

VI COPD 환자의 폐암 선별과 수술 위험도 평가

고령은¹, 신수민², 이 현¹, 박혜윤¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹호흡기내과, ²흉부외과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitations with enhanced systemic inflammation. COPD is associated with numerous additional pulmonary and extrapulmonary manifestations, including the development of primary lung cancer. The risk of lung cancer in COPD patients is up to 5-fold higher than that in smokers without COPD, and lung cancer is a leading cause of death in patients with mild and moderate COPD. Furthermore, COPD patients are at an increased risk of pulmonary complications and poorer survival after lung cancer surgery compared with those without COPD. In particular, COPD patients with both moderate-to-severe airflow limitation and emphysema are at almost a 9-fold increased risk of postoperative pulmonary complications and poorer survival than patients with neither of these conditions. In lung cancer patients with untreated COPD, preoperative bronchodilator treatment may improve pulmonary function and the respiratory symptoms, enabling such patients to undergo curative lung resection and to exhibit fewer postoperative pulmonary complications. Integrated assessment of the severity of airflow limitation and emphysema status, and optimization of perioperative COPD management are essential to minimize postoperative pulmonary complications developing after lung resection surgery.

Key Words: COPD, Emphysema, Lung cancer, Surgery, Postoperative Complication

Corresponding author: Hye Yun Park, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: hyeyunpark@skku.edu

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 비가역적인 기류 제한을 특징으로 하는 폐질환이다¹. 만성폐쇄성폐질환은 전 세계적으로 약 11.7%의 유병률을 보이고 있으며², 5차(2010년~2012년) 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)에 따르면 국내 40세 이상 인구의 약 13.7% (남성 23.3%, 여성 6.5%)가 만성폐쇄성폐질환을 가지고 있을 만큼 흔한 만성 질환이다³. 또한 같은 조사에 따르면 만성폐쇄성폐질환의 유병률은 2010년 12.2%에서 2011년 13.2%, 2012년 15.5%로 꾸준히 증가하고 있다³. 많은 만성 폐쇄성폐질환 환자는 삶의 질과 예후에 영향을 미칠 수 있는 여러 동반 질환을 가지고 있다⁴. 이 중 폐암은 경증(mild) 및 중등도(moderate)의 만성폐쇄성폐질환 환자의 가장 주요한 사망 원인이다⁵. 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐암 발생 위험도는 만성폐쇄성폐질환이 없는 흡연자에 비해 2배에서 많게는 5배까지 높다⁶. 또 다른 연구에 의하면 새로 진단된 폐암 환자의 만성폐쇄성폐질환의 유병률은 50%로, 나이, 연령, 흡연력을 맞추어 조사한 일반 대조군의 유병률인 8%보다 유의하게 높았다⁷.

우리나라는 2017년 4월부터 고위험 흡연자를 대상으로 폐암 검진 시범 사업을 시작하였고, 앞으로 폐암 검진 사업을 점진적으로 확대할 예정이다. 검진 대상자는 55세 이상 74세 이하의 30갑년 이상의 흡연력을 가진 현재 흡연자와 금연한지 15년 이내인 과거 흡연자이다⁸.

폐암 검진 사업을 진행할수록 만성폐쇄성폐질환 환자에서 조기 폐암이 발견되는 경우는 더 많아질 것이다. 조기 폐암의 최우선 치료는 수술이지만 만성폐쇄성폐질환 환자는 폐암 수술 후 폐 합병증이 일반인보다 더 잘 발생하기 때문에 신중을 기해야 한다. 따라서 조기 폐암이 진단된 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐암 수술 전 수술 위험도 평가는 임상적으로 점점 더 중요해질 것이다.

