, Wang T, Xie C-H. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. *Neurochem Int*;94:48–56.
176. Qi T, Xu F, Yan X, Li S, Li H. Sulforaphane exerts anti-inflammatory effects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through the Nrf2/ARE pathway. *Int J Mol Med*;37:182–8.
177. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:597–603.
178. Hernán M, Robins J. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:578–86.
179. Esteva H, Núñez T, Rodríguez R. Neural networks and artificial intelligence in thoracic surgery. *Thorac Surg Clin*. 2007;17:359–67.
180. Bertsimas D, Dunn J, Velmahos G, Kaafarani H. Surgical risk is not linear: derivation and validation of a novel, user-friendly, and machine-learning-based Predictive Optimal Trees in Emergency Surgery Risk (POTTER) calculator. *Ann Surg*. 2018;268:574–83.

7 Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
ACS NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status
BNP	Natriuretisches Peptid vom B-Typ (engl.: B-type natriuretic peptide)
CALGB	The Cancer and Leukemia Group B
CBPS	Covariate Balancing Generalized Propensity Score
CCI	Charlson Comorbidity Index
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl.: Chronic-obstructive Pulmonary Disease)
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing
CRP	C-reaktives Protein
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Schlafmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DLCO	Diffusing capacity of the Lung for Carbon Monoxide
DLCO%	Soll-bezogener Relativwert des DLCO in Prozent
ECOG-Status	Eastern Cooperative Oncology Group Scale
ERS	European Respiratory Society
ESTS	European Society of Thoracic Surgeons
FEV ₁	Forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen
FEV ₁ %	Soll-bezogener Relativwert des FEV ₁ in Prozent

IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
LDH	Lactatdehydrogenase
NIS	Nationwide Inpatient Sample
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
ppoDLCO%	postoperativ zu erwartende DLCO% (engl.: predicted postoperative DLCO%)
ppoFEV ₁ %	postoperativ zu erwartende FEV ₁ % (engl.: predicted postoperative FEV ₁ %)
ppoVO ₂ max	postoperativ zu erwartende Wert von VO ₂ max (engl.: predicted postoperative VO ₂ max)
PSM	Propensity Score Matching
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
SBRT	stereotaktische Bestrahlung (engl.: Stereotactic Body Radiation Therapy)
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)
STS	Society of Thoracic Surgeons
ThRCRI	Thoracic Revised Cardiac Risk Index
TLCO	Transfer factor of the Lung for Carbon Monoxide
VATS	Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie (engl.: video-assisted thoracoscopic surgery)
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme

8 Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Winfried Padberg und Frau PD Dr. Biruta Witte, die diesen wichtigen Schritt meiner akademischen Laufbahn ermöglicht haben. Ich bin auch Herrn Prof. Dr. Godehard Friedel für seine Unterstützung bei meiner wissenschaftlichen Tätigkeit an der Lungenklinik *Schillerhöhe* in Stuttgart sehr dankbar. Ein herzliches Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. Mark Ferguson, meinen Mentor an der *University of Chicago*, für seine wissenschaftliche Anleitung zur Thematik der vorliegenden Habilitationsschrift und für stete Anregungen. Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. Axel Haverich an der *Medizinischen Hochschule Hannover*, wo ich die thoraxchirurgische Weiterbildung erhielt. Er ist mir Beispiel dafür, was ein akademischer Chirurg erreichen kann.

Für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen danke ich Herrn PD Dr. Jürgen Dippon an der *Universität Stuttgart*. Ohne seine kompetenten Beratungen wären viele interessante Ergebnisse nicht möglich geworden. Allen anderen, hier namentlich ungenannten Kolleginnen und Kollegen danke ich für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und Mitgestaltung meiner Publikationen.

Meinen Eltern, Herrn Prof. Dr. Bengu Zhang und Frau Prof. Dr. Lianmei Gong, sowie meiner Schwester, Frau Dr. Xueyan Zhang, sei ganz herzlich gedankt, dass sie mir Ausdauer und Motivation für alles wissenschaftliche Engagement gegeben haben. Gewidmet ist diese Arbeit meiner lieben Ehefrau Stella Gritsa als meinem größten Rückhalt, auch in sehr belastenden Zeiten.