2. 만성폐쇄성폐질환과 폐암의 연관성

만성폐쇄성폐질환의 대표적인 특징인 기류 제한(airflow limitation)과 폐기종(emphysema) 모두 폐암 발생과 밀접한 관련성이 있다. 미국에서 제1차 국민건강영양조사를 시행하였을 때, 심장과 폐의 건강 상태에 대한 설문조사와 폐기능 검사를 함께 받았던 5,402명을 22년동안 추적 관찰했을 때, 113명에서 폐암이 발생하였다. 이들 중 경증의 기류 제한과 정상 폐기능을 가진 대상자 사이에는 폐암의 발생 위험도의 차이가 없었던 반면, 중등도 또는 중증(moderate-to-severe)의 기류 제한이 동반된 경우에는 정상 폐기능을 가진 대상자에 비해 폐암 발생 위험도가 2.8배로 유의하게 높았다⁹. 폐확산능(DLco, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide)은 폐기종의 중증도를 대변한다고 잘 알려진 지표이다. BODE 코호트의 일부 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 한 연구에 의하면, 만성폐쇄성폐질환의 폐암 발생률은 폐확산능과 밀접한 관계를 보였다. 즉, 폐암 발생률은 폐확산능이 예측치의 80% 이상(DLco \geq 80% predicted)인 환자군보다 예측치의 80% 미만(DLco $<$ 80% predicted)인 환자군에서 유의하게 높았다¹⁰. 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 이용하여 측정된 폐기종 역시 폐암 발생과 관련성이 높은 독립적인 인자였으며¹¹, 특히 폐기종과 기류 제한을 모두 가지고 있는 환자에서 폐암이 발생할 확률이 가장 높았다¹².

만성폐쇄성폐질환과 폐암의 연관성을 밝히기 위해 다양한 연구들이 진행되고 있으나, 만성폐쇄성폐질환이 폐암의 위험성을 증가시키는 원인은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 현재까지는 흡연, 유전적 감수성, 발암물질의 제거 장애 등을 원인으로 추정하고 있다. Malkinson 등은 쥐를 이용한 동물실험을 통해 만성폐쇄성폐질환에 의한 만성 염증반응이 기도의 반복적인 상피세포 손상과 세포의 순환율을 증가시키고 DNA의 오류를 증가시킨다고 보고하였다¹³. 또한 만성폐쇄성폐질환과 폐암은 다양한 유전학적인 감수성을 공유하고 있다. 염색체 6q와 염색체 12는 폐기능 저하와 폐암 발생에 영향을 주며, α 1 antitrypsin과 microsomal epoxide hydrolase 등에 관계된 다양한 유전자가 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐암 발생과 연관성이 있음이 보고되었다¹⁴⁻¹⁷. 이에 더하여, Wang 등¹⁸은 염색체 15q24~25에 있는 CHRNA5-A3이 직접적으로 폐암 발생에 영향을 미칠 뿐만 아니라 흡연 습관과 만성폐쇄성폐질환을 통해서도 폐암 발생에 영향을 준다고 보고하였다. 만성폐쇄성폐질환과 폐암 사이의 유전적 연관성에 대한 연구는 여전히 진행 중이며, 폐암 환자에서 만성폐쇄성폐질환 환자의 분류에 대한 어려움을 극복하기 위해 폐기능 평가와 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서의 폐기종을 분류에 활용하는 노력도 함께 이루어지고 있다¹⁹.

3. 만성폐쇄성폐질환이 동반된 폐암 환자의 수술적 치료와 수술 후 폐합병증 발생

폐암의 표준 수술법은 폐암이 포함되어 있는 폐엽 또는 그 보다 더 넓은 폐 조직을 절제하는 해부학적 절제술(anatomic resection)이다. 그러나 일부 환자는 이러한 근치적 수술(curative surgery)을 받을 수 있을 만큼 폐기능이 충분하지 않기 때문에, 설상 절제술(wedge resection)이나 분엽 절제술(sublobar resection) 같은 제한적인 폐 절제술(limited lung resection)을 받기도 한다. 제한적인 폐 절제술을 받은 환자의 예후에 대해서는 상반된 연구결과가 존재한다. 제한적인 폐 절제술을 받은 환자군과 폐엽 절제술(lobectomy)을 받은 환자군의 5년 생존율이 다르지 않다는 보고가 있는 반면^{20,21}, 제한적인 폐 절제술을 받은 환자군이 폐엽 절제술을 받은 환자군보다 폐암 재발률이 높았고, 5년 생존율도 낮았다는 연구결과도 있다^{22,23}. 따라서 환자의 폐기능과 신체적 활동 정도가 근치적 수술을 견딜 수

있다면 가능한 근치적 수술을 시행해야 하겠지만, 폐기능이 충분하지 못할 경우 폐암의 병기, 종양의 크기 및 위치 등을 고려하여 제한적인 폐절제술을 시행할 수 있을 것이다⁶.

수술 가능한 병기로 폐 절제술을 받은 만성폐쇄성폐질환이 동반된 폐암 환자는 만성폐쇄성폐질환이 동반되지 않은 폐암 환자보다 폐암 절제술 후 폐 합병증이 잘 발생한다. Sekine 등²⁴은 폐암으로 폐절제술을 시행한 만성폐쇄성폐질환 환자는 만성폐쇄성폐질환이 동반되지 않은 환자보다 공기 누출(prolonged air leak)과 기흉(pneumothorax), 폐허탈(atelectasis), 폐렴(pneumonia)의 발생률이 더 높았고, 가정산소치료(home O₂ supplement)를 포함한 산소치료나 기계 호흡 치료(mechanical ventilation)를 더 오래 받았다고 보고하였다.

만성폐쇄성폐질환의 중증도를 나타내는 두 가지 폐기능 지표인 1초간 노력성 폐활량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)과 폐확산능은 폐암 환자의 수술 후 폐합병증 발생에 큰 영향을 미친다²⁵⁻²⁹. 흥미롭게도 이 두 지표의 감소는 독립적으로 폐암 수술 후 폐 합병증을 증가시킬 뿐 아니라 복합적으로 영향을 미치기도 하는데, 이 두 지표가 모두 감소할 경우(기류 제한과 폐기종이 모두 동반)에는 폐암 수술 후 폐 합병증 발생이 가중되는 효과가 있다. 최근 발표된 Shin 등²⁹의 연구에 의하면, 중증도 이상의 기류 제한과 폐기종이 동반된 경우에 기류제한과 폐기종이 모두 없는 경우에 비해 폐암 수술 후 폐 합병증이 약 9배가 더 많이 발생하였다.

4. 폐암 수술 후 만성폐쇄성폐질환 환자의 장기 생존에 영향을 미치는 인자

여러 후향적 연구들은 만성폐쇄성폐질환을 동반한 폐암 환자가 만성폐쇄성폐질환을 동반하지 않은 폐암 환자에 비해 전체 생존율이 유의하게 낮다고 보고하였다^{24,29,31}. 만성폐쇄성폐질환 환자의 1초간 노력성 폐활량 또는 폐확산능의 감소는 폐암 수술 후 만성폐쇄성폐질환 환자의 장기 생존에 영향을 미치는 매우 중요한 인자이다²⁸. 이 두 지표가 모두 낮은, 즉 중증도 및 중도의 기류 제한과 폐기종을 동시에 가지고 있는, 폐암 환자는 기류제한과 폐기종이 모두 없는 폐암 환자보다 장기 생존율이 낮았다²⁹.

5. 폐암 수술 전 만성폐쇄성폐질환의 관리

만성폐쇄성폐질환 환자의 수술 후 폐 합병증은 수술 후 1초간 노력성 폐활량 또는 폐확산능이 예측치의 30~40% 미만일 때 증가한다^{1,25}. 따라서, 수술 전 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐기능을 최대한 향상시켜 폐암 수술을 진행하면 폐암 수술 후 발생하는 폐합병증을 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 목적으로 시도해 볼 수 있는 치료는 기관지 확장제 흡입 치료와 호흡 재활이다. 한 연구에 의하면 폐암 수술 전 새로 진단된 21명의 만성폐쇄성폐질환 환자에게 2주간 tiotropium 흡입 치료를 시행했을 때 수술 전 1초간 노력성 폐활량이 의미있게 향상되었고 호흡기 증상 또한 호전되었다. Tiotropium 사용에 의한 부작용은 없었다³². 또 다른 연구는 폐암 수술을 받은 104명의 중증도-중증 만성폐쇄성 환자를 수술 전후로 tiotropium 흡입 치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군으로 나누어 후향적으로 비교하였는데, tiotropium 흡입 치료를 시행한 군에서 수술 후 심폐질환 합병증이 더 적게 발생하였고, 염증 반응을 나타내는 혈액 생체 지표(biomarker)인 백혈구와 CRP (C-reactive protein)가 수술 후에 유의 있게 낮았다고 보고하였다³³. 이와 더불어, 호흡 재활이 만성폐쇄성폐질환 환자의 운동능력을 향상시키고 호흡곤란을 포함한 증상 개선 효과가 있는 것을 고려할 때, 수술 전 호흡 재활은 폐암 수술 후 폐 합병증을 줄일 수 있을 것으로 기대된다^{34,36}. 또한 만성폐쇄성폐질환 환자는 폐암 진단 당시에도 흡연 중인 경우가 많으므로 수술 전에는 반드시 금연을 권유하여 폐암 수술 후 폐 합병증 발생을 예방해야 한다³⁷⁻³⁹.

6. 만성폐쇄성폐질환 환자의 폐암 선별(Screening)

국내에서는 2017년 4월부터 폐암 검진 시범 사업이 시작되었다. 폐암 검진 시범 사업은 나이와 흡연력에 바탕을 두고 시행하는 사업으로, 만성폐쇄성폐질환 동반 유무는 고려하고 있지 않다. 따라서 현재까지는 만성폐쇄성폐질환

환자를 위한 폐암 검진 권고 사항이 따로 존재하지 않고, 비흡연 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 폐암의 위험이 증가하지 않는다는 보고도 있기 때문에⁴⁰, 만성폐쇄성폐질환 환자에서도 일반인과 동일한 기준을 적용하여 폐암 검진을 시행하면 될 것으로 생각된다.

7. 결론

폐암은 만성폐쇄성폐질환의 주요한 동반 질환으로 만성폐쇄성폐질환의 예후에 매우 중요하다. 또한 만성폐쇄성폐질환은 수술적 절제를 시행한 폐암 환자의 수술 후 폐합병증 발생과 장기 생존율에 영향을 미치는 매우 중요한 인자이다. 특히, 기류 제한과 폐기종이 동시에 있는 경우 폐암 수술 후 폐 합병증 발생이 높고 장기 생존율이 낮다. 따라서 적절한 흡입기 사용, 호흡 재활, 금연 등을 포함한, 수술 전 최적화된 만성폐쇄성폐질환 치료가 폐암 수술 전에 반드시 필요하다. 만성폐쇄성폐질환 환자를 위한 폐암 검진 권고안이 아직까지 존재하지는 않기 때문에, 만성폐쇄성폐질환 환자도 일반적인 폐암 검진 권고안에 따라 폐암 선별 검진을 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

References

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Internet]. 2017 [cited 2017 March]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:020415.
3. Park H, Jung SY, Lee K, Bae WK, Lee K, Han JS, et al. Prevalence of chronic obstructive lung disease in Korea using data from the fifth Korea national health and nutrition examination survey. *Korean J Fam Med* 2015;36:128-34.
4. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:728-35.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
6. Raviv S, Hawkins KA, DeCamp MM Jr, Kalhan R. Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: enhancing surgical options and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1138-46.
7. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.
8. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
9. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-80.
10. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:913-9.
11. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007;132:1932-8.
12. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:738-44.
13. Malkinson AM. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review. *Exp Lung Res* 2005;31:57-82.
14. Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:16-22.
15. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008;168:1097-103.
16. Lee WJ, Brennan P, Boffetta P, London SJ, Benhamou S, Rannug A, et al. Microsomal epoxide hydrolase poly-

- morphisms and lung cancer risk: a quantitative review. *Biomarkers* 2002;7:230-41.
17. Li H, Fu WP, Hong ZH. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A comprehensive meta-analysis. *Oncol Lett* 2013;5:1022-30.
 18. Wang J, Spitz MR, Amos CI, Wilkinson AV, Wu X, Shete S. Mediating effects of smoking and chronic obstructive pulmonary disease on the relation between the CHRNA5-A3 genetic locus and lung cancer risk. *Cancer* 2010;116:3458-62.
 19. El-Zein RA, Young RP, Hopkins RJ, Etzel CJ. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease and/or lung cancer: important considerations when evaluating risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:522-7.
 20. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:1033-7.
 21. Griffin JP, Eastridge CE, Tolley EA, Pate JW. Wedge resection for non-small cell lung cancer in patients with pulmonary insufficiency: prospective ten-year survival. *J Thorac Oncol* 2006;1:960-4.
 22. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1087-93; discussion 1093-4.
 23. Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, Hinterberger L, Stoelben E, Hasse J, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins—implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:522-7.
 24. Sekine Y, Behnia M, Fujisawa T. Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. *Lung Cancer* 2002;37:95-101.
 25. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:902-10.
 26. Wang J, Olak J, Ultmann RE, Ferguson MK. Assessment of pulmonary complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1444-7.
 27. Yano T, Yokoyama H, Fukuyama Y, Takai E, Mizutani K, Ichinose Y. The current status of postoperative complications and risk factors after a pulmonary resection for primary lung cancer. A multivariate analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:445-9.
 28. Berry MF, Yang CJ, Hartwig MG, Tong BC, Harpole DH, D'Amico TA, et al. Impact of pulmonary function measurements on long-term survival after lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2015;100:271-6.
 29. Shin S, Park HY, Kim H, Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Joint effect of airflow limitation and emphysema on postoperative outcomes in early-stage nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2016;48:1743-50.
 30. Sekine Y, Yamada Y, Chiyo M, Iwata T, Nakajima T, Yasufuku K, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage IA lung cancer after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:946-50.
 31. Zhai R, Yu X, Shafer A, Wain JC, Christiani DC. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. *Chest* 2014;145:346-53.
 32. Kobayashi S, Suzuki S, Niikawa H, Sugawara T, Yanai M. Preoperative use of inhaled tiotropium in lung cancer patients with untreated COPD. *Respirology* 2009;14:675-9.
 33. Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Nakagiri T, et al. Inhaled tiotropium to prevent postoperative cardiopulmonary complications in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring lung cancer surgery. *Surg Today* 2014;44:285-90.
 34. Stav D, Raz M, Shpirer I. Three years of pulmonary rehabilitation: inhibit the decline in airflow obstruction, improves exercise endurance time, and body-mass index, in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2009;9:26.
 35. Verrill D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *Chest* 2005;128:673-83.
 36. Ries AL, Make BJ, Lee SM, Krasna MJ, Bartels M, Crouch R, et al. The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial. *Chest* 2005;128:3799-809.
 37. Yildizeli B, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Chataigner O, Darteville PG. Morbidity, mortality, and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:95-102.
 38. Suzuki M, Otsuji M, Baba M, Saitoh Y, Iizasa T, Shibuya K, et al. Bronchopleural fistula after lung cancer surgery.

- Multivariate analysis of risk factors. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2002;43:263-7.
39. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest* 2005;127:1977-83.
 40. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013;1:543-50